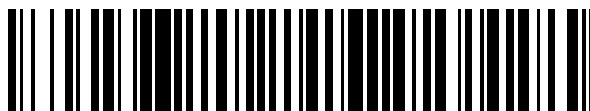


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 155**

51 Int. Cl.:

C07D 333/24 (2006.01) **A61K 31/381** (2006.01)
C07D 333/34 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01)
C07D 333/40 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07H 9/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2013** **PCT/FR2013/051702**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014** **WO14013181**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2013** **E 13744751 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016** **EP 2875010**

54 Título: **Derivados de tiofenos de utilidad en el tratamiento de la diabetes**

30 Prioridad:

20.07.2012 FR 1257079

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

07.02.2017

73 Titular/es:

METABRAIN RESEARCH (100.0%)
4 avenue du Président François Mitterand
91380 Chilly Mazarin, FR

72 Inventor/es:

LEPIFRE, FRANCK, F.;
LENA, GERSANDE, R.;
AUTIER, VALÉRIE;
KERGOAT, MICHELINE, R.;
FAVERIEL, LAUREN, R.;
CHARON, CHRISTINE, G.;
RAYNAL, SOPHIE, N. y
AUDET, ANNICK, M.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 600 155 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tiofenos de utilidad en el tratamiento de la diabetes

5 Descripción de la invención

La presente invención se refiere a derivados de tiofeno de utilidad en el tratamiento de patologías asociadas al síndrome metabólico, en especial para el tratamiento o la prevención de la diabetes.

10 La diabetes mellitus es un grupo muy heterogéneo de enfermedades que tienen todas en común una serie de características: hiperglucemia, anomalías funcionales y cuantitativas de las células beta pancreáticas, una resistencia tisular a la insulina y un mayor riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo, especialmente cardiovasculares.

15 La diabetes de tipo 2 se ha convertido en un importante problema de salud pública. Su prevalencia ha aumentado notablemente en los países más industrializados, pero aún más en los países en plena expansión económica. En la actualidad se puede hablar de una epidemia de esta enfermedad, que conlleva importantes complicaciones que pueden convertirse en invalidantes o incluso letales, entre otras, insuficiencia renal, infarto de miocardio, o accidentes cerebrovasculares.

20 Algunas cifras sobre la diabetes (datos de la OMS):

- Más de 220 millones de personas son diabéticas en el planeta.
- La diabetes multiplica por 3 el riesgo de accidente vascular
- 25 • La diabetes es la primera causa de ceguera e insuficiencia renal en el mundo occidental.
- Según las estimaciones, la diabetes ha matado 1,1 millones de personas en 2005.
- Según las proyecciones de la OMS, el número de fallecimientos por diabetes se duplicará entre 2005 y 2030.

30 En Francia, el cuidado y los tratamientos de las personas diabéticas suponen una carga importante para el presupuesto del seguro de enfermedad. Teniendo en cuenta las cifras alarmantes del número de pacientes diabéticos en el mundo, desde ahora hasta 2030, numerosas empresas farmacéuticas y biotecnológicas invierten fuertemente en I+D en el campo del metabolismo y más concretamente en el de la diabetes tipo 2 con el fin de poner en el mercado novedosos fármacos alternativos.

35 En la actualidad, ningún tratamiento de la diabetes tipo 2 no es capaz puede restablecer un equilibrio glucémico normal que dure 24 horas, y no están desprovistos de efectos secundarios. Ninguno tiene en cuenta la patología completa de la enfermedad y solamente está destinado a corregir uno u otro defecto. Los antidiabéticos comercializados más recientemente no han supuesto una mejora en el control glucémico superior a la observada con los tratamientos ya existentes, y han supuesto efectos secundarios indeseables, lo que deja lugar para nuevos tratamientos potenciales.

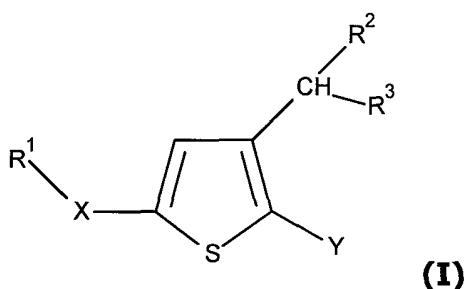
40 Existe, por tanto, una necesidad de nuevas moléculas útiles en el tratamiento o la prevención de la diabetes, sus complicaciones y/o de las patologías asociadas, ventajosamente, de la diabetes de tipo 2.

45 Los inventores han descubierto, de forma sorprendente, que algunos derivados de tiofeno que presentan una actividad inhibidora de la producción hepática de glucosa y activadora de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa y que en particular pueden utilizarse como productos de uso farmacéutico en los pacientes que lo necesitan, especialmente para la prevención y/o el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones y/o patologías asociadas (obesidad, hipertensión, etc...), ventajosamente la diabetes de tipo 2.

50

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere, por tanto, a derivados de tiofeno de la fórmula general I siguiente:

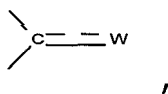


55

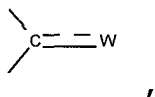
donde:

Y representa un grupo arilo, ventajosamente fenilo (Ph), un grupo heteroarilo, ventajosamente furilo, o un grupo benzo-1,3-dioxol, estando el grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -CN; un átomo de halógeno, ventajosamente seleccionado entre Cl o F; -O(alquilo C₁-C₆) ventajosamente -OMe, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, ventajosamente F, tal como, por ejemplo -OCF₃ o -OCHF₂, o por un grupo -O(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -OMe; alquilo C₁-C₆, ventajosamente metilo, sustituido por uno o varios átomos de halógeno, ventajosamente F, tal como, por ejemplo, -CF₃, o por un grupo -O(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -OMe, tal como, por ejemplo, -CH₂OMe, o por un grupo -OH tal como, por ejemplo, -CH₂OH; -SO₂(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -SO₂Me; -CONRaRb donde **Ra** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, ventajosamente metilo y **Rb** representa un grupo alquilo C₁-C₆; u -OH; los ejemplos de grupo arilo opcionalmente sustituido son Ph, 4-F-Ph, 2,3-(F)2-Ph, 2-F-4-Cl-Ph, 4-Cl-Ph, 3,4-(Cl)2-Ph, 3-NC-Ph, 4-NC-Ph, 3-MeO-Ph, 4-MeOPh, 2-MeO-3-F-Ph et 2-OH-3-F-Ph;

X representa un grupo -SO₂ o un grupo



ventajosamente un grupo

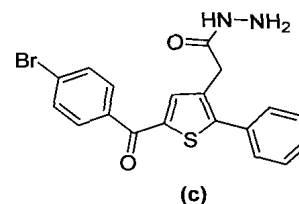
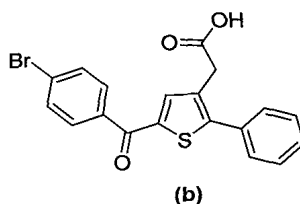
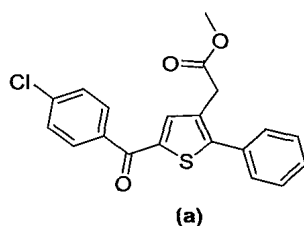


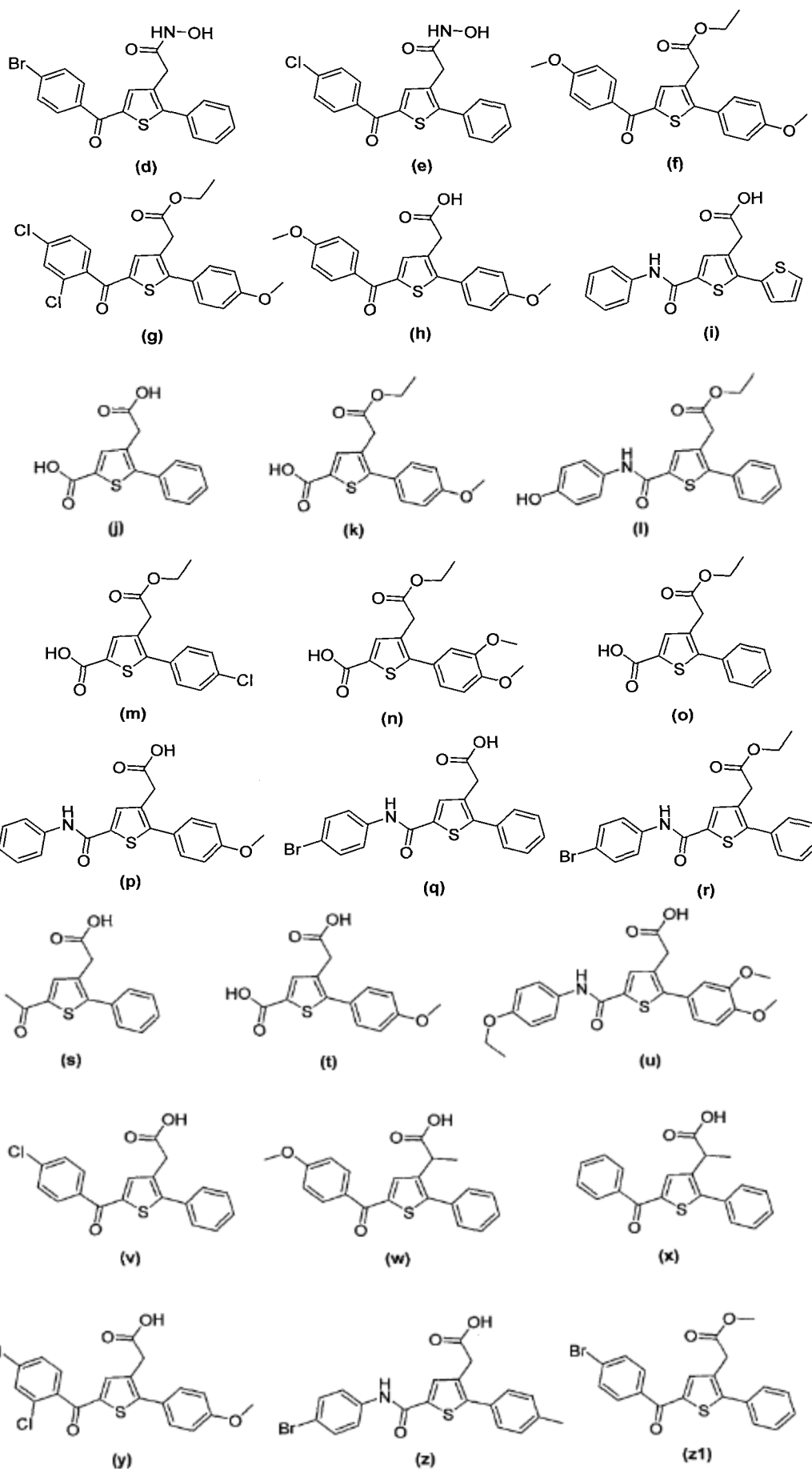
donde representa un enlace y **W** representa un átomo de oxígeno o el grupo -NOR⁴, donde **R**⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo (alquilo C₁-C₆)arilo, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -CN; un átomo de halógeno, ventajosamente seleccionado entre Cl o F; -O(alquilo C₁-C₆) ventajosamente -OMe, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, ventajosamente F, o por un grupo -O(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -OMe; alquilo C₁-C₆ sustituido por uno o varios átomos de halógeno, ventajosamente F, o por un grupo -O(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -OMe o por un grupo -OH; -SO₂(alquilo C₁-C₆); -CONRa'Rb' donde **Ra'** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ y **Rb'** representa un grupo alquilo C₁-C₆, u -OH o

está ausente y **W** representa -OH;
R¹ representa

- un grupo alquilo C₁-C₆, ventajosamente metilo o etilo, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, ventajosamente Cl, tal como, por ejemplo, -(CH₂)₂Cl;
- un grupo cicloalquilo C₃-C₆, ventajosamente ciclopropilo o ciclohexilo;
- un grupo (alquil C₁-C₆)O(alquil C₁-C₆);
- un grupo (alquil C₁-C₆)NR(alquil C₁-C₆) donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, ventajosamente metilo;
- un grupo arilo, ventajosamente fenilo (Ph), estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -CN; un átomo de halógeno, ventajosamente seleccionado entre Cl o F; -O(alquilo C₁-C₆) ventajosamente -OMe, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, ventajosamente F, tal como, por ejemplo -OCF₃ o -OCHF₂, o por un grupo -O(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -OMe; -SO₂(alquilo C₁-C₆) ventajosamente -SO₂Me; -CONRa'Rb" donde Ra" representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ ventajosamente metilo y Rb" representa un grupo alquilo C₁-C₆ ventajosamente metilo; donde alquilo C₁-C₆ es ventajosamente metilo, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, ventajosamente F, tal como, por ejemplo, -CF₃, o por un grupo -O(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -OMe, tal como, por ejemplo, -CH₂OMe, o por un grupo -OH tal como, por ejemplo, -CH₂OH; los ejemplos de grupo arilo opcionalmente sustituido son Ph, 2-F-Ph, 3-F-Ph, 4-F-Ph, 2,3-(F)2-Ph, 2,4-(F)2-Ph, 2,5-(F)2-Ph, 3,5-(F)2-Ph, 3-Cl-Ph, 2,4-(Cl)2-Ph, 3,4-(Cl)2-Ph, 4-NC-Ph, 2-MeO-Ph, 4-MeO-Ph, 3-MeO-Ph, 3-F-4-MeO-Ph y 3-Me-4-F-Ph;
- un grupo (alquil C₁-C₆)arilo; ventajosamente (alquil C₁-C₆) fenilo, en particular bencilo o (CH₂)₂fenilo, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -CN; un átomo de halógeno, ventajosamente seleccionado entre Cl o F, en especial F; -O(alquilo C₁-C₆) ventajosamente -OMe; o alquilo C₁-C₆, ventajosamente metilo; los ejemplos de grupo (alquil C₁-C₆)arilo opcionalmente sustituido son CH₂Ph, CH₂-4-F-Ph y (CH₂)₂Ph;

- un grupo -NH-arilo, ventajosamente -NH-fenilo, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -CN; un átomo de halógeno, ventajosamente F o Cl; -O(alquilo C1-C6) ventajosamente -OMe; o alquilo C1-C6, ventajosamente metilo; los ejemplos de grupo -NH-arilo opcionalmente sustituidos son NH-4-Br-Ph, NH-3-MeO-Ph y NH-4-MeO-Ph;
- 5 - un grupo -NH(alquilo C1-C6)arilo, ventajosamente -NH(alquil C1-C6)fenilo, en particular -NH(CH₂)fenilo, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -CN; un átomo de halógeno; -O(alquilo C1-C6) ventajosamente -OMe; o alquilo C1-C6, ventajosamente metilo; los ejemplos de grupo -NH(alquil C1-C6)arilo opcionalmente sustituido son -NHCH₂-3-MeOPh y NHCH₂-4-MeO-Ph;
- 10 - un grupo heteroarilo, ventajosamente furilo, piridilo o tiazolilo, opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, en especial -Cl (preferentemente, no está sustituido);
- un grupo -OH;
- un grupo morfolina; o
- un grupo N-fenilpiperazina;
- 15 - un grupo NH-NH-CO-arilo donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, ventajosamente Cl y un grupo -O(alquilo C1-C6) ventajosamente -OMe;
- un grupo NH-NH-CO-heteroarilo, ventajosamente NH-NH-CO-piridilo.
- 20 **R²** representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₆, ventajosamente un grupo metilo; un grupo (alquilo C₁-C₆)arilo, ventajosamente un grupo (alquilo C₁-C₆)fenilo, en particular un grupo bencilo; o un grupo (alquil C₁-C₆)O(alquilo C₁-C₆), ventajosamente un grupo -CH₂OCH₃; ventajosamente **R²** representa un átomo de hidrógeno; **R³** representa
- 25 - un grupo -COOR₅, donde R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, tal como, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, isopropilo y t-butilo, o el grupo glucopiranososa;
- un grupo -COSR₆, donde R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6;
- un grupo -CONR₇R₈, donde R₇ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, tal como un grupo metilo, y R₈ representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C1-C6, ventajosamente etilo o
- 30 metilo, opcionalmente sustituido por un grupo -OH, tal como, por ejemplo, -(CH₂)₂OH; un grupo -OH; un grupo -O(alquilo C1-C6), ventajosamente -Oetilo; un grupo -NH₂; un grupo -(alquil C1-C6)NR₉R₁₀, ventajosamente -(CH₂)₂NR₉R₁₀, donde R₉ et R₁₀ reasentan, ambos dos, un grupo alquilo C1-C6, ventajosamente un grupo metilo o etilo; un grupo -(alquil C1-C6)COOH ventajosamente -CH₂COOH; un grupo -(alquil C1-C6)COO(alquil C1-C6) ventajosamente -CH₂COOetilo; un grupo arilo ventajosamente
- 35 fenilo (Ph); o un grupo heteroarilo; los ejemplos de grupo -CONR₇R₈ son CONH₂, CONH₂Et, CONHOH, CONHOEt, CONHNH₂, CONH(CH₂)₂OH, CONH(CH₂)₂NMe₂, CONH(CH₂)₂NEt₂, CONMeCH₂COOH, CONMeCH₂COOEt, CONMeOMe, CONHPh y CONHheteroarilo;
- un grupo -CSNR₁₁R₁₂ en donde R₁₁ y R₁₂ representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, tal como, por ejemplo, un grupo etilo, ventajosamente R₁₁ representa un átomo de hidrógeno y R₁₂ representa un grupo alquilo C1-C6, tal como, por ejemplo, un grupo etilo;
- 40 - un grupo -CN;
- un grupo -C(=NH)NHOH;
- un grupo -COMorfolina;
- un grupo -COpirrolidina;
- 45 - un grupo -CON-Me-piperazina;
- un grupo -COguanidina o -COguanidina-BOC;
- un grupo tetrazol; o
- un grupo oxadiazolona;
- 50 o un enantiómero, diastereoisómero, hidrato, solvato, tautómero, mezcla racémica o sal farmacéuticamente aceptable de estos, con la excepción de los compuestos (a) a z1 de la siguiente fórmula:





Los documentos [1] a [9] divulgan 11 compuestos de estructuras abarcadas por la fórmula general (1) (compuestos (a) a (e), (q), (t), (v) a (x) y (z1) anteriores) sin describir, sin embargo, actividad antidiabética. Por tanto, se han excluido de los productos de fórmula (1) pero no el uso de dichos productos del tratamiento o la prevención de la diabetes.

Además, 16 compuestos de estructuras abarcadas por la fórmula general (1) (compuestos (f) a (p), (r), (s), (u), (y) y (z) anteriores) están comercialmente disponibles sin que se haya divulgado ninguna actividad terapéutica, cualquiera que sea. Por tanto, se han excluido de los productos de fórmula (1) pero no el uso de dichos productos como medicamento, y especialmente para el tratamiento o la prevención de la diabetes.

En el marco de la presente invención, se entiende por "grupo arilo", un ciclo aromático que tiene de 5 a 8 átomos de carbono o varios ciclos aromáticos condensados que tienen de 5 a 14 átomos de carbono. En particular, los grupos arilo pueden ser grupos monocíclicos o bicíclicos, preferentemente fenilo o naftilo. Ventajosamente, se trata de un grupo fenilo (Ph).

En el marco de la presente invención, se entiende por "grupo heteroarilo", cualquier grupo hidrocarburo aromático de 3 a 9 átomos de carbono que incluye uno o varios heteroátomos, tales como, por ejemplo, átomos de azufre, nitrógeno u oxígeno. El heteroarilo de acuerdo con la presente invención puede estar constituido por uno o varios ciclos condensados. Los ejemplos de grupos heteroarilo son los grupos furilo, isoxazilo, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol. Ventajosamente, el grupo heteroarilo se selecciona entre los grupos furilo, piridilo y tiazolilo. De forma ventajosa, se trata del grupo furilo.

En el marco de la presente invención, se entiende por "átomo de halógeno" cualquier átomo de halógeno, ventajosamente seleccionado entre Cl, Br, I o F, en especial seleccionado entre F, Cl o Br, en especial F o Cl.

En el marco de la presente invención, se entiende por "grupo alquilo C₁-C₆", cualquier grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, en particular, los grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo. Ventajosamente, se trata de un grupo metilo, etilo, isopropilo o t-butilo, en especial un grupo metilo o etilo, más especialmente un grupo metilo.

En el marco de la presente invención, se entiende por "grupo cicloalquilo C₃-C₆", cualquier ciclo de hidrocarburo saturado que comprende de 3 a 6 átomos de carbono, en particular, el grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Ventajosamente, se trata de un grupo ciclopropilo o ciclohexilo.

En el marco de la presente invención, se entiende por "grupo alquil C₁-C₆)arilo", cualquier grupo arilo tal como se ha definido anteriormente, unido mediante un grupo alquilo C₁-C₆ tal como se ha definido anteriormente. En particular, un ejemplo de (grupo alquil C₁-C₆)arilo es un grupo bencilo o -(CH₂)₂fenilo.

En el marco de la presente invención, se entiende por "farmacéuticamente aceptable" lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente seguro, no tóxico ni biológicamente ni de otra forma indeseable y que es aceptable para su uso tanto veterinario como en la farmacopea humana. En el marco de la presente invención, se entiende por "sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto" las sales que sean farmacéuticamente aceptables, como se ha definido en el presente documento, y que tienen la actividad farmacológica deseada del compuesto progenitor. Dichas sales comprenden:

(1) las sales de adición de ácido formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácidos sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético, ácido trifluoroacético y similares; o

(2) las sales formadas cuando un protón ácido incluido en el compuesto progenitor bien se sustituye por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables comprenden dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables comprenden hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.

En el marco de la presente invención, se entiende por "solvato de un compuesto", cualquier compuesto obtenido por adición de una molécula de disolvente inerte al compuesto de acuerdo con la invención, formándose el solvato por fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, alcoholatos del compuesto. Un hidrato es un solvato donde el disolvente inerte utilizado es agua. Puede estar monohidratado, dihidratado o trihidratado.

En el marco de la presente invención, se entiende por "tautómero" cualquier isómero de constitución de los compuestos de acuerdo con la presente invención que se pueden interconvertir mediante una reacción química

reversible denominada tautomerización. En la mayoría de casos, la reacción se produce por migración de un átomo de hidrógeno junto con un cambio de posición de un doble enlace. En una solución de un compuesto que puede tautomerizar, se crea un equilibrio entre ambos tautómeros. La relación entre los tautómeros depende, por tanto, del disolvente, la temperatura y el pH. La tautomería es, por tanto, la transformación de un grupo funcional en otro, que

suele ser por el desplazamiento simultáneo de un átomo de hidrógeno y de un enlace n (enlace doble o triple). Son tautómeros habituales los pares de aldehído / cetona - alcohol o más precisamente enol; amidas - ácidos imídicos; lactamas - lactimas; iminas - enaminas; enaminas - enaminas. Además, pueden incluir la tautomería ciclo - cadena que se produce cuando el movimiento del protón se realiza junto con la transformación de una estructura abierta a un ciclo.

En una realización ventajosa de la presente invención, representa un enlace y **W** representa un átomo de oxígeno o el grupo -NOR⁴, donde **R**⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ tal como, por ejemplo, un grupo metilo o etilo, o un grupo (alquil C₁-C₆)arilo tal como, por ejemplo, un grupo (alquil C₁-C₆)fenilo, en particular un grupo bencilo, estando el grupo arilo, ventajosamente fenilo, opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -CN; un átomo de halógeno, ventajosamente seleccionado entre Cl o F; -O(alquilo C₁-C₆) ventajosamente -OMe, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, ventajosamente F, o por un grupo -O(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -OMe; alquilo C₁-C₆ sustituido por uno o varios átomos de halógeno, ventajosamente F, o por un grupo -O(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -OMe o por un grupo -OH; -SO₂(alquilo C₁-C₆); -CONRa'Rb' donde **Ra'** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ y **Rb'** representa un grupo alquilo C₁-C₆, u -OH. Ventajosamente, representa un enlace y **W** representa un átomo de oxígeno o el grupo -NOR⁴, donde **R**⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ tal como, por ejemplo, un grupo metilo o etilo, aún más ventajosamente, **W** representa un átomo de oxígeno.

En otra realización ventajosa de la presente invención, **Y** representa un arilo, ventajosamente fenilo, un grupo heteroarilo, ventajosamente furilo, o un grupo benzo-1,3-dioxol, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -CN; un átomo de halógeno, ventajosamente seleccionado entre Cl o F; -O(alquilo C₁-C₆) ventajosamente -OMe; u -OH; De manera ventajosa, **Y** representa un grupo arilo, ventajosamente fenilo, estando el grupo arilo ventajosamente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -CN; un átomo de halógeno, ventajosamente seleccionado entre Cl o F, en particular Cl; o -O(alquilo C₁-C₆) ventajosamente -OMe. Ventajosamente, la sustitución en el grupo fenilo se realiza en la posición orto y/o meta y/o para. De forma aún más ventajosa, **Y** representa un grupo fenilo sustituido, ventajosamente en orto y/o meta y/o para, por uno o varios átomos de halógeno, ventajosamente Cl y/o F, en particular Cl.

En otra realización ventajosa adicional de la presente invención, **R**¹ representa un grupo cicloalquilo C₃-C₆, ventajosamente ciclopropilo o ciclohexilo; un grupo arilo, ventajosamente fenilo, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -CN; un átomo de halógeno, ventajosamente seleccionado entre Cl o F; -O(alquilo C₁-C₆) ventajosamente -OMe; o alquilo C₁-C₆ ventajosamente metilo; un grupo heteroarilo, ventajosamente furanilo, piridilo o tiazolilo, estando el grupo furanilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, en particular Cl, (preferentemente, no está sustituido); o un grupo morfolino. De forma ventajosa, **R**¹ representa un grupo fenilo (Ph), estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, ventajosamente seleccionado entre Cl o F, en particular Cl, y -O(alquilo C₁-C₆) ventajosamente -OMe, en especial, el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios grupos -O(alquilo C₁-C₆) ventajosamente -OMe; o un grupo furanilo, piridilo o tiazolilo, estando el grupo furanilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, en particular Cl, (preferentemente, no está sustituido).

En otra realización de la presente invención, **R**² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, ventajosamente un grupo metilo, o un grupo (alquil C₁-C₆)O(alquilo C₁-C₆), en particular un átomo de hidrógeno.

En otra realización ventajosa adicional de la presente invención, **R**³ representa un grupo -COguanidina, un grupo -COOR⁵, donde **R**⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, tal como, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, isopropilo y t-butilo; un grupo -CONR⁷R⁸, donde **R**⁷ representa un átomo de hidrógeno y **R**⁸ representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₆, ventajosamente etilo o metilo, opcionalmente sustituido por un grupo -OH, tal como, por ejemplo, -(CH₂)₂OH; un grupo -OH; un grupo -O(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -Oetilo; o un grupo - (alquil C₁-C₆)NR⁹R¹⁰ donde **R**⁹ y **R**¹⁰ representan, ambos dos, un grupo alquilo C₁-C₆ ventajosamente un grupo metilo o etilo; o un grupo -COMorfolina; De forma ventajosa, **R**³ representa un grupo -CONHOH, un grupo -COguanidina o un grupo -COOR⁵, donde **R**⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, tal como, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, isopropilo y t-butilo. De forma aún más ventajosa, **R**³ representa un grupo -COOR⁵, donde **R**⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, tal como, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, isopropilo y t-butilo. De forma especialmente ventajosa, **R**³ representa un grupo -COOH o COOEt, en particular COOH.

En una realización especialmente interesante de la presente invención, los derivados de tiofeno se seleccionan entre los compuestos de fórmula 1 a 187 que se indican en la tabla 1 siguiente.

En otra realización aún más interesante, los derivados de tiofeno se seleccionan entre los 102 compuestos numerados como 3, 5, 6, 10-15, 18, 19, 21, 22, 24-27, 29-33, 35, 39, 40, 43, 44, 46, 48-52, 56, 58-61, 63-65, 67, 68,

70-78, 81, 83, 84, 86, 89, 91, 93, 95, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108-110, 114, 123-125, 127, 128, 130, 133, 136, 137, 139, 140, 142-144, 148, 149, 154, 155, 156-159, 165-167, 175, 176 y 182-187 indicados en la tabla 1 siguiente.

5 Aún más ventajosamente, se trata de los compuestos 10, 13, 49, 56, 58, 60, 63, 100, 104, 110, 124, 127, 128, 130, 136, 143, 148, 149, 156, 157-159, 167, 175, 176, 184 y 185 indicados en la tabla 1 siguiente.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un derivado de tiofeno de acuerdo con la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Estas composiciones se pueden formular para su administración a mamíferos, comprendiendo el ser humano. La posología varía en función del tratamiento y dependiendo de la dolencia a tratar. Estas composiciones farmacéuticas están adaptadas para su administración mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluida la bucal y la sublingual), por vía rectal, nasal, tópica (incluida la transdérmica), vaginal, intraocular o parenteral (incluidas las subcutánea, intramuscular o intravenosa). Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas están adaptadas para
15 su administración por vía oral. Estas formulaciones se pueden preparar usando cualquier procedimiento conocido del experto en la materia combinando los principios activos con los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados.

20 Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas para su administración por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, y las soluciones o suspensiones orales en líquidos acuosos o no acuosos, espumas comestibles o alimenticias, o las emulsiones líquidas directas e inversas. Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimido, se mezcla el principio activo principal, ventajosamente en forma de polvo, con un excipiente farmacéutico adecuado tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, goma arábiga o análogos. Los comprimidos se pueden rodear de sacarosa o de otro material adecuado y también se pueden tratar de forma
25 que tengan una actividad prolongada o retardada y que liberen de forma continua una cantidad predeterminada de principio activo.

Se obtiene una preparación en cápsulas mezclando el principio activo, ventajosamente en forma de polvo, con un diluyente, e introduciendo la mezcla obtenida en cápsulas blandas o duras, especialmente cápsulas de gelatina. Se
30 pueden añadir lubricantes tales como, por ejemplo, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida a la composición antes de rellenar la cápsula. También se puede agregar un disgregante o solubilizante tales como, por ejemplo, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta de la cápsula.

35 Además, si es necesario, se pueden añadir a la mezcla aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados, así como colorantes. Los aglutinantes adecuados pueden ser, por ejemplo, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, agentes edulcorantes fabricados a partir de maíz, caucho sintético o natural tal como, por ejemplo, acacia o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes de utilidad en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de
40 magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. El disgregante incluye almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla de polvo, granulación o compresión en seco de la mezcla, adición de un lubricante y un disgregante y compresión de la mezcla para obtener los comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara por mezcla del principio activo al que se ha añadido, de manera adecuada, un diluyente o una base y, opcionalmente, con un
45 aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. Las mezclas de polvos se pueden granular por humectación con un aglutinante tal como, por ejemplo, un jarabe, una pasta de almidón, un mucílago de acacia o soluciones de celulosa o de materiales poliméricos y compresión a través de un tamiz. Los gránulos se
50 pueden lubricar mediante adición de ácido esteárico, sal de estearato, talco o aceite mineral de forma que se evite que se pegue a los moldes, permitiendo la fabricación de comprimidos. La mezcla lubricada se presiona a continuación para obtener los comprimidos. Una capa protectora opaca o transparente que consiste en una capa de shellac, una capa de azúcar o de materiales poliméricos está opcionalmente presente. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos para diferenciarlos de otros comprimidos. Una preparación en forma de jarabe o elixir puede
55 incluir el principio activo junto con un edulcorante, un antiséptico, así como un agente saborizante y un colorante adecuado. En general, las preparaciones de jarabe se obtienen mediante la disolución del compuesto en una solución acuosa con un agente saborizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico.

60 Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden incluir el principio activo en una mezcla con agentes dispersantes o agentes mojantes, o con agentes suspensores, tales como, por ejemplo, los alcoholes de isoestearilo etoxilado y éteres de sorbitol polioxietilenados, y también con correctores del sabor o edulcorantes.

65 Para administración por vía rectal, se recurre a supositorios, que se preparan con aglutinantes que se funden a la temperatura rectal, por ejemplo, manteca de cacao o polietilenglicoles.

Para administración por vía parenteral, intranasal o intraocular, se utilizan suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que incluyen agentes dispersantes y/o agentes humectantes farmacológicamente compatibles.

- 5 El principio activo se puede formular también en forma de microcápsulas, opcionalmente con uno o varios aditivos de soporte.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para su administración por vía tópica se pueden formular en forma de crema, pomada, suspensión, loción, polvo, solución, pasta, gel, pulverización, aerosol o aceite.

- 10 Las composiciones farmacéuticas adaptadas a su administración por vía nasa, donde el excipiente de soporte se encuentra en estado sólido, comprenden polvos que tienen tamaños de partícula comprendidos, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, y se administran para su inhalación desde un recipiente que contiene el polvo situado cerca de la nariz.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por vía vaginal se pueden administrar cómodamente en forma de tampón, crema, gel, pastas, espuma o pulverización.

- 20 En una realización ventajosa, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende además otro principio activo, que tiene ventajosamente un efecto complementario o sinérgico. En particular, este principio activo es otro antidiabético, ventajosamente seleccionado entre insulina, sulfonilureas, glinidas, biguanidas, tiazolidinadionas, agonistas GLP-1R, inhibidores de DPP-IV, los inhibidores SGLT-2, de forma ventajosa, seleccionados entre insulina, glibenclamida, gliclazida, glipizida, glimepirida, repaglinida, nateglinida, metformina, troglitazona, rosiglitazona, a pioglitazona, exenatide, liraglutide, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, dapagliflozina. Más especialmente, se trata de metformina. Este segundo principio activo se puede administrar en la misma composición farmacéutica que el derivado de tiofeno de la presente invención. También se puede administrar por separado, bien en el mismo momento o bien de forma distribuida en el tiempo. Ventajosamente, este segundo principio activo se administra por vía oral.

- 30 La presente invención se refiere además a un derivado de tiofeno de acuerdo con la presente invención o seleccionado entre los compuestos de fórmula (f) a (p), (r), (s), (u), (y) y (z) tales como se han definido anteriormente para su uso como medicamento. Efectivamente, como se ha indicado anteriormente, los compuestos (f) a (p), (r), (s), (u), (y) y (z) están comercialmente disponibles, sin que se haya asociado a los mismos ninguna actividad terapéutica. De esta forma, nunca se han divulgado como medicamento.

- 35 La presente invención se refiere igualmente al uso de un derivado de tiofeno de acuerdo con la presente invención o seleccionado entre los compuestos de fórmula (f) a (p), (r), (s), (u), (y) y (z) tales como se han definido anteriormente en la preparación de un medicamento.

- 40 De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula (I) tienen una actividad antihiperlipémica. Pueden reducir la hiperglucemia, más especialmente, la hiperglucemia de la diabetes de tipo 2. Especialmente los compuestos de la invención que tienen una actividad antihiperlipémica y por tanto son útiles para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes, sus complicaciones y/o de las patologías asociadas, tal como, por ejemplo, las patologías asociadas al síndrome metabólico, ventajosamente la diabetes de tipo 2 o la hiperglucemia. Estos medicamentos son especialmente activos en las personas de edad avanzada. Por "personas de edad avanzada" se entienden personas, hombres o mujeres, que tienen 65 años o más.

- 50 La expresión "resistencia a la insulina" tal como se utiliza en el marco de la presente invención, se refiere a una dolencia donde una cantidad normal de insulina no puede producir una respuesta fisiológica o molecular normal.

- La presente invención se refiere, por tanto, a un derivado de tiofeno de acuerdo con la invención o seleccionado entre los compuestos de fórmula (a) a (z1), tal como se han definido anteriormente, para su uso como medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de la diabetes, sus complicaciones y/o de las patologías asociadas, ventajosamente, de la diabetes de tipo 2 o la hiperglucemia. Efectivamente, como se ha indicado anteriormente, los compuestos de fórmula (a) a (z1) nunca se han divulgado como agente antidiabético.

- Los inventores han descubierto que los derivados de acuerdo con la presente invención permiten estimular la secreción de insulina por las células INS1 e inhibir la producción hepática de glucosa en hepatocitos aislados de rata.

- 60 Ventajosamente, la diabetes se selecciona entre diabetes precoz, tardía, pediátrica, de personas de edad avanzada" y gestacional, en especial de personas de edad avanzada. De forma ventajosa, los defectos de la diabetes y las complicaciones y/o patologías asociadas a la diabetes se seleccionan entre hiperglucemia, anomalías funcionales y cuantitativas de las células pancreáticas endocrinas, resistencia a la insulina, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, inflamación, obesidad, hipertensión, problemas cardiovasculares, microvasculares, neurológicos y de cicatrización de llagas. Ventajosamente, se trata de la hiperglucemia, anomalías funcionales y

cuantitativas de las células pancreáticas endocrinas, resistencia a la insulina e inflamación.

Ventajosamente, el paciente tratado muestra factores de riesgo asociados a la diabetes, es decir, una tasa de afectación directa o indirectamente asociada con la aparición de la diabetes. En especial, esto incluye antecedentes familiares, diabetes gestacional, exceso de peso, obesidad, insuficiencia de ejercicio físico, hipertensión, nivel de triglicéridos elevado, inflamación e hiperlipidemia.

La presente invención se refiere además al uso de un derivado de tiofeno de acuerdo con la invención o seleccionado entre los compuestos de fórmula (a) a (z1) tal como se han definido anteriormente en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de la diabetes, sus complicaciones y/o de las patologías asociadas, ventajosamente, de la diabetes de tipo 2 o la hiperglucemia.

Se refiere finalmente un método de tratamiento y/o prevención y/o de tratamiento profiláctico y/o para retrasar la aparición de la diabetes, sus complicaciones y/o de las patologías asociadas, ventajosamente, de la diabetes de tipo 2 o la hiperglucemia, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un derivado de tiofeno de acuerdo con la invención o seleccionado entre los compuestos de fórmula (a) a (z1), tal como se han definido anteriormente, a un paciente que lo necesita.

La cantidad eficaz se adaptada dependiendo de la naturaleza y la gravedad de la patología a tratar, la vía de administración y también el peso y la edad del paciente. Por lo general, la dosis unitaria varía entre 0,5 mg y 2000 mg por día, en una toma o varias, ventajosamente entre 1 y 1000 mg.

Los derivados de tiofeno de acuerdo con la invención se fabrican por métodos bien conocidos del experto en la técnica y en parte por métodos tales como se describen a continuación.

La invención se comprenderá mejor tras la lectura de la memoria descriptiva y los ejemplos siguientes, que se proporcionan solamente como una indicación no limitante.

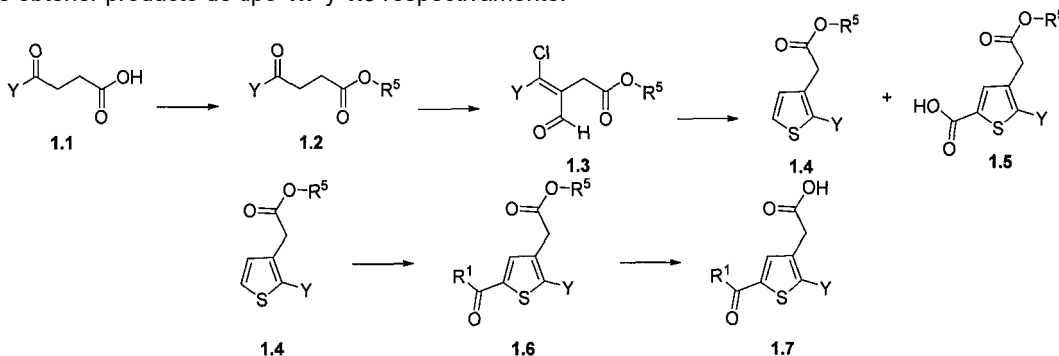
Descripción de las síntesis y esquemas generales

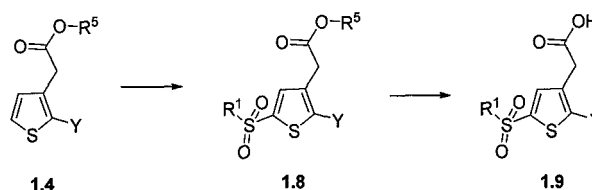
Los compuestos de fórmula general (1) se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de cualquier método conocido por sí mismo y/o al alcance del experto en la materia, especialmente los descritos por Larock en Comprehensive Organic Transformations, VCH Pub., 1989, o mediante aplicación o adaptación de los procedimientos descritos en los procedimientos siguientes.

La síntesis de las moléculas de fórmula general (1) es parecida, incluso idéntica, a lo descrito a los documentos [2], [5], [9], [10], [11] y [12] sin que esta lista de referencias se pueda considerar exhaustiva.

Las diferencias entre los grupos R^1 a R^8 e Y de los esquemas 1 a 13 se refieren a las definiciones anteriormente proporcionadas.

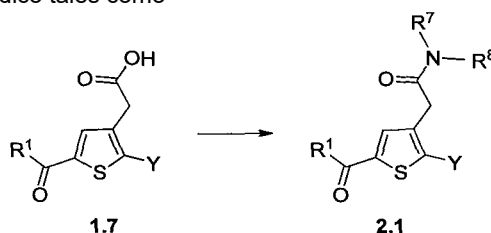
Esquema 1: La formación del núcleo tiofeno se puede realizar en 3 etapas a partir de un ácido 4-fenil-4-oxo butanoico adecuadamente sustituido, la función ácido se esterifica en condiciones clásicas, se realiza una cloroformilación en una etapa antes de la ciclación en presencia de azufre. El producto principal de esta reacción es el compuesto intermedio **1.4** cuya formación se acompaña de la producción del subproducto **1.5**. **1.4** posteriormente se acila o sulfonila en condiciones de tipo Friedel-Craft, la saponificación de la función éster permite obtener producto de tipo **1.7** y **1.9** respectivamente.



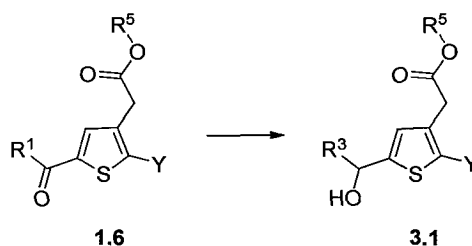


La preparación de los ésteres complejos se puede prever a partir de los ácidos **1.7** o **1.9** en condiciones de esterificación clásicas o mediante la preparación de un cloruro de ácido intermedio seguido de una reacción de acilación. También se pueden realizar reacciones de transesterificación a partir de los derivados de tipo **1.6** o **1.8**, de acuerdo con condiciones clásicas.

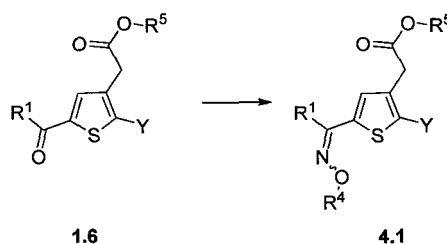
Esquema 2: La preparación de amidas de tipo **2.1** se pudo realizar a partir de derivados **1.7** pasando por un compuesto intermedio de cloruro de ácido y realizando una reacción de acilación en una amina, o bien en condiciones de acoplamiento peptídico tales como



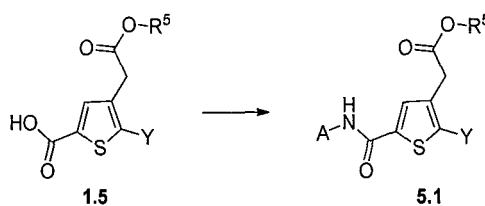
Esquema 3: La reducción de la cetona se realizó en condiciones clásicas de reducción, que han resultado ser muy selectivas.



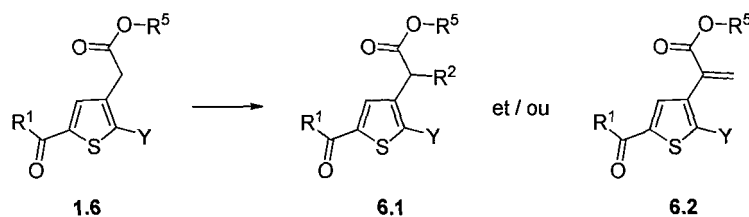
Esquema 4: La preparación de oximas se realizó a partir de derivados **1.6**.



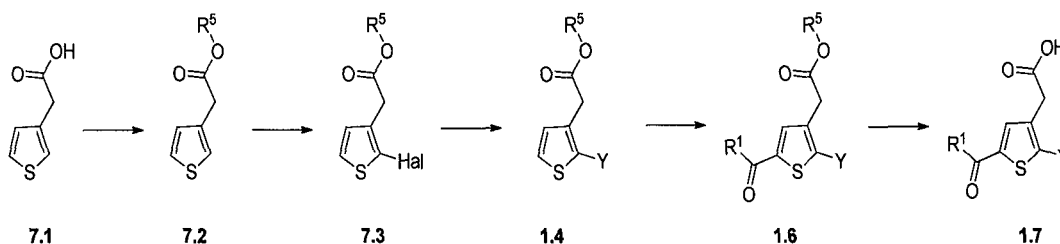
Esquema 5: Se usaron derivados de fórmula **1.5** para la preparación de aminas pasando por la formación de un compuesto intermedio de cloruro de ácido y realizando una reacción de acilación sobre una amina, o bien en condiciones de acoplamiento peptídico tales como EDC, HCl, HOBT o incluso PyBOP. A representa un grupo arilo, un grupo (alquil C₁-C₆)arilo o incluso un grupo arilCONH.



Esquema 6: Se prepararon derivados sustituidos en alfa del ácido mediante desprotonación en condiciones básicas, seguido de la adición de un reactivo electrófilo. Cuando el reactivo electrófilo es bromo(metoxi)metano, dependiendo de las condiciones operativas, la reacción puede llevar a la formación de un acrilato de tipo **6.2**.

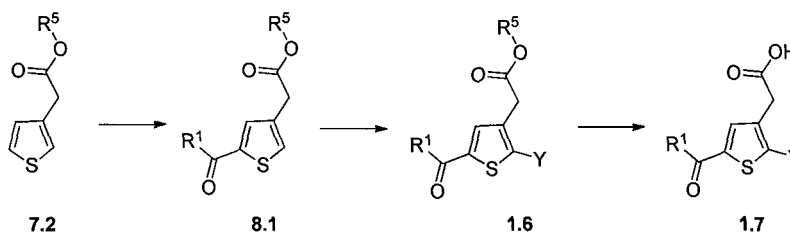


Esquema 7: La introducción específica de determinados grupos fue posible usando un método de síntesis alternativa a la descrita en el esquema 1. A partir de un ácido tiofenoacético, se realizó una reacción de esterificación, seguida de halogenación, la introducción de sustituyentes arilo o heteroarilo es posible cuando se aplican transformaciones de tipo Suzuki, para obtener los derivados de tipo **1.4**, que se elaboran posteriormente de la misma forma que se ha descrito, es decir, se someten a una reacción de acilación de tipo Friedel-Craft, después una saponificación para obtener los derivados **1.7**.

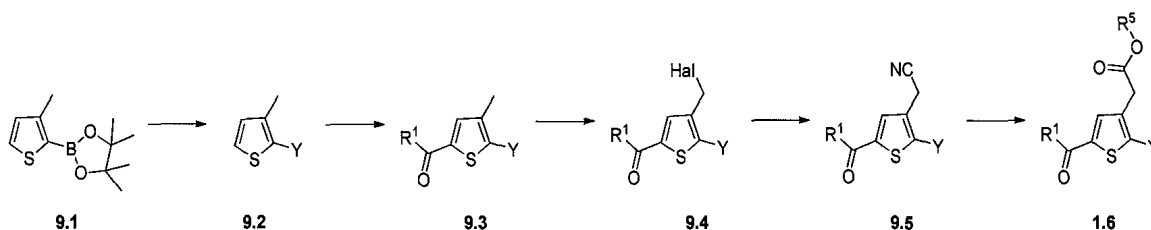


Hal: representa un átomo de halógeno, ventajosamente bromo.

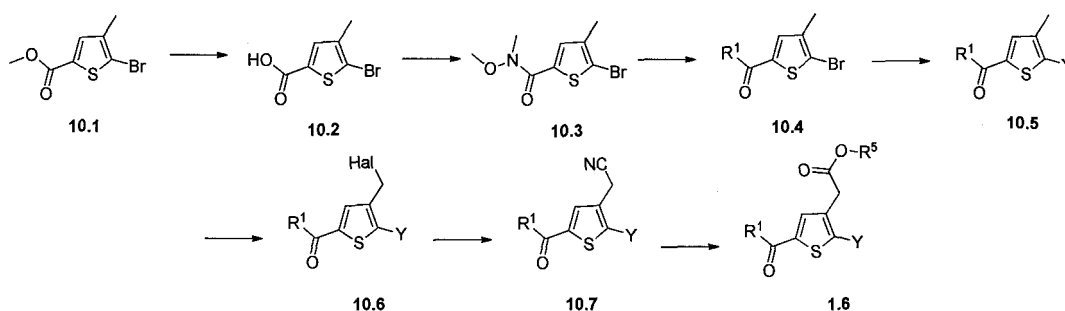
Esquema 8: La simplificación de este procedimiento es factible en algunos casos, los derivados de tipo **8.1** se prepararon mediante acilación de derivados de tipo **7.2** y se han sometido a reacciones de arilación catalizadas con paladión que incluyen derivados de yodofenilo para obtener los derivados de tipo **1.6**.



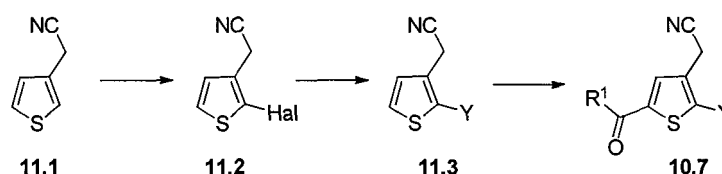
Esquema 9: Un método alternativo de preparación de los compuestos de fórmula 1 recurre a un derivado de 2-boronato-3-metiltiofeno que se somete a una reacción de tipo Suzuki. Los derivados de tipo **9.2** se acilan en condiciones de Friedel-Craft. La obtención de los derivados **1.6** se realiza mediante halogenación, cianación y posteriormente hidrólisis alcohólica de los derivados **9.3**



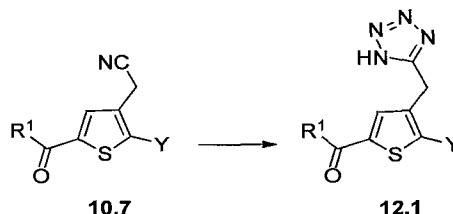
Esquema 10: Con el objetivo de permitir la introducción de grupos específicos, se ha puesto a punto otro método de síntesis alternativo a los métodos anteriormente descritos. A partir de un 5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo, se realiza una reacción de saponificación para obtener el ácido correspondiente, y poder preparar una amida de Weinreb. En presencia de un organometálico de tipo halomagnesio, los derivados de tipo **10.3** permiten la obtención de los derivados de tipo **10.4**, que posteriormente se someten a una reacción de tipo Suzuki, seguida de halogenación y posterior cianación para obtener los derivados de tipo **10.7**. Estos últimos se someten a reacciones de hidrólisis alcohólica para obtener los ésteres de tipo **1.6**.



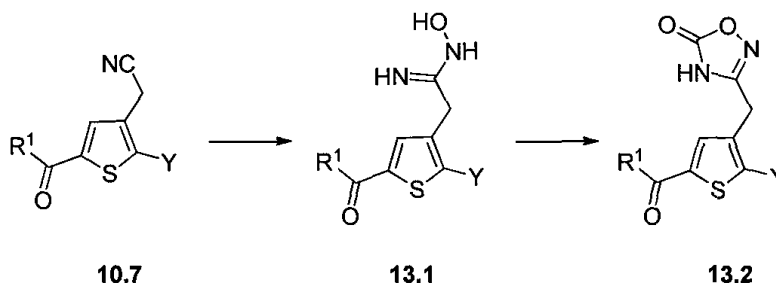
Esquema 11: La introducción de sustituyentes de función ácido requirió otro método de síntesis, que recurre a un 2-(tiofen-3-il)acetonitrilo como producto de partida. Este producto se somete a una reacción de halogenación seguida de un acoplamiento catalizado por paladio de tipo Suzuki para obtener los derivados de tipo 11.3, estos productos se acilan en condiciones de Friedel-Craft para obtener los derivados de tipo 10.7.



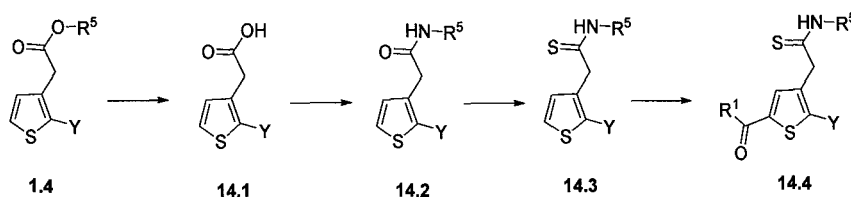
Esquema 12: Los derivados de tipo 10.7 se someten a tratamiento con sulfuro para formar derivados de tetrazol 12.1.



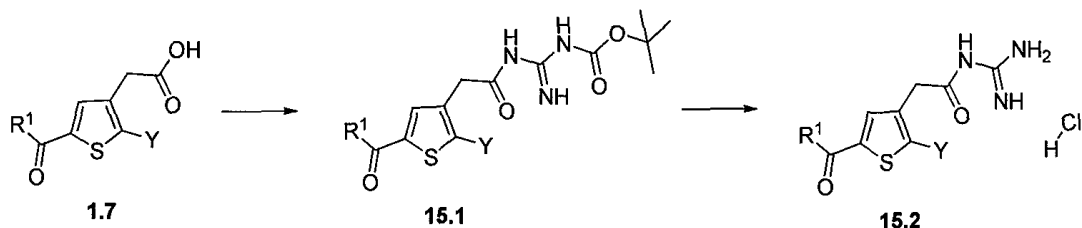
Esquema 13: Los derivados de tipo 10.7 se someten a tratamiento con hidroxilamina para obtener los derivados abiertos de tipo 13.1 que posteriormente se someten a reacciones de carbonilación en presencia de carbonil diimidazol para obtener las oxadiazolonas de tipo 13.2.



Esquema 14: Los derivados de tipo 1.4 se someten a hidrólisis en condiciones básicas para obtener los derivados de ácido intermedios de tipo 14.1 que posteriormente se someten a reacciones de acoplamiento peptídico que permiten obtener los derivados de tipo 14.2. Estos últimos tratados mediante el reactivo de Lawesson forman las tioamidas 14.3 correspondientes. Finalmente, una reacción de acilación de Friedel-Craft permite obtener los compuestos de tipo 14.4.



Esquema 15: Las condiciones de acoplamiento peptídico en presencia de guanidina-Boc permiten la formación, a partir de derivados **1.7**, de derivados de tipo **15.1**, que a su vez permiten la obtención de compuestos desprotegidos **15.2** en condiciones de hidrólisis ácida.



Ejemplos:

Material y método

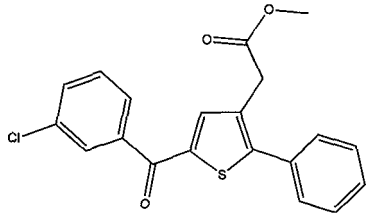
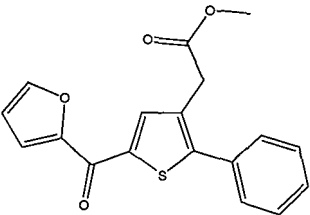
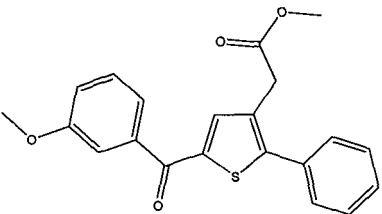
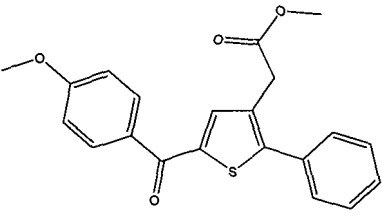
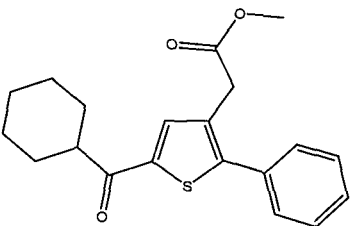
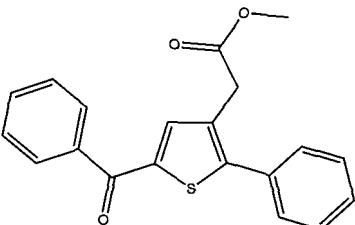
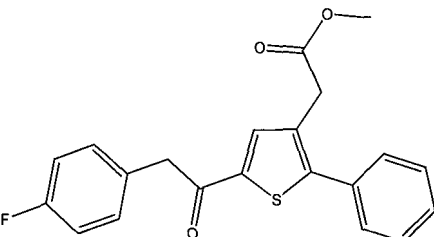
Los espectros de resonancia magnética nuclear (**RMN**) de protón (^1H) se realizaron en un equipo Bruker Avance DPX300 (300,16 MHz). Los desplazamientos químicos (δ) se miden en partes por millón (**ppm**). Los espectros se calibran según el desplazamiento químico del disolvente deuterado utilizado. Las constantes de acoplamiento (**J**) se expresan en hertzios (**Hz**) y la multiplicidad se representa de la manera siguiente, singlete (s), doblete (d), doble doblete (dd), triplete (t), triple doblete (td), cuadruplete (q), multiplete (m). Los espectros de masas (**EM**) se realizaron en un espectrómetro Agilent Technologies MSD, tipo G1946A, las muestras se ionizaron mediante una fuente "Atmospheric pressure chemical ionization" (**APCI**).

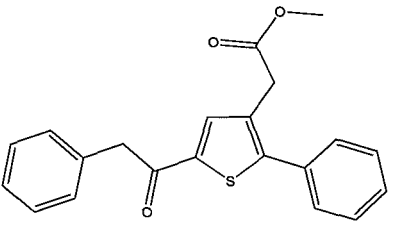
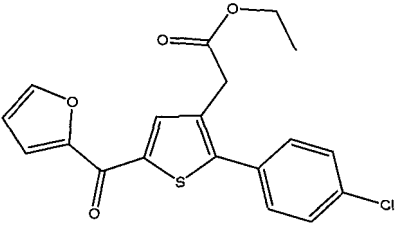
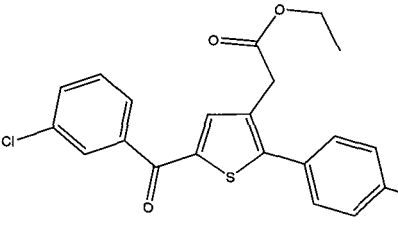
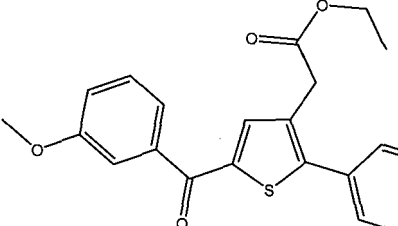
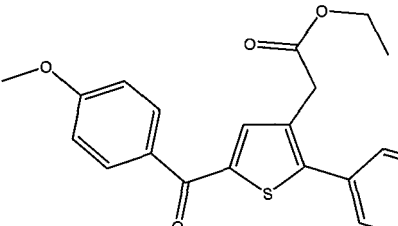
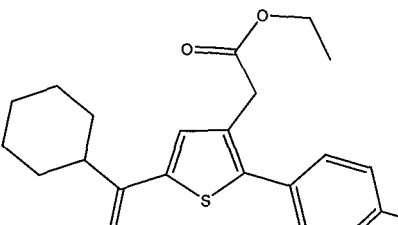
Abreviaturas

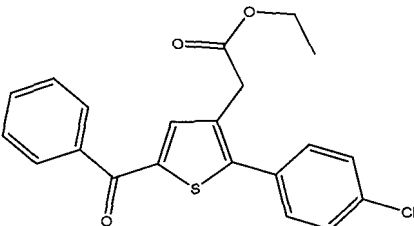
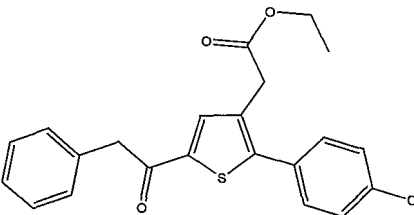
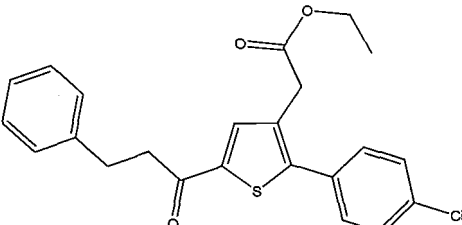
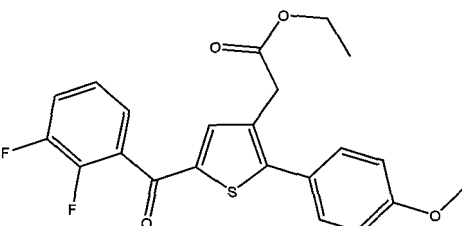
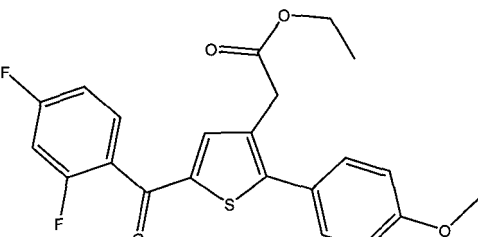
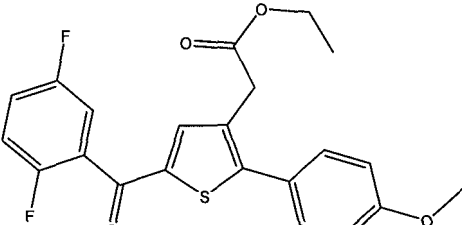
AIBN	azoisobutironitrilo
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
CDCl_3	cloroformo deuterado
DMSO	dimetilsulfóxido deuterado
PyBOP	(hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio)
DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona
DMF	dimetilformamida
Boc	terc-butoxicarbonilo
mmol	milimol(es)
μM	micromolar
ml	mililitro(s)
g	gramo(s)
M	mol / litro
N	normal
nm	nanómetro(s)
min	minuto(s)
h	hora(s)
d	día(s)
t.a.	temperatura ambiente
UV	ultravioleta
ctrl	control
HGP	Producción hepática de glucosa

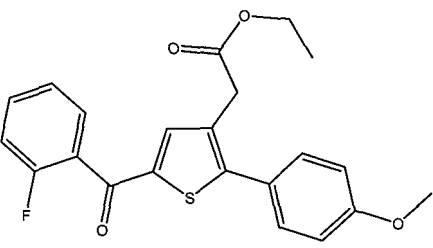
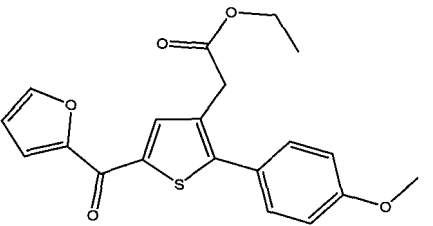
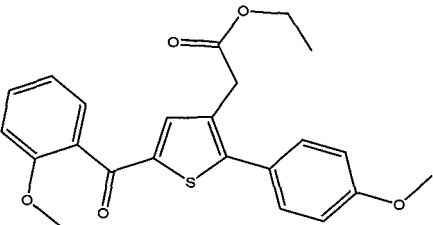
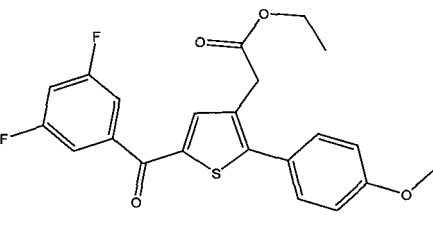
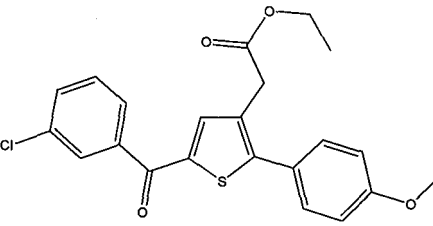
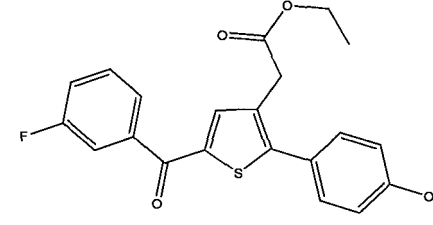
La lista de ejemplos siguientes sirve para ilustrar el propósito de la invención y no para limitar el campo de aplicación. Tabla 1: Lista de las moléculas cuya síntesis se ilustra

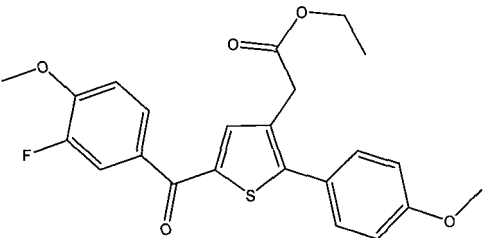
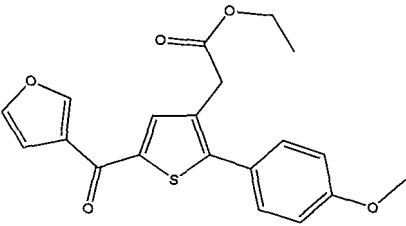
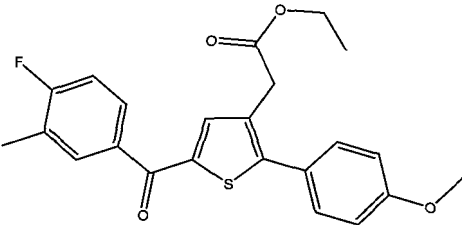
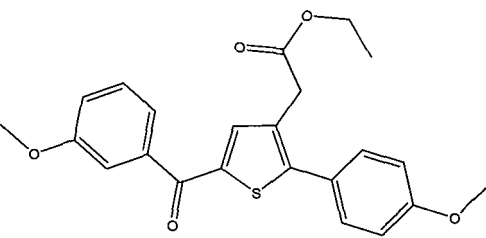
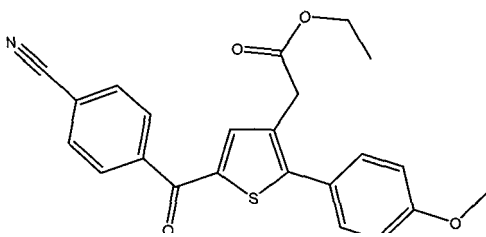
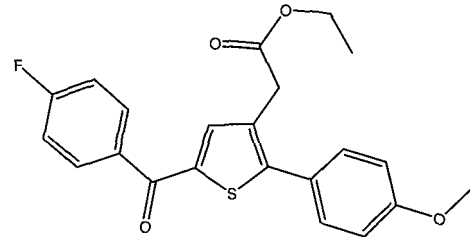
N.º	Estructura química	Nombre químico
1		2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo

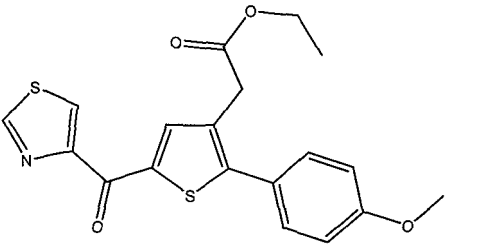
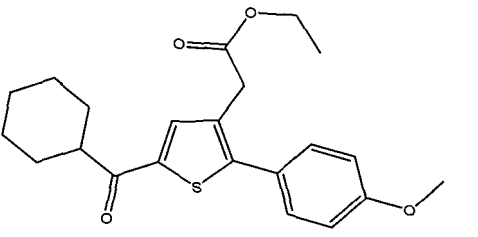
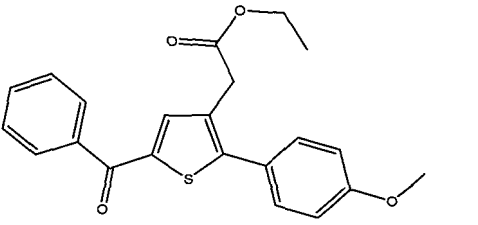
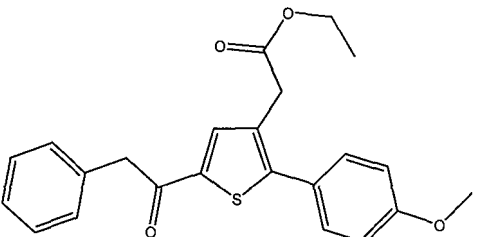
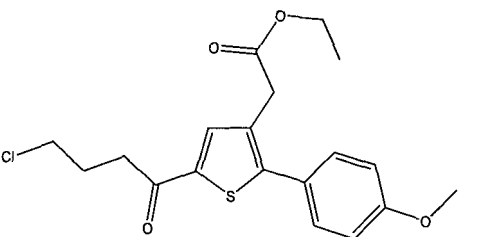
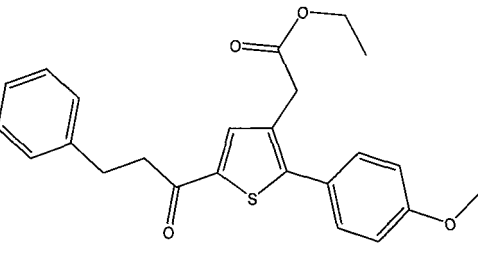
N.º	Estructura química	Nombre químico
2		2-(5-(3-clorobenzoil)-2-feniltiofen-3-il)acetato de metilo
3		2-(5-(furan-2-carbonil)-2-feniltiofen-3-il)acetato de metilo
4		2-(5-(3-metoxibenzoil)-2-feniltiofen-3-il)acetato de metilo
5		2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-feniltiofen-3-il)acetato de metilo
6		2-(5-(ciclohexanocarbonil)-2-feniltiofen-3-il)acetato de metilo
7		2-(5-benzoil-2-feniltiofen-3-il)acetato de metilo
8		2-(5-(2-(4-fluorofenil)acetil)-2-feniltiofen-3-il)acetato de metilo

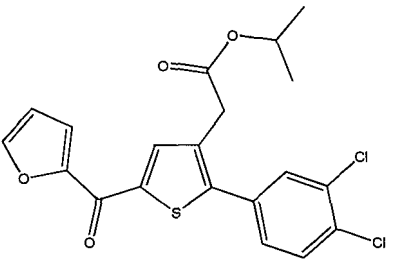
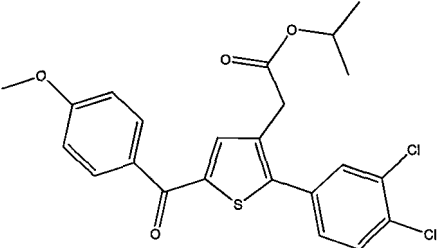
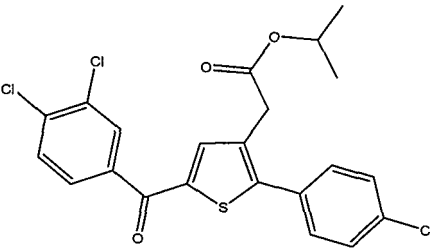
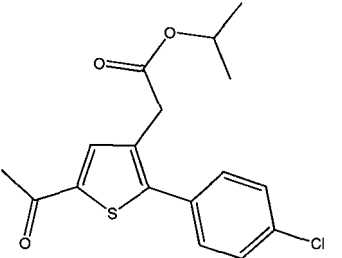
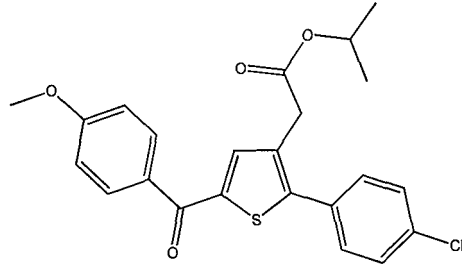
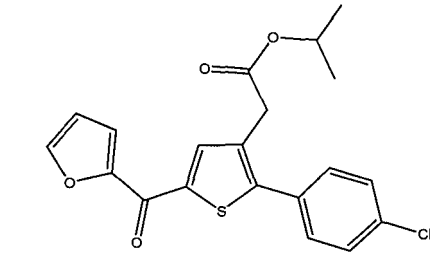
N.º	Estructura química	Nombre químico
9		2-(2-fenil-5-(2-fenilacetil)tiofen-3-il)acetato de metilo
10		2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen3-il)acetato de etilo
11		2-(5-(3-clorobenzoil)-2-(4-clorofenil)tiofen3-il)acetato de etilo
12		2-(2-(4-clorofenil)-5-(3-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetato de etilo
13		2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetato de etilo
14		2-(2-(4-clorofenil)-5-(ciclohexanocarbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo

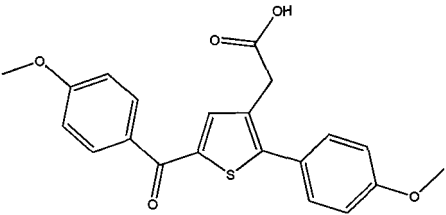
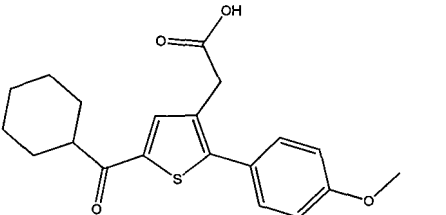
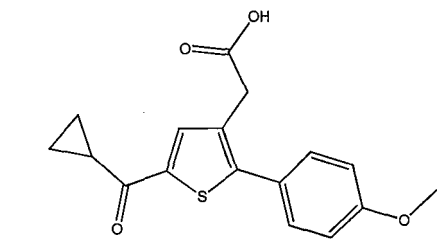
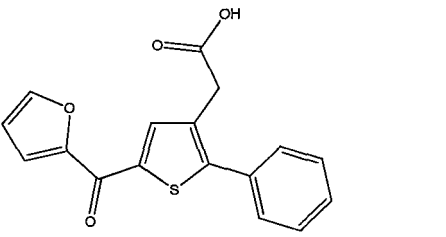
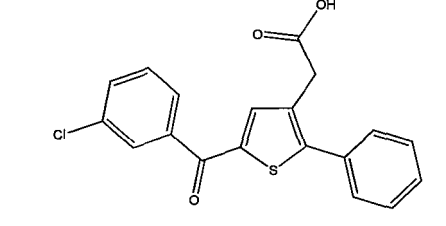
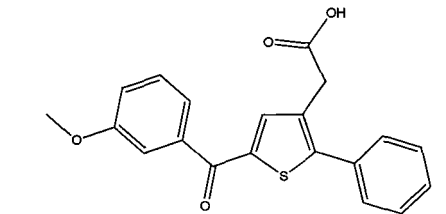
N.º	Estructura química	Nombre químico
15		2-(5-benzoil-2-(4-clorofenil)tiofen-3-il)acetato de etilo
16		2-(2-(4-clorofenil)-5-(2-fenilacetil)tiofen-3-il)acetato de etilo
17		2-(2-(4-clorofenil)-5-(3-fenilpropanoil)tiofen-3-il)acetato de etilo
18		2-(5-(2,3-difluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo
19		2-(5-(2,4-difluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo
20		2-(5-(2,5-difluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo

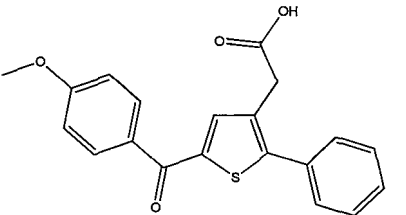
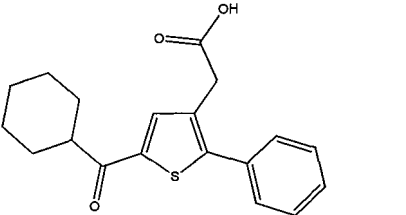
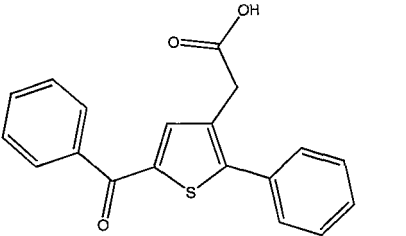
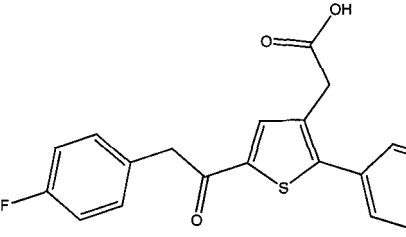
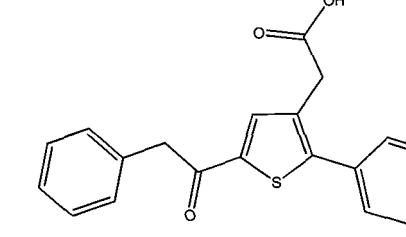
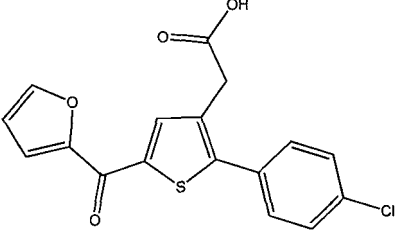
N.º	Estructura química	Nombre químico
21		2-(5-(2-fluorobenzoyl)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo
22		2-(5-(furan-2-carbonil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo
23		2-(5-(2-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo
24		2-(5-(3,5-difluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo
25		2-(5-(3-clorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo
26		2-(5-(3-fluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo

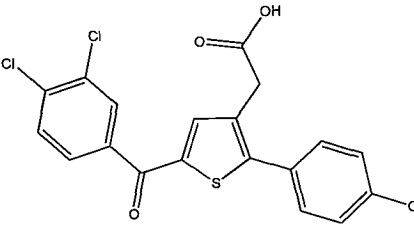
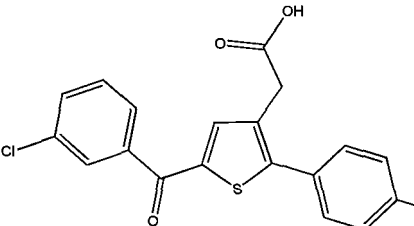
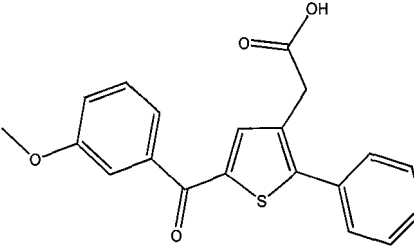
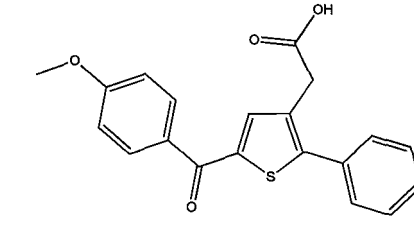
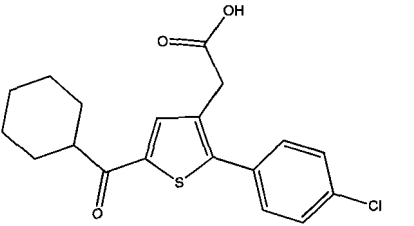
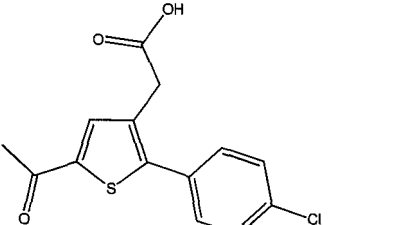
N.º	Estructura química	Nombre químico
27		2-(5-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acetato de etilo
28		2-(5-(furan-3-carbonil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo
29		2-(5-(4-fluoro-3-metilbenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acetato de etilo
30		2-(5-(3-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo
31		2-(5-(4-cianobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo
32		2-(5-(4-fluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo

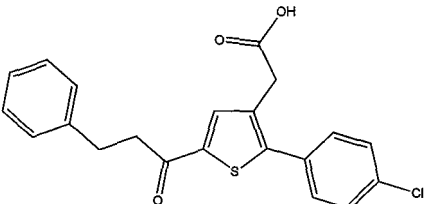
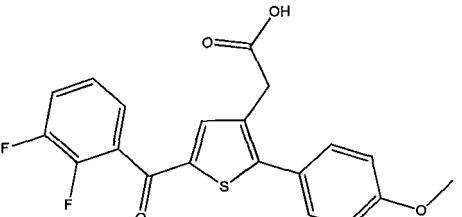
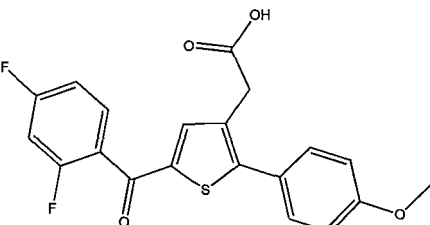
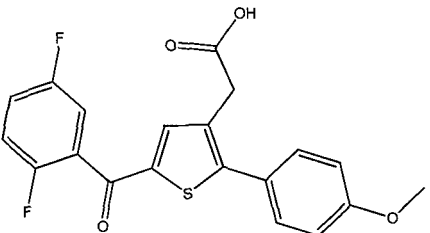
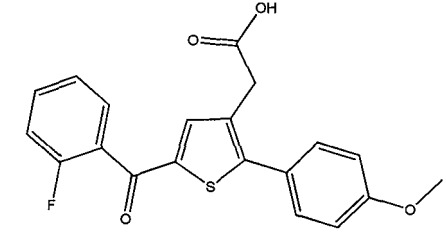
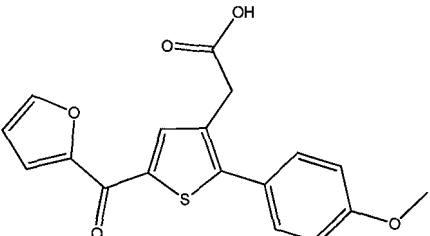
N.º	Estructura química	Nombre químico
33		2-(2-(4-metoxifenil)-5-(tiazol-4-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo
34		2-(5-(ciclohexanocarbonil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo
35		2-(5-benzoil-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo
36		2-(2-(4-metoxifenil)-5-(2-fenilacetil)tiofen3-il)acetato de etilo
37		2-(5-(4-clorobutanoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo
38		2-(2-(4-metoxifenil)-5-(3-fenilpropanoil)tiofen-3-il)acetato de etilo

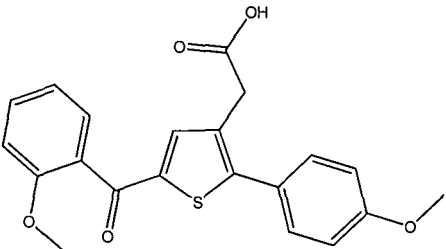
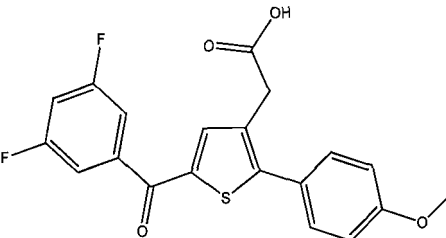
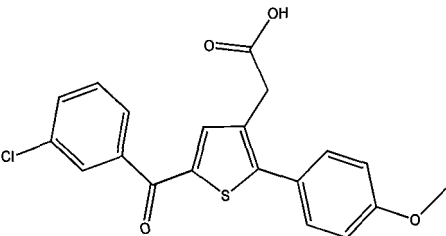
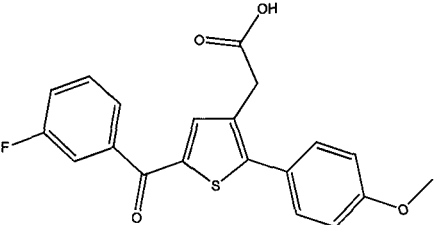
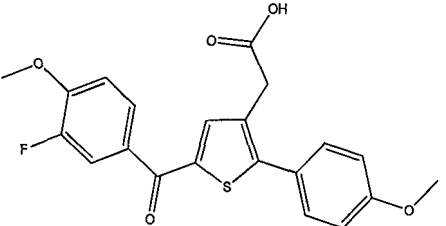
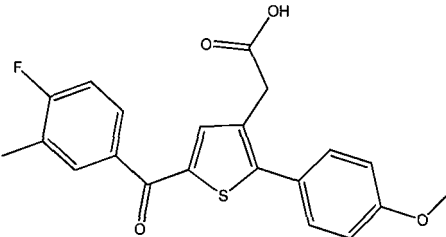
N.º	Estructura química	Nombre químico
39		2-(2-(3,4-diclorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il) acetato de isopropilo
40		2-(2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il) acetato de isopropilo
41		2-(2-(4-clorofenil)-5-(3,4-diclorobenzoil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo
42		2-(5-acetil-2-(4-clorofenil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo
43		2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il) acetato de isopropilo
44		2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen3-il)acetato de isopropilo

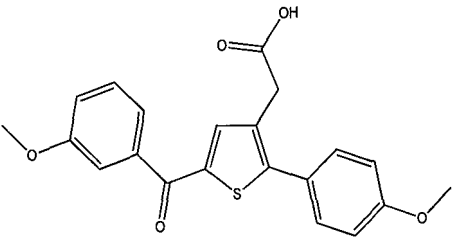
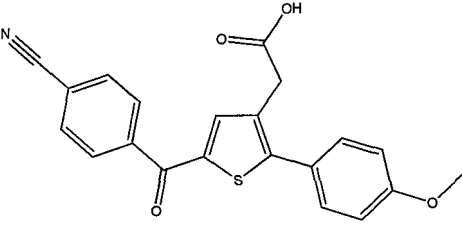
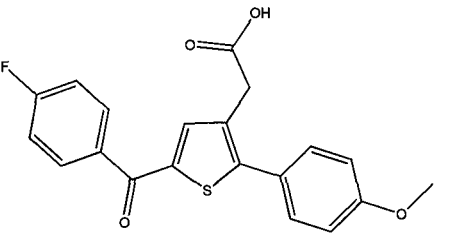
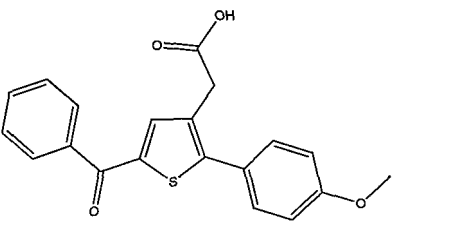
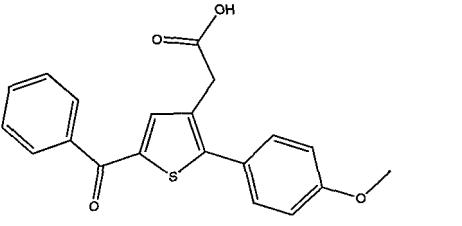
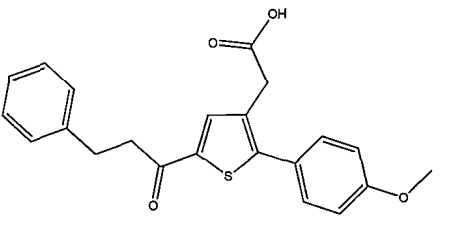
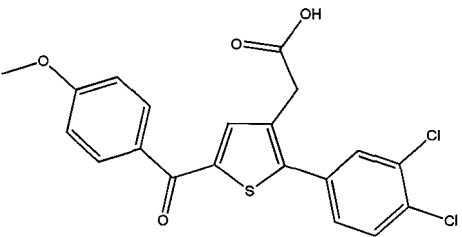
N.º	Estructura química	Nombre químico
45		Ácido 2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acético
46		Ácido 2-(5-(ciclohexanocarbonil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético
47		Ácido 2-(5-(ciclopropanocarbonil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético
48		Ácido 2-(5-(furan-2-carbonil)-2-feniltiofen-3-il) acético
49		Ácido 2-(5-(3-clorobenzoil)-2-feniltiofen-3-il) acético
50		Ácido 2-(5-(3-metoxibenzoil)-2-feniltiofen-3-il) acético

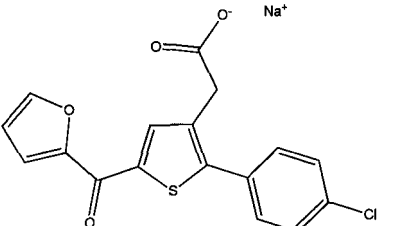
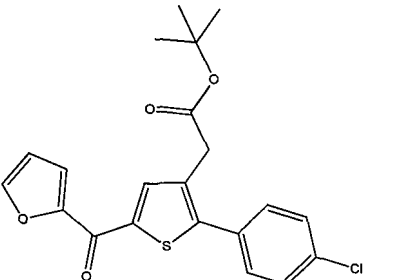
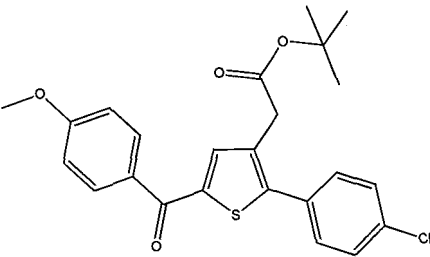
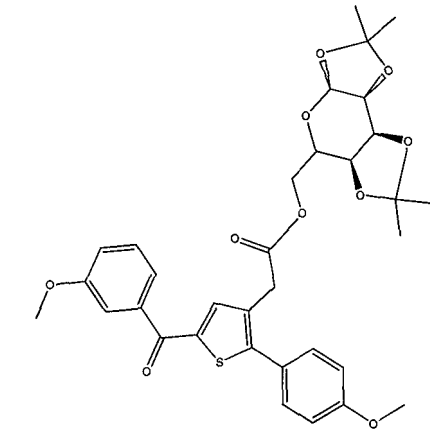
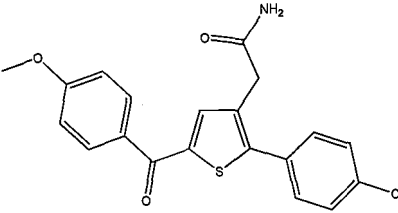
N.º	Estructura química	Nombre químico
51		Ácido 2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-feniltiofen-3-il) acético
52		Ácido 2-(5-(ciclohexanocarbonil)-2-feniltiofen3-il) acético
53		Ácido 2-(5-benzoil-2-feniltiofen-3-il) acético
54		Ácido 2-(5-(2-(4-fluorofenil)acetil)-2-feniltiofen-3-il) acético
55		Ácido 2-(2-fenil-5-(2-fenilacetil)tiofen-3-il) acético
56		Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il) acético

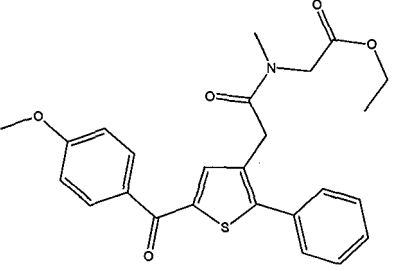
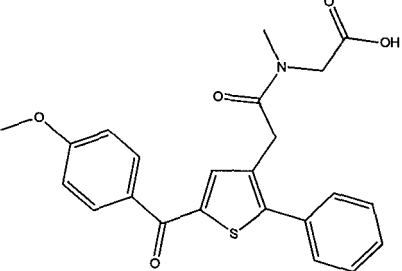
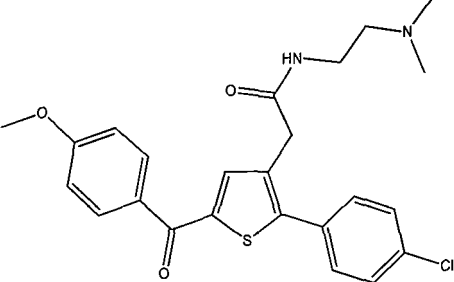
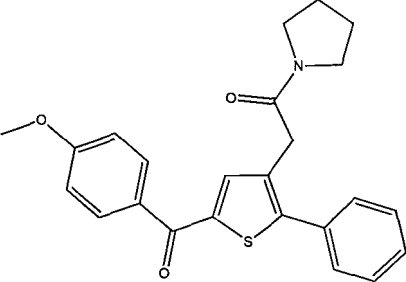
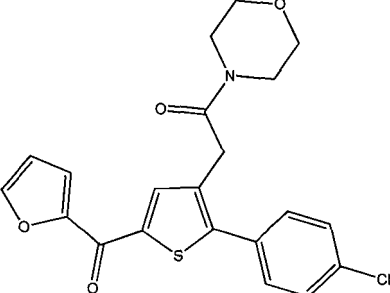
N.º	Estructura química	Nombre químico
57		Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(3,4-diclorobenzoyl)tiofen-3-il) acético
58		Ácido 2-(5-(3-clorobenzoyl)-2-(4-clorofenil)tiofen-3-il) acético
59		Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(3-metoxibenzoyl)tiofen-3-il) acético
60		Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoyl)tiofen-3-il) acético
61		Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(ciclohexanocarbonil)tiofen-3-il)acético
62		Ácido 2-(5-acetil-2-(4-clorofenil)tiofen-3-il) acético

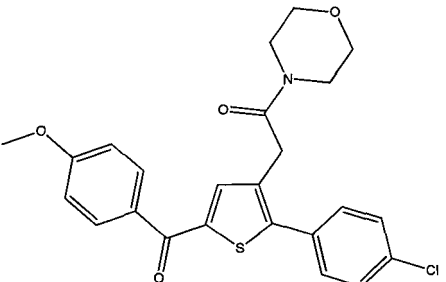
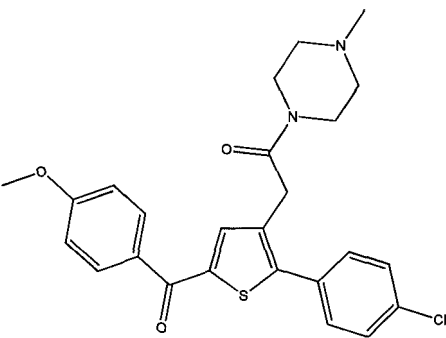
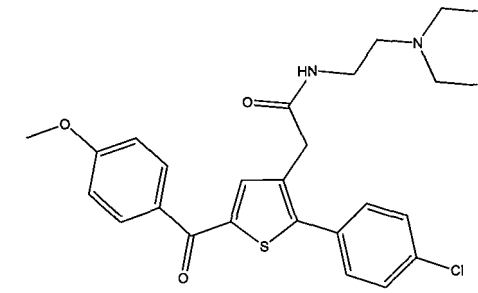
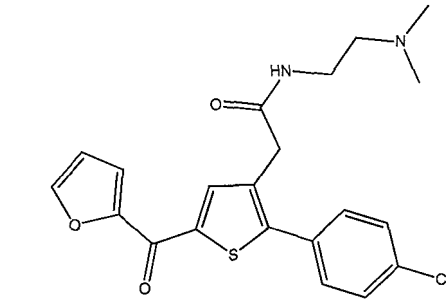
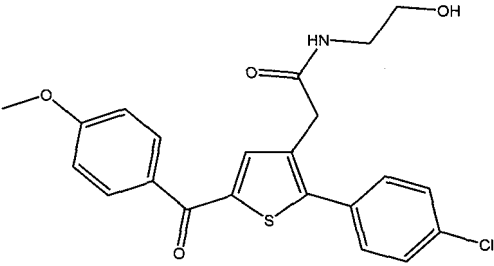
N.º	Estructura química	Nombre químico
63		Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(3-fenilpropanoil)tiofen-3-il) acético
64		Ácido 2-(5-(2,3-difluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético
65		Ácido 2-(5-(2,4-difluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético
66		Ácido 2-(5-(2,5-difluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético
67		Ácido 2-(5-(2-fluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético
68		Ácido 2-(5-(furan-2-carbonil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético

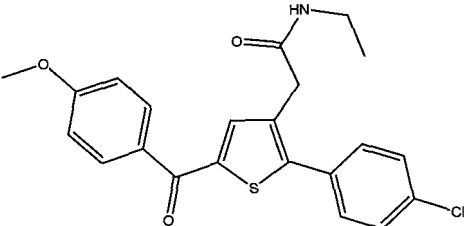
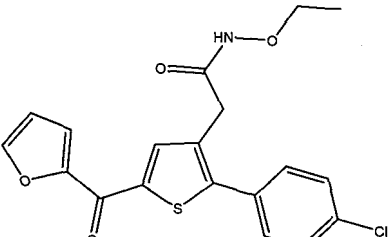
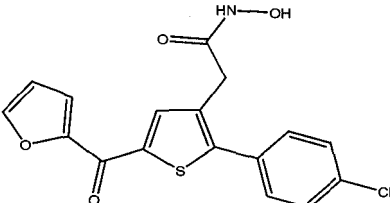
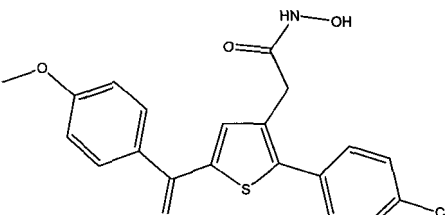
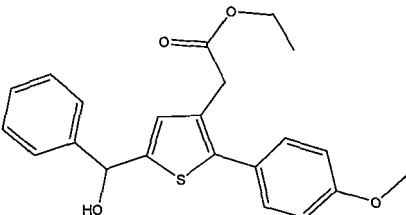
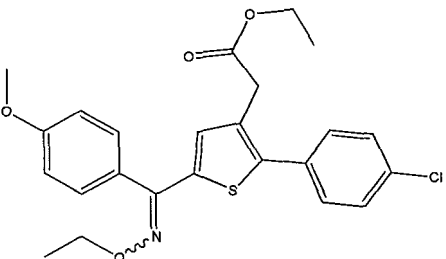
N.º	Estructura química	Nombre químico
69		Ácido 2-(5-(2-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético
70		Ácido 2-(5-(3,5-difluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético
71		Ácido 2-(5-(3-clorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético
72		Ácido 2-(5-(3-fluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético
73		Ácido 2-(5-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético
74		Ácido 2-(5-(4-fluoro-3-metilbenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético

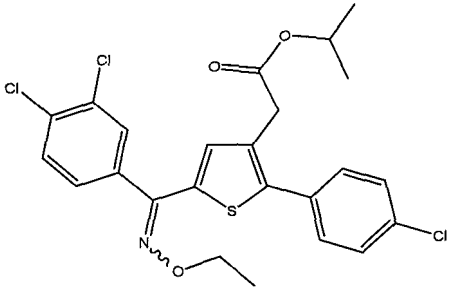
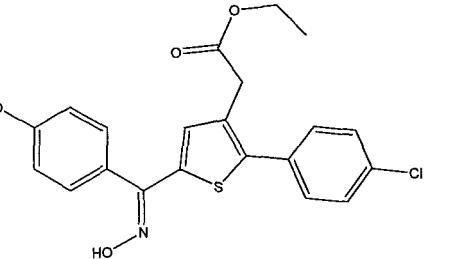
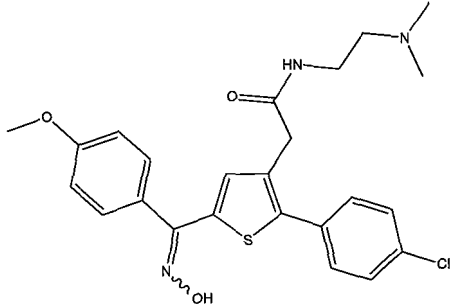
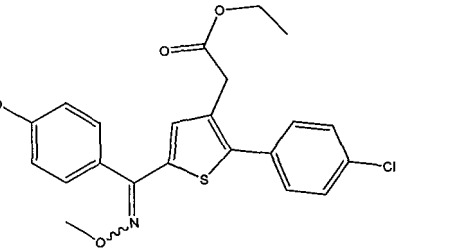
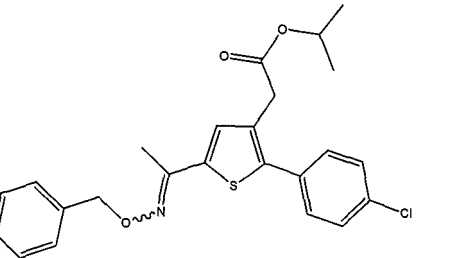
N.º	Estructura química	Nombre químico
75		Ácido 2-(5-(3-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético
76		Ácido 2-(5-(4-cianobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético
77		Ácido 2-(5-(4-fluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético
78		Ácido 2-(5-benzoil-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético
79		Ácido 2-(2-(4-metoxifenil)-5-(2-fenilacetil)tiofen-3-il) acético
80		Ácido 2-(2-(4-metoxifenil)-5-(3-fenilpropanoil)tiofen-3-il)ace acético
81		Ácido 2-(2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il) acético

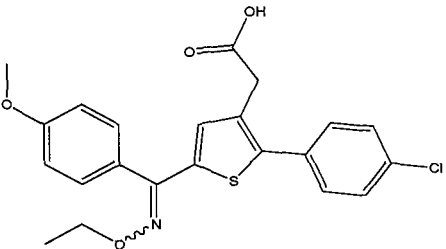
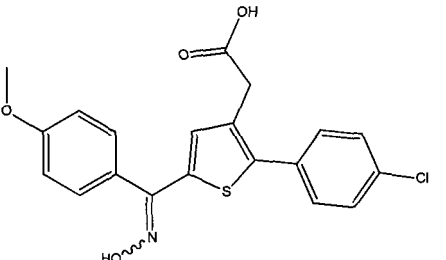
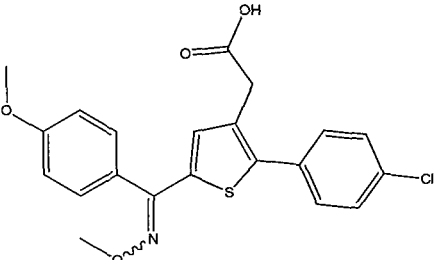
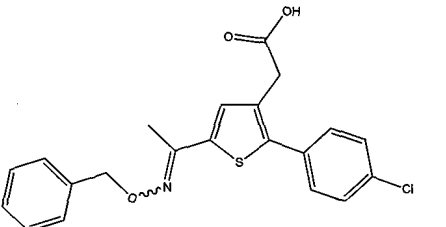
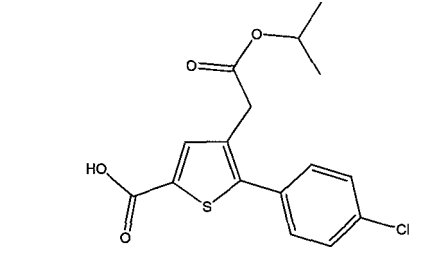
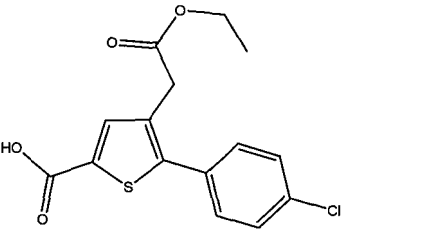
N.º	Estructura química	Nombre químico
82		2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de sodio
83		2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de terc-butilo
84		2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetato de terc-butilo
85		2-(5-(3-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de ((3aS,5aS,8aS,8bS)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)metilo
86		2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetamida

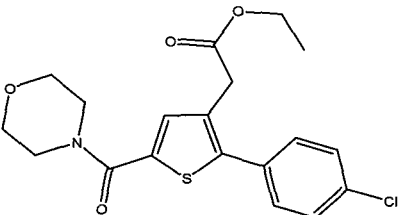
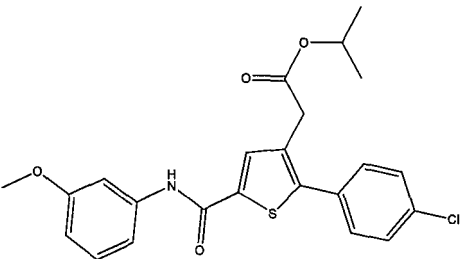
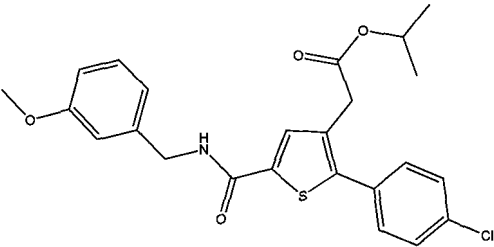
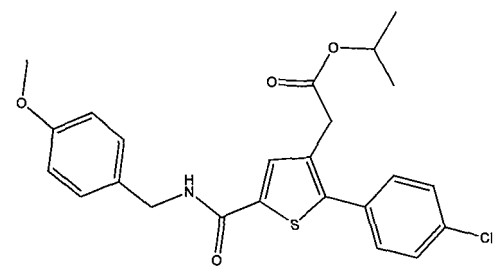
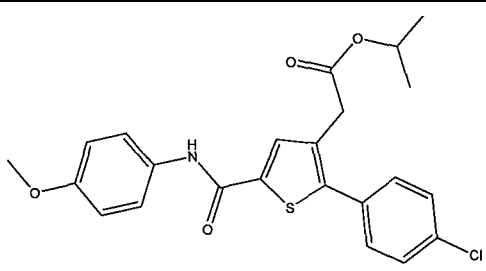
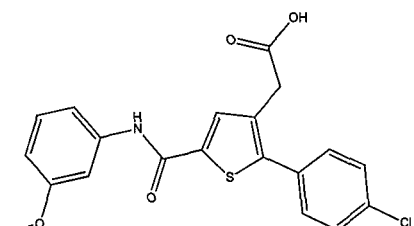
N.º	Estructura química	Nombre químico
87		2-(2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-feniltiofen-3-il)-N-metilacetamido)acetato de etilo
88		Ácido 2-(2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-feniltiofen3-il)-N-metilacetamido)acético
89		2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida
90		2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-feniltiofen-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona
91		2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen3-il)-1-morfolinoetanona

N.º	Estructura química	Nombre químico
92		2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)-1-morfolinoetanona
93		2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona
94		2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)-N-(2-(dietilamino)etil)acetamida
95		2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida
96		2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)-N-(2-hidroxielil)acetamida

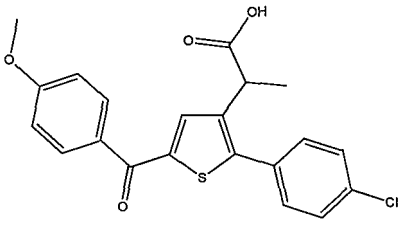
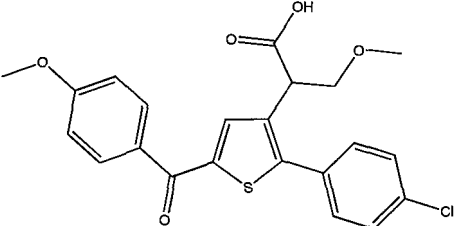
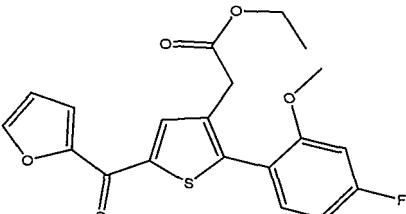
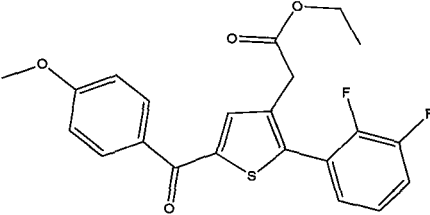
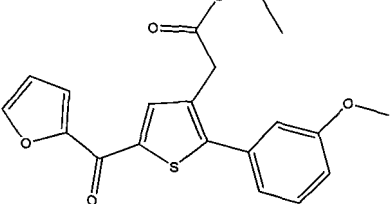
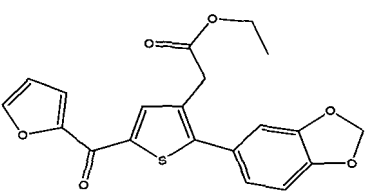
N.º	Estructura química	Nombre químico
97		2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)-N-etilacetamida
98		2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen3-il)-N-etoxiacetamida
99		2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen3-il)-N-hidroxiacetamida
100		2-(2-(4-clorofenil)-5-(4metoxibenzoil)tiofen-3-il)-N-hidroxiacetamida
101		2-(5-(hidroxi(fenil)metil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo
102		2-(2-(4-clorofenil)-5-((etoxiimino)(4-metoxifenil)metil)tiofen-3-il)acetato de etilo

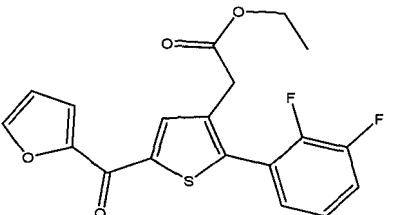
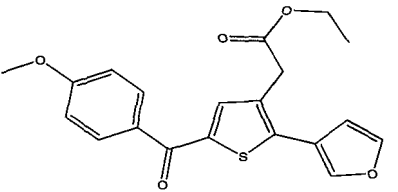
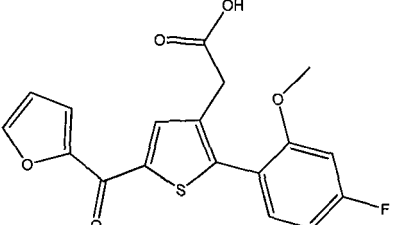
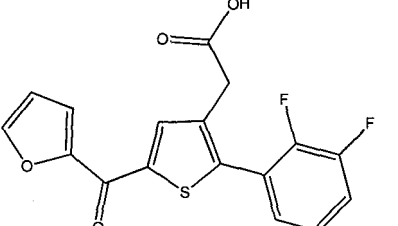
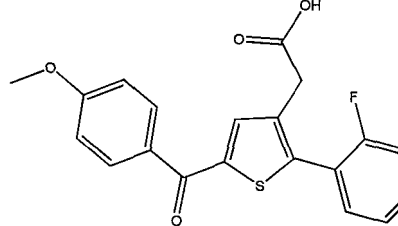
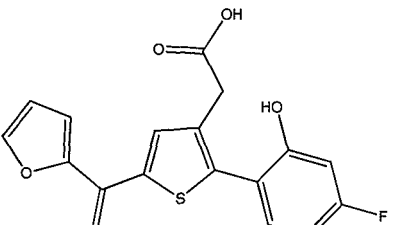
N.º	Estructura química	Nombre químico
103		2-(2-(4-clorofenil)-5-((3,4-diclorofenil)(etoxiimino)metil) tiofen-3-il)acetato de isopropilo
104		2-(2-(4-clorofenil)-5-((hidroxiimino)(4-metoxifenil)metil)tiofen-3-il)acetato de etilo
105		2-(2-(4-clorofenil)-5-((hidroxiimino)(4-metoxifenil)metil)tiofen-3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida
106		2-(2-(4-clorofenil)-5-((metoxiimino)(4-metoxifenil)metil)tiofen-3-il)acetato de etilo
107		2-(5-(1-((benciloxi)imino)etil)-2-(4-clorofenil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo

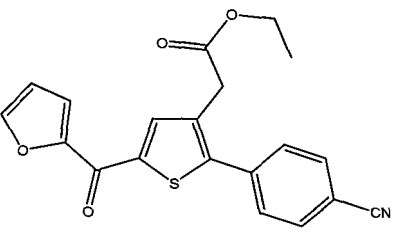
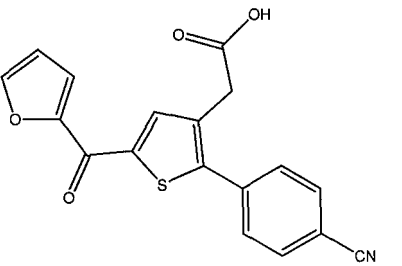
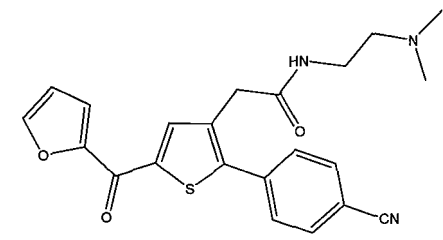
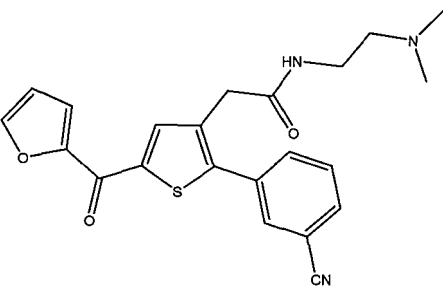
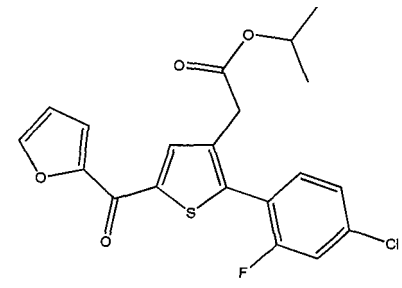
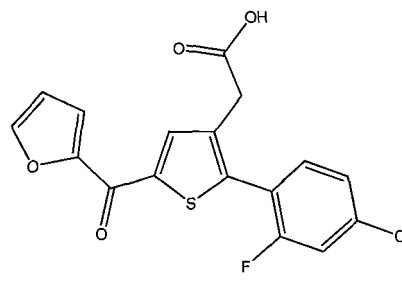
N.º	Estructura química	Nombre químico
108		Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-((etoxiimino)(4-metoxifenil) metil)tiofen-3-il)acético
109		Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-((hidroxiimino)(4-metoxifenil) metil)tiofen-3-il)acético
110		Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-((metoxiimino)(4-metoxifenil) metil)tiofen-3-il)acético
111		Ácido 2-(5-(1-((benciloxi)imino) etil)-2-(4-clorofenil)tiofen-3-il)acético
112		Ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2-isopropoxi-2-oxoetil)tiofeno-2-carboxílico
113		Ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiofeno-2-carboxílico

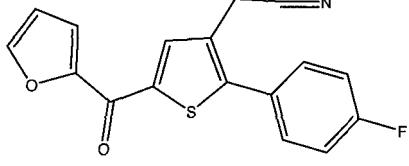
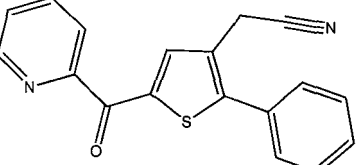
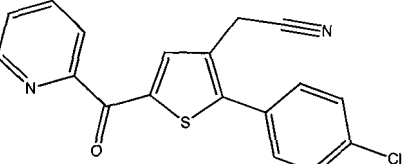
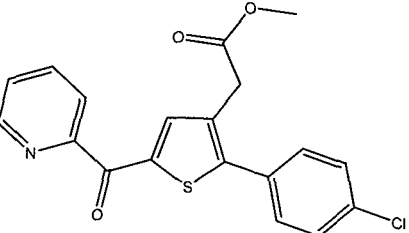
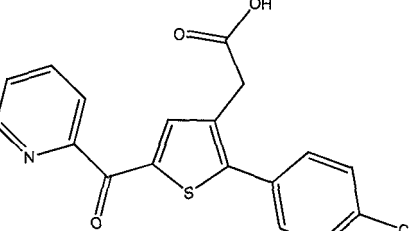
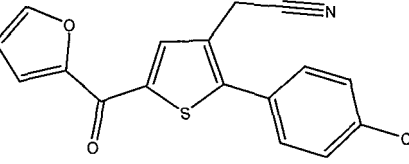
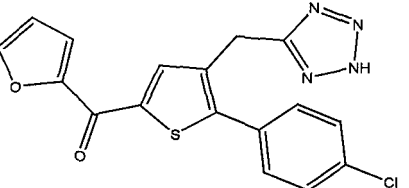
N.º	Estructura química	Nombre químico
114		2-(2-(4-clorofenil)-5-(morfolina-4-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo
115		2-(2-(4-clorofenil)-5-((3-metoxifenil)carbamoil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo
116		2-(2-(4-clorofenil)-5-((3-metoxibencil)carbamoil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo
117		2-(2-(4-clorofenil)-5-((4-metoxibencil)carbamoil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo
118		2-(2-(4-clorofenil)-5-((4-metoxifenil)carbamoil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo
119		Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-((3-metoxifenil)carbamoil)tiofen-3-il)acético

N.º	Estructura química	Nombre químico
120		Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-((3-metoxibencil)carbamoil)tiofen-3-il)acético
121		Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-((4-metoxifenil)carbamoil)tiofen-3-il)acético
122		Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-((4-metoxibencil)carbamoil)tiofen-3-il) acético
123		2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il) propanoato de etilo
124		2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)-3-metoxipropanoato de etilo
125		2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)-3-metoxipropanoato de isopropilo
126		2-(2-(4-clorofenil)-5-(ciclohexanocarbonil)tiofen-3-il)-3-fenilpropanoato de isopropilo

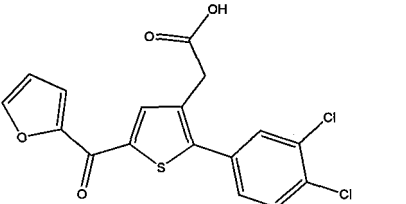
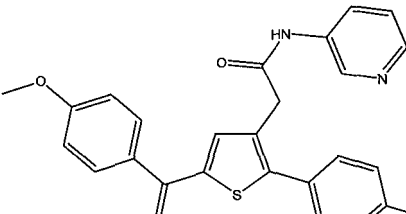
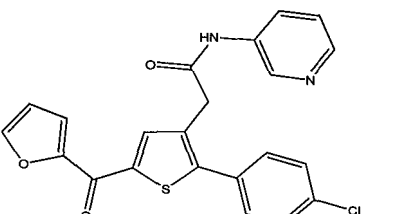
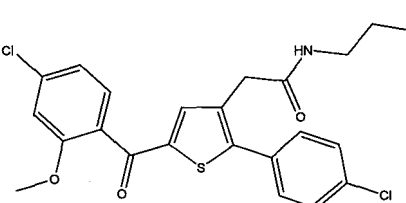
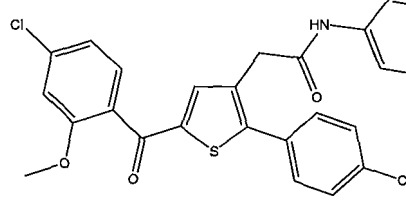
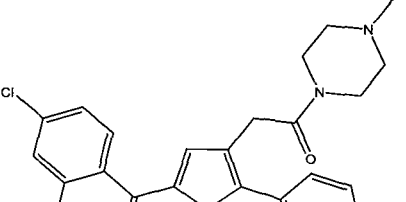
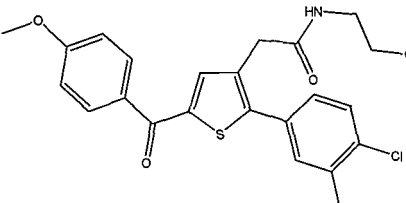
N.º	Estructura química	Nombre químico
127		Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il) propanoico
128		Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)-3-metoxipropanoico
129		2-(2-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo
130		2-(2-(2,3-difluorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo
131		2-(5-(furan-2-carbonil)-2-(3-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo
132		2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo

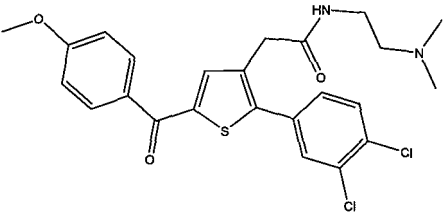
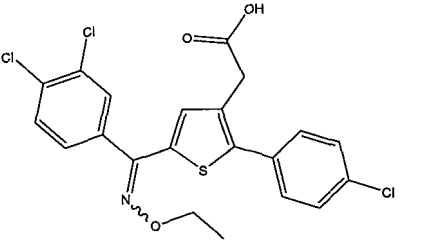
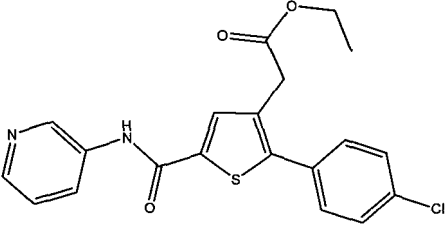
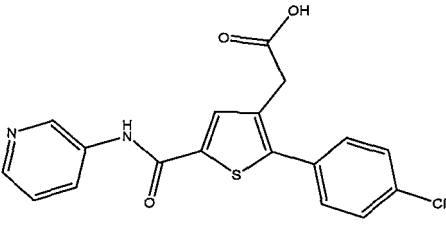
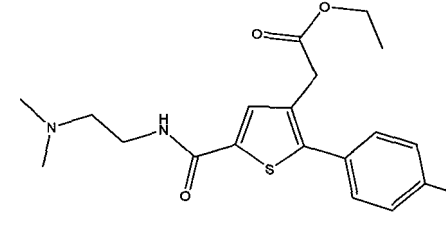
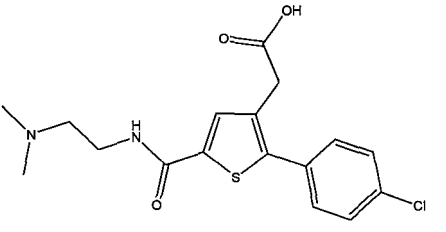
N.º	Estructura química	Nombre químico
133		2-(2-(2,3-difluorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetato de etilo
134		2-(2-(furan-3-il)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetato de etilo
135		Ácido 2-(2-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acético
136		Ácido 2-(2-(2,3-difluorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il) acético
137		Ácido 2-(2-(2,3-difluorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acético
138		Ácido 2-(2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acético

N.º	Estructura química	Nombre químico
139		Ácido 2-(2-(4-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acético
140		Ácido 2-(2-(4-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acético
141		2-(2-(4-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida
142		2-(2-(3-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen3-il)-N-(2-(dimetil amino)etil)acetamida
143		2-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo
144		Ácido 2-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il) acético

N.º	Estructura química	Nombre químico
145		2-(2-(4-fluorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetonitrilo
146		2-(2-fenil-5-picolinoiltiofen-3-il)acetonitrilo
147		2-(2-(4-clorofenil)-5-picolinoiltiofen-3-il)acetonitrilo
148		2-(2-(4-clorofenil)-5-picolinoiltiofen-3-il)acetato de metilo
149		Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-picolinoiltiofen-3-il)acético
150		2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetonitrilo
151		(4-((2H-tetrazol-5-il)metil)-5-(4-clorofenil)tiofen-2-il)(furan-2-il)metanona

N.º	Estructura química	Nombre químico
152		2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen3-il)-N-hidroxiacetimidaamida
153		3-((2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen3-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona
154		Ácido 2-[5-benzoil-2-(4-clorofenil)-3-tienil]acético
155		2-[5-(4-cloro-2-metoxi-benzoil)-2-(4-clorofenil)-3-tienil]acetato de etilo
156		Ácido 2-[5-(4-cloro-2-metoxi-benzoil)-2-(4-clorofenil)-3-tienil]acético
157		2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-3-tienil]acetato de etilo
158		2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(furan-2-carbonil)-3-tienil]acetato de etilo

N.º	Estructura química	Nombre químico
159		Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(furan-2-carbonil)-3-tienil]acético
160		2-[2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-3-tienil]-N-(3-piridil)acetamida
161		2-[2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)-3-tienil]-N-(3-piridil)acetamida
162		2-[5-(4-cloro-2-metoxi-benzoil)-2-(4-clorofenil)-3-tienil]-N-(2-dimetilaminoetil)acetamida
163		2-[5-(4-cloro-2-metoxi-benzoil)-2-(4-clorofenil)-3-tienil]-N-(3-piridil)acetamida
164		2-[5-(4-cloro-2-metoxi-benzoil)-2-(4-clorofenil)-3-tienil]-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona
165		2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-3-tienil]-N-(2-hidroxietil)acetamida

N.º	Estructura química	Nombre químico
166		2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-3-tienil]-N-(2-dimetilaminoetil)acetamida
167		Ácido 2-[2-(4-clorofenil)-5-[C-(3,4-diclorofenil)-N-ethoxi-carbonimidoil]-3-tienil]acético
168		2-[2-(4-clorofenil)-5-(3-piridilcarbamoyl)-3-tienil]acetato de etilo
169		Ácido 2-[2-(4-clorofenil)-5-(3-piridilcarbamoyl)-3-tienil]acético
170		2-[2-(4-clorofenil)-5-(2-dimetilaminoetilcarbamoyl)-3-tienil]acetato de etilo
171		Ácido 2-[2-(4-clorofenil)-5-(2-dimetilaminoetilcarbamoyl)-3-tienil]acético

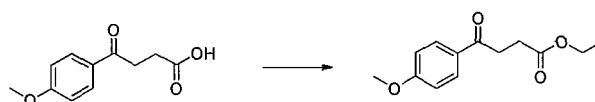
N.º	Estructura química	Nombre químico
172		2-[2-(4-clorofenil)-5-[(4-clorofenil)carbamoyl]-3-tienil]acetato de etilo
173		5-(4-clorofenil)-4-[2-(2-dimetilaminoetilamino)-2-oxo-etil]-N-(3-piridil)tiofeno-2-carboxamida
174		2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)sulfonil-3-tienil]acetato de etilo
175		Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)sulfonil-3-tienil]acético
176		2-[5-(5-clorofuran-2-carbonil)-2-(4-clorofenil)3-tienil]acetato de etilo
177		2-[5-[(4-clorobenzoil)amino]carbamoyl]-2-(4-clorofenil)-3-tienil]acetato de etilo
178		2-[2-(4-clorofenil)-5-[(3-metoxibenzoil)amino]carbamoyl]-3-tienil]acetato de etilo

N.º	Estructura química	Nombre químico
179		2-[2-(4-clorofenil)-5-[(pyridine-4-carbonilamino)carbamoil]-3-tienil]acetato de etilo
180		2-[2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)-3-tienil]-N-etil-tioacetamida
181		N-[N-[2-[2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)-3-tienil]acetil]carbamimidoil]carbamato de terc-butilo
182		N-[N-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-3-tienil]acetil]carbamimidoil]carbamato de terc-butilo
183		N-[N-[2-[2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-3-tienil]acetil]carbamimidoil]carbamato de terc-butilo
184		clorhidrato de N-carbamimidoil-2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-3-tienil]acetamida

N.º	Estructura química	Nombre químico
185		clorhidrato de N-carbamimidoyl-2-[2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-3-tienil]acetamida
186		clorhidrato de N-carbamimidoyl-2-[2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)-3-tienil]acetamida
187		2-[2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-3-tienil]prop-2-enoato de etilo

Ejemplo 1: Preparación del derivado n.º 1: 2-(5-(4-metoxi benzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo

Etapas 1: Preparación del 4-metoxifenil 4-oxobutanoato de etilo



50 g (240 mmol) del ácido 4-metoxifenilo-4-oxobutanoico se disolvieron en 320 ml de etanol, 0,64 ml (12 mmol) de ácido sulfúrico se añadieron a dicha solución. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h con agitación magnética. Tras volver a t.a., la mezcla se concentró al vacío, el residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: 100 % de diclorometano). se obtuvieron 54,04 g (rendimiento = 95 %) de 4-metoxifenilo-4-oxobutanoato de etilo en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z = 237 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 84 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,97 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 2,69 - 2,56 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

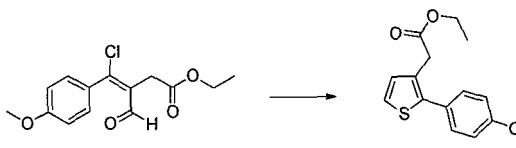
Etapas 2: Preparación del (Z/E)-4-cloro-3-formil-4-(4-metoxifenil)but-3-enoato de etilo



54,8 g (228 mmol) de 4-metoxifenilo-4-oxobutanoato de etilo se disolvieron en 52,9 ml de dimetilformamida (683 mmol), 53,1 ml (569 mmol) de tricloruro de fósforo se añadieron lentamente a esta solución, siendo la reacción muy exotérmica. La mezcla obtenida se calentó a 80 °C durante 3 h con agitación magnética. Tras volver a t.a., la mezcla se vertió sobre 1 l de una mezcla compuesta por agua y hielo. La fase acuosa se extrajo con 2 x 200 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 300 ml de agua, después se secó con Na₂SO₄, que se eliminó posteriormente mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: 100 % de diclorometano). se obtuvieron 57 g (rendimiento = 75 %) de (Z/E)-4-cloro-3-formil-4-(4-metoxifenil)but-3-enoato de etilo en forma de un aceite de color naranja. CLEM: m/z = 283 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 93 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,37 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 1,19 (t, J =

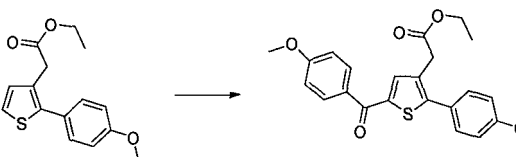
7,1 Hz, 3H).

Etap 3: Preparación del 2-(2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo



57 g (189 mmol) de (Z/E)-4-cloro-3-formil-4-(4-metoxifenil)but-3-enoato de etilo se disolvieron en 400 ml de tetrahidrofurano, a esta disolución se añadieron 19,71 ml (284 mmol) del ácido 2-mercapto acético y 79 ml (567 mmol) de trietilamina. La mezcla obtenida se calentó a temperatura de reflujo durante 6 h con agitación magnética. Tras volver a la temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se capturó en 200 ml de dimetilformamida y la mezcla se calentó a 130 °C durante 2 h con agitación magnética. Tras volver a t.a., la mezcla se trató con 600 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 2 x 200 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 2 x 200 ml de agua, 300 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, después se secó con Na₂SO₄, que se eliminó posteriormente mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: ciclohexano / diclorometano, 3/1, v/v). se obtuvieron 29,09 g (rendimiento = 53 %) de 2-(2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z = 277 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 98 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,03 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H). NB: Se describe un tratamiento diferente en el ejemplo 15 (etapa 3) que permite aislar el subproducto de tipo 1,5 descrito en el esquema 1.

Etap 4: Preparación del 2-(5(4-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo (derivado N.º1)



En un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón, se introdujeron con agitación magnética: 5 ml de diclorometano, 0,5 g (1,809 mmol) de 2-(2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo y 0,367 ml (2,71 mmol) de cloruro de 4-metoxibenzoilo. La mezcla se puso a 5 °C con agitación magnética y se añadieron 0,362 g (2,71 mmol) de cloruro de aluminio en porciones. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 5 d después se vertió sobre hielo y se agitó durante 1 h. La fase acuosa se extrajo con 2 x 20 ml de diclorometano. La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ que posteriormente se eliminó por filtración y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: ciclohexano / diclorometano en gradiente, 100 % a 0 % de ciclohexano, v/v). se obtuvieron 0,652 g (rendimiento = 87 %) de 2-(5-(4-metoxi benzoil)-2-(4metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo en forma de un aceite de color marrón claro. CL-EM: m/z = 411 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (dd, J = 13,7, 8,9 Hz, 4H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Los derivados **2 a 43**, **155**, **157** y **158** se prepararon según la misma concatenación de etapas 1 a 4:

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	(Espectrometría de masas m/z)		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M·H ⁺	
2	370,85	aceite incoloro	99	371		7,75-7,85 (m, 4H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 5H), 3,79 (s, 3H), 3,59 (s, 3H)
3	326,06	aceite	99	327		8,17 (dd, J = 5,8, 5,0 Hz, 2H), 7,66 - 7,38 (m, 6H), 6,84 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,62 (s, 3H).
4	366,09	aceite	94,7	367		7,76 (s, 1H), 7,58 - 7,11 (m, 9H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H).

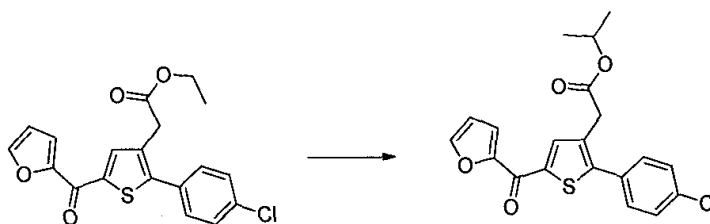
N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	(Espectrometría de masas m/z)		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M·H ⁺	
5	366,09	sólido	99	367		7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (s, 5H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,59 (s, 3H).
6	342,13	aceite	95,6	343		7,97 (s, 1H), 7,49 (s, 5H), 3,75 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,24 (s, 1H), 1,76 (s, 6H), 1,39 (s, 4H).
7	336,08	sólido	97,5	337		7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,65 - 7,44 (m, 7H), 3,79 (s, 2H), 3,59 (s, 3H).
8	368,09	aceite	98,8	369		8,09 (s, 1H), 7,49 (s, 5H), 7,34 (s, 2H), 7,16 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,62 (s, 3H).
9	350,10	sólido	99	351		8,09 (s, 1H), 7,49 (s, 5H), 7,40 - 7,18 (m, 5H), 4,28 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,61 (s, 3H).
10	374,04	aceite	92,6	375		8,19 (s, 2H), 7,58 (d, J = 3,1 Hz, 5H), 6,85 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,15 (s, 3H).
11	418,02	aceite	95,8	419		7,88 - 7,70 (m, 4H), 7,58 (t, J = 8,1 Hz, 5H), 4,03 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,11 (s, 3H).
12	414,07	aceite	91,5	415		7,75 (s, 1H), 7,64 - 7,22 (m, 8H), 4,03 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 1,12 (s, 3H).
13	414,07	aceite	92,7	415		7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (d, J = 4,1 Hz, 4H), 7,13 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 1,13 (s, 3H).
14	390,11	aceite	95,1	391		7,97 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,2 Hz, 4H), 4,06 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,24 (s, 1H), 1,79 (dd, J = 19,0, 6,5 Hz, 5H), 1,55 - 1,25 (m, 5H), 1,14 (s, 3H).
15	384,06	sólido	96,9	385		7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 9,1, 5,7 Hz, 6H), 4,04 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,12 (s, 3H).
16	398,07	aceite	92,5	399		8,10 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 7,32 (d, J = 4,1 Hz, 5H), 4,29 (s, 2H), 4,06 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,14 (s, 3H).
17	412,09	aceite	99	413		7,96 (s, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 4H), 7,35 - 7,25 (m, 4H), 7,24 - 7,13 (m, 1H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,29 (dd, J = 9,5, 5,6 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,13 (dd, J = 9,2, 5,0 Hz, 3H).
18	416,44	sólido	99	417		7,84 - 7,57 (m, 2H), 7,54 - 7,29 (m, 4H), 7,16 - 6,98 (m, 2H), 4,04 (dt, J = 14,2, 6,5 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,72 (s, 2H), 1,13 (dt, J = 12,4, 7,1 Hz, 3H).

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	(Espectrometría de masas m/z)		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M·H ⁺	
19	416,44	sólido	99	417		7,76 (td, <i>J</i> = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,41 (m, 4H), 7,38 - 7,23 (m, 1H), 7,13 - 7,01 (m, 2H), 4,04 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
20	416,44	sólido	96	417		7,53 (dd, <i>J</i> = 39,8, 5,1 Hz, 6H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 4,02 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 1,11 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
21	398,45	aceite	99	399		7,75 - 7,59 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,32 (m, 4H), 7,16 - 6,99 (m, 2H), 4,12 - 3,93 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 1,15 - 1,02 (m, 3H).
22	370,09	sólido	96,8	371		8,16 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,63 - 7,36 (m, 3H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,09 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (d, <i>J</i> = 14,1 Hz, 5H), 1,16 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
23	412,47	aceite	99	411		7,54 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,37 (q, <i>J</i> = 1,7 Hz, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 3H), 4,03 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 1,11 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
24	416,44	sólido	99	417		7,77 (s, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 4H), 7,16 - 6,98 (m, 2H), 4,05 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 2H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
25	414,07	aceite	99	415		7,78 (dd, <i>J</i> = 19,4, 10,4 Hz, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 4,05 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 1,14 (s, 3H).
26	398,45	aceite	99	399		7,74 (s, 1H), 7,72 - 7,51 (m, 4H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 4,06 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
27	428,47	sólido	96	429		7,84 - 7,63 (m, 3H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,38 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 4,09 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
28	370,42	aceite	99	371		8,63 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 10,6, 8,9 Hz, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 4,20 - 3,96 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 1,31- 1,00 (m, 3H).
29	412,47	sólido	99	413		7,89 - 7,64 (m, 3H), 7,56 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,28 (m, 1H), 7,14 - 6,96 (m, 2H), 4,06 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 2,33 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 3H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	(Espectrometría de masas m/z)		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M·H ⁺	
30	410,12	aceite	96,5	411		7,72 (s, 1H), 7,57 - 7,36 (m, 4H), 7,35 - 7,20 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 8,0 Hz, 6H), 3,75 (s, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
31	405,47	aceite	99	406		8,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 1,22 - 1,02 (m, 3H).
32	398,45	aceite	99	399		8,01 - 7,85 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,55 7,35 (m, 4H), 7,18 - 7,01 (m, 2H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
33	387,47	sólido	99	388		9,34 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H),
34	386,16	aceite	98,1	387		7,93 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,23 (s, 1H), 1,91 - 1,27 (m, 10H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
35	380,11	sólido	99	381		7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 1,14 (s, 3H).
36	394,12	sólido	99	395		8,06 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 4,1 Hz, 5H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,07 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 1,15 (s, 3H).
37	380,08	sólido	99	381		7,90 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (d, J = 1,3 Hz, 4H), 3,10 (s, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,16 (s, 3H).
38	408,14	sólido	99	409		7,93 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 7,19 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 1,15 (s, 3H).
39	423,31	sólido	>99	423		8,18 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,81 (dd, J = 10,7, 5,2 Hz, 2H), 7,64 - 7,50 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 4,95 - 4,80 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 1,14 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
40	463,37	sólido	>99	463	461	7,98 - 7,68 (m, 5H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,86 (dt, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 1,14 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	(Espectrometría de masas m/z)		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M·H ⁺	
41	467,79	sólido	96	468		8,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 - 7,69 (m, 3H), 7,65 - 7,47 (m, 4H), 5,00 - 4,57 (m, 1H), 3,68 (d, J = 37,6 Hz, 2H), 1,11 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
42	336,83	aceite	90	337		7,72 - 7,37 (m, 9H), 7,31 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,39 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,96 - 1,66 (m, 4H).
43	428,92	sólido blanco	97	429		7,97 - 7,81 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 4H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,96 - 4,73 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 1,13 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
155	449,34	sólido	99	449		7,67 - 7,40 (m, 7H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H)
157	449,34	sólido	99	449		7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H)
158	409,28	sólido	99	409	407	8,18 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 7,81 (dd, J = 12,7, 5,0 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 21,4, 5,0 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,07 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

Ejemplo 2: Preparación del derivado N.º 44: 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo

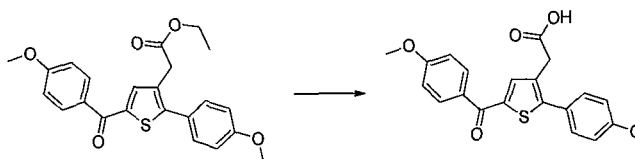


5

200 mg (0,518 mmol) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo se disolvieron en 5 mmol de 2-propanol, se añadió una gota de ácido sulfúrico, la mezcla se agitó a temperatura de reflujo con agitación magnética durante 17 h. El regreso a la t.a. permitió la precipitación de un sólido en el medio de reacción. El sólido se aisló mediante filtración y se secó en una campana a vacío para dar 110 mg (rendimiento = 54 %) de 2-(2-(4-cloro-fenil)-5-(furan-2-carbonil) tiofen-3-il)acetato de isopropilo en forma de un polvo de color blanco. CL-EM: m/z = 389 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,15 (dd, J = 6,5, 5,5 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 2,4 Hz, 5H), 6,84 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 5,00 - 4,76 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

10

Ejemplo 3: Preparación del derivado número 45: ácido 2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acético



0,616 g (1,503 mmol) de 2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo se disolvieron en 5 ml de etanol, a esta solución se añadieron con agitación magnética 0,301 ml (3,01 mmol) de una solución acuosa de

20

hidróxido de sodio al 30 % en peso. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo obtenido se capturó en 10 ml de agua, la fase acuosa se extrajo con 2 x 5 ml de acetato de etilo. El pH de la fase acuosa se disminuyó a continuación por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N hasta aparición de un precipitado. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó con 2 x 5 ml de agua y se secó en una campana al vacío para obtener 0,536 g (rendimiento = 92 %) del ácido 2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-(4-metoxi fenil)tiofen-3-il)acético en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z = 383 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,66 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,10 (dd, J = 12,0, 8,8 Hz, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,64 (s, 2H).

10 Los derivados **46 a 81**, **154**, **156** y **159** se prepararon con el mismo protocolo:

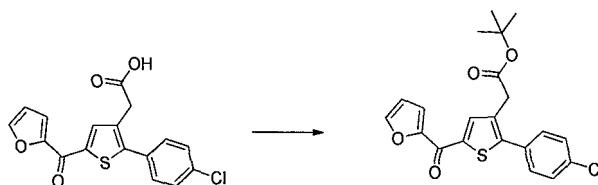
N.º	peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
46	358,12	sólido	99	359		12,64 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,23 (s, 1H), 1,77 (d, J = 15,3 Hz, 5H), 1,39 (t, J = 10,0 Hz, 5H).
47	316,08	sólido	99	317	315	12,67 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,78 (s, 1H), 1,13 - 0,91 (m, 4H).
48	312,05	sólido	97,7	313	311	12,65 (s, 1H), 8,27 - 8,07 (m, 2H), 7,65 - 7,39 (m, 6H), 6,84 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H).
49	356,03	sólido	99	357		12,63 (s, 1H), 7,87 - 7,71 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (s, 5H), 3,68 (s, 2H).
50	352,08	aceite	95,5	353	351	12,74 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 - 7,16 (m, 9H), 3,85 (s, 3H), 3,67 (s, 2H).
51	352,08	sólido	99	353	351	12,61 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,0 Hz, 5H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,67 (s, 2H).
52	328,11	sólido	99	329	327	12,62 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,50 (s, 5H), 3,63 (s, 2H), 3,25 (s, 1H), 1,79 (dd, J = 19,5, 6,5 Hz, 5H), 1,39 (s, 4H), 1,19 (d, J = 12,0 Hz, 1H).
53	322,07	sólido	99	323	321	7,88 - 7,79 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,63 - 7,40 (m, 7H), 3,55 (s, 2H).
54	354,07	sólido	96,4	355	353	12,72 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,50 (s, 5H), 7,34 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,15 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,63 (d, J = 11,6 Hz, 2H).
55	336,08	sólido	98	337		12,65 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,68 - 7,17 (m, 10H), 4,29 (s, 2H), 3,65 (s, 2H).
56	346,01	sólido	95,8	347	345	12,68 (s, 1H), 8,26 - 8,11 (m, 2H), 7,69 - 7,50 (m, 5H), 6,85 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H).
57	425,71	sólido de color amarillo pálido	>99	no ionizado		8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91-7,76 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,22 (s, 2H).
58	389,99	sólido	97,3	391		12,62 (s, 1H), 7,89 - 7,70 (m, 4H), 7,59 (s, 5H), 3,69 (s, 2H).

N.º	peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH+	M·H ⁺	
59	386,04	sólido	93,1	387	385	12,63 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 - 7,22 (m, 8H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (s, 2H).
60	386,04	sólido	97,1	387	385	12,62 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 4H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,68 (s, 2H).
61	362,07	sólido	99	363		12,62 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,24 (s, 1H), 1,93 - 1,57 (m, 5H), 1,38 (t, <i>J</i> = 10,3 Hz, 5H).
62	294,75	sólido	>99		293	12,66 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,56 (q, <i>J</i> = 8,7 Hz, 4H), 3,63 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).
63	384,06	sólido	95,5	385		12,63 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,55 (td, <i>J</i> = 8,7, 6,5 Hz, 4H), 7,29 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 4H), 7,19 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,33 - 3,26 (m, 3H), 2,94 (s, 2H).
64	388,39	sólido	99	389	387	13,06 - 11,89 (m, 1H), 7,77-7,64 (m, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,32 (m, 4H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 3,82 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 3H), 3,61 (s, 2H).
65	388,39	sólido	97	389	387	13,08 - 12,07 (m, 1H), 7,76 (td, <i>J</i> = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 7,65-7,39 (m, 4H), 7,29 (td, <i>J</i> = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,18 - 6,96 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,61 (s, 2H).
66	388,39	sólido	99	389	387	12,83 - 12,21 (m, 1H), 7,71-7,34 (m, 6H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,61 (s, 2H).
67	370,39	sólido	93	371		12,95 - 12,19 (m, 1H), 7,74-7,59 (m, 2H), 7,58 - 7,34 (m, 5H), 7,14 - 7,01 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,62 (s, 2H).
68	342,06	sólido	99	343	341	12,66 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 23,6, 6,0 Hz, 3H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 6,93 - 6,74 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,68 (s, 2H).
69	382,43	sólido	99	383	381	7,52 (dd, <i>J</i> = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dt, <i>J</i> = 3,5, 2,5 Hz, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,55 (d, <i>J</i> = 14,3 Hz, 2H).
70	388,39	sólido	99	389	387	13,06 - 12,16 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 - 7,41 (m, 5H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (s, 2H).
71	386,04	sólido	99	387	385	12,60 (s, 1H), 7,85 - 7,69 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,66 (s, 2H).

N.º	peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH+	M·H ⁺	
72	370,39	aceite	97	371	369	12,95 - 12,12 (m, 1H), 7,78-7,43 (m, 7H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (s, 2H).
73	400,42	sólido	97	401	399	7,71 (dt, J = 11,9, 4,7 Hz, 3H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (s, 2H).
74	384,42	sólido	99	385	383	7,90 - 7,65 (m, 3H), 7,56-7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,26 (m, 1H), 7,15 - 6,96 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,61 (d, J = 22,1 Hz, 2H), 2,31 (dd, J = 12,0, 5,1 Hz, 3H).
75	382,09	aceite	99	383	381	7,72 (s, 1H), 7,44 (ddd, J = 45,8, 19,3, 2,0 Hz, 6H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (s, 2H).
76	377,41	sólido	92		376	7,93 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,07 - 6,90 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (s, 2H).
77	370,94	sólido	99	371	369	8,04 - 7,85 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,58 - 7,30 (m, 4H), 7,08 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (s, 2H).
78	352,08	sólido	99	353	351	12,58 (s, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (s, 2H).
79	366,09	sólido	95,1	367	365	12,64 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,38-7,20 (m, 5H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,62 (s, 2H).
80	380,11	aceite	99	381	379	12,62 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 4,3 Hz, 4H), 7,19 (dq, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,94 (s, 4H).
81	421,29	sólido	97	421		12,61 (s, 1H), 7,52 (m, 6H), 7,33(s, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (s, 2H).
154	356,82	sólido gris	97	357		12,63 (s, 1H), 7,93 - 7,80 (m, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,67 - 7,51 (m, 6H), 3,68 (s, 2H).
156	421,29	sólido	99	421		7,57 (q, J = 9,0 Hz, 5H), 7,47 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (s, 2H)
159	381,22	sólido	97	381		12,70 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 - 7,74 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 17,4, 5,9 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H)

Ejemplo 4: Preparación del derivado N.º 82: 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de sodio

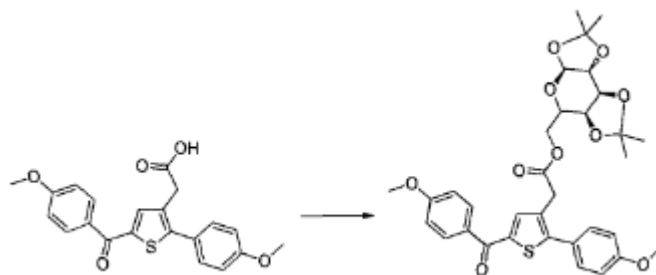
- 5 0,21 g (0,606 mmol) del ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acético se disolvieron en 3 ml de metanol, a esta solución se añadieron con agitación magnética 0,112 ml (0,606 mmol) de una solución de metóxido de sodio al 30 % en peso. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se trató con 10 ml de agua y el metanol se evaporó al vacío. La fase acuosa restante se liofilizó para obtener 0,222 g (rendimiento = 97 %) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de sodio en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z = 347 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 98 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,13 (dd, J = 3,4, 2,4 Hz, 2H), 7,89 - 7,74 (m, 2H), 7,58 - 7,47 (m, 3H), 6,81 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 3,30 (s, 2H).

Ejemplo 5: Preparación del derivado N.º 83: 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de *terc-butilo*

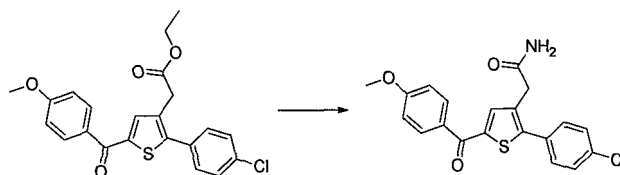
- 280 mg (0,783 mmol) del ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil) tiofen-3-il)acético se disolvieron en 5 ml de diclorometano, a esta solución se añadieron con agitación magnética, 0,205 ml (2,35 mmol) de cloruro de oxalilo y una gota de dimetilformamida. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 2 h antes de concentrarse al vacío. Este producto se añadió gota a gota con agitación magnética a una solución a 5 °C de 0,225 ml (2,349 mmol) de *terc*-butanol en 5 ml de diclorometano. La mezcla se mantuvo durante 15 min a 5 °C, a continuación se retiró el baño y la mezcla se agitó a t.a. durante 40 h. El medio de reacción se vertió en 30 ml de agua, la fase acuosa se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano. La combinación de fases orgánicas se lavó con 30 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, 30 ml de agua, 30 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, después se secó con Na₂SO₄, que se eliminó posteriormente mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de heptano / acetato de etilo, 95 % a 90 % de heptano, v/v). se obtuvieron 0,2 g (rendimiento = 62 %) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil) tiofen-3-il)acetato de *terc-butilo* en forma de un aceite amarillo claro. CL-EM: m/z = 403 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 97 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,29 - 7,99 (m, 2H), 7,77 - 7,40 (m, 5H), 6,84 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 1,35 (s, 9H).

El derivado **84** se preparó según el mismo protocolo:

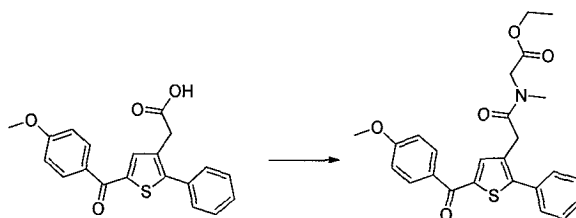
N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
84	442,85	sólido de color amarillo claro	97	443		7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,65 - 7,49 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 1,33 (s, 9H).

Ejemplo 6: Preparación del derivado número 85: 2-(5-(3-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de 1,2,3,4-Di-O-isopropilideno-a-D-galactopiranososa

0,314 g (0,812 mmol) del ácido 2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acético se disolvieron en 4 ml de diclorometano, con agitación magnética se añadieron 0,145 g (0,894 mmol) de carbonil diimidazol, la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Una solución de 211 mg (0,812 mmol) de 1,2-3,4-Di-O-isopropilideno-a-D-galactopiranososa en 4 ml de diclorometano se añadió con agitación magnética y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. El medio de reacción se concentró al vacío y el residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: heptano / acetato de etilo, 9/1, v/v). se obtuvieron 386 mg (rendimiento = 75 %) de 2-(5-(3-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de 1,2-3,4-Di-O-isopropilideno-a-D-galactopiranososa en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: m/z = 625 (MH⁺), pureza UV a 254 nm = >99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,71 (s, 26H), 7,60 - 7,37 (m, 104H), 7,37 - 7,21 (m, 52H), 7,16 - 7,03 (m, 51H), 5,41 (d, J = 5,0 Hz, 25H), 4,58 (dd, J = 7,9, 2,4 Hz, 26H), 4,35 (dd, J = 5,0, 2,4 Hz, 26H), 4,22 - 3,99 (m, 80H), 3,89 (d, J = 2,8 Hz, 19H), 3,85 (t, J = 7,9 Hz, 160H), 3,75 (s, 50H), 1,99 (s, 3H), 1,33 (s, 78H), 1,29 (s, 79H), 1,25 (d, J = 4,6 Hz, 160H), 1,17 (s, 6H), 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 5H).

Ejemplo 7: Preparación del derivado número 86: 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetamida

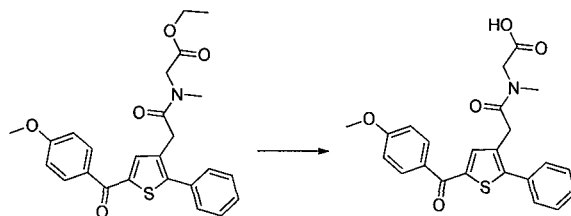
0,25 g (0,603 mmol) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetato de etilo se suspendieron en 2,15 ml (15,06 mmol) de una solución 7 M de metanol amónico. El medio de reacción se agitó a t.a. con agitación magnética durante 5 d antes de verterse sobre 25 ml de agua. Una agitación magnética durante 10 min hizo precipitar un sólido que se aisló mediante filtración, se lavó con 2 x 5 ml de agua y se recrystalizó en etanol. Se obtuvieron 0,137 g (rendimiento = 58 %) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il) acetamida en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z = 386 (MH⁺), pureza UV a 254 nm = 98 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,72 - 7,52 (m, 5H), 7,13 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,47 (s, 2H).

Ejemplo 8: Preparación del derivado N.º 87: 2-(2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-feniltiofen-3-il)-N-metilacetamido)acetato de etilo

0,091 g (0,593 mmol) del éster etílico de clorhidrato de sarcosina se disolvieron en 3 ml de tetrahidrofurano. A esta solución se añadieron con agitación magnética, 0,149 g (1,079 mmol) de carbonato de potasio y 0,2 g (0,593 mmol) del ácido 2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-feniltiofen-3-il)acético. El medio de reacción se agitó a t.a. durante 16 h antes de verterse sobre 20 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 2 x 20 ml de diclorometano. La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ que posteriormente se eliminó por filtración y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de diclorometano / acetato de etilo, 100 % a 75 % de diclorometano, v/v). se obtuvieron 0,133 g (rendimiento = 54 %) de 2-(2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-feniltiofen-3-il)-N-metilacetamido)acetato de etilo en forma de un

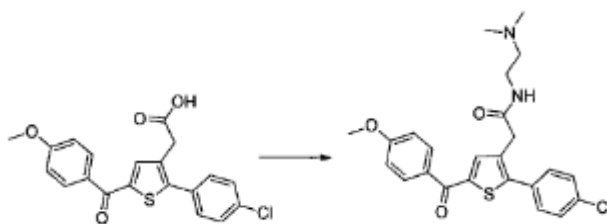
aceite de color marrón claro. CL-EM: $m/z = 452$ (MH^+), pureza UV a 254 nm = 98 %. RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 7,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,66 - 7,39 (m, 6H), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,15 (d, $J = 40,5$ Hz, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (d, $J = 35,2$ Hz, 2H), 2,92 (d, $J = 51,8$ Hz, 3H), 1,15 (dd, $J = 13,1, 6,0$ Hz, 3H).

5 Ejemplo 9: Preparación del derivado N.º 88: ácido 2-(2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-feniltiofen-3-il)-N-metilacetamido)acético



10 0,099 g (0,203 mmol) de 2-(2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-feniltiofen-3-il)-N-metilacetamido)acetato de etilo se disolvieron en 3 ml de etanol, a esta solución se añadieron con agitación magnética 0,02 ml (0,203 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 30 % en peso. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo obtenido se capturó en 5 ml de agua, la fase acuosa se extrajo con 5 ml de acetato de etilo. El pH de la fase acuosa se disminuyó a continuación por adición de una solución de ácido clorhídrico 1 N hasta
15 aparición de un precipitado. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó con 2 x 3 ml de agua y se secó en una campana al vacío para obtener 0,01 g (rendimiento = 12 %) del ácido 2-(2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-feniltiofen-3-il)-N-metilacetamido)acético en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: $m/z = 424$ (MH^+), pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 12,85 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,70 - 7,42 (m, 6H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 4,04 (d, $J = 21,1$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (d, $J = 34,0$ Hz, 2H), 2,91 (d, $J = 49,4$ Hz, 3H).

20 Ejemplo 10: Preparación del derivado N.º 89: 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida



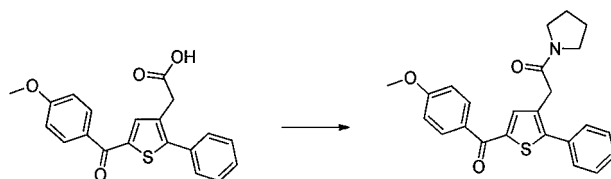
25 0,1 g (0,258 mmol) del ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxi benzoil) tiofen-3-il)acético se disolvieron en 2 ml de diclorometano. A esta solución se añadieron con agitación magnética, 0,059 g (0,310 mmol) de Ede, 0,047 g (0,310 mmol) de HOBt y 0,108 ml (0,775 mmol) de trietilamina. La mezcla se agitó a t.a. durante 15 min después se añadieron 0,034 ml (0,310 mmol) de N,N-dimetiletano-1,2-diamina y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Se
30 añadieron 20 ml de diclorometano al medio de reacción. La mezcla se lavó con 2 x 20 ml de agua, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 que posteriormente se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de diclorometano / metanol, 100 % a 90 % de diclorometano, v/v). se obtuvieron 49 mg (rendimiento = 39 %) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)-N-(2-(dimetilamino) etil)acetamida en forma de un sólido de color blanco.
35 CL-EM: $m/z = 457$ (MH^+), pureza UV a 254 nm = 94 %. RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 8,06 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,78 - 7,65 (m, 3H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,14 (dd, $J = 12,3, 6,4$ Hz, 2H), 2,25 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,11 (s, 6H).

Los derivados **160 a 166** se prepararon según el mismo protocolo:

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
160	462,95	Sólido amarillo	94,4	463	461	10,41 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 4,6, 1,2 Hz, 1H), 8,07-7,96 (m, 1H), 7,94 - 7,78 (m, 3H), 7,64 (dd, J = 19,5, 8,5 Hz, 4H), 7,34 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (s, 2H).
161	422,88	sólido gris	98,9	423	421	10,44 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 4,0, 2,1 Hz, 2H), 8,14 (dd, J = 1,7, 0,7 Hz, 1H), 8,02 (ddd, J = 8,4, 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,51 (m, 5H), 7,34 (dd, J = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H).
162	491,43	sólido	99	491		8,09 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,51 - 7,38 (m, 2H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,11 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,20 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,09 (s, 6H).
163	497,39	sólido	97	497	495	10,40 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,26 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 20,0, 7,9 Hz, 6H), 7,49 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,73 (s, 5H)
164	503,44	sólido	99	503		(en CDCl ₃) δ 7,43 - 7,26 (m, 7H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 3,26 - 3,16 (m, 2H), 2,31 - 2,23 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 - 2,09 (m, 2H)
165	464,36	sólido	99	464		8,32 - 7,57 (m, 7H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,72 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,14 (s, 2H)
166	491,43	sólido	91	491		8,13 (s, 1H), 8,03 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,14 (dd, J = 12,3, 6,3 Hz, 2H), 2,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,10 (s, 6H)

Ejemplo 11: Preparación del derivado N.º 90: 2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-feniltiofen-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona

5



0,095 g (0,270 mmol) del ácido 2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-feniltiofen-3-il)acético se disolvieron en 3 ml de diclorometano, a esta solución se añadieron con agitación magnética, 0,047 ml (0,540 mmol) de cloruro de oxalilo y una gota de dimetilformamida. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 2 h antes de concentrarse al vacío. Este producto se disolvió en 2 ml de tetrahidrofurano para agregarse posteriormente gota a gota con agitación magnética

10

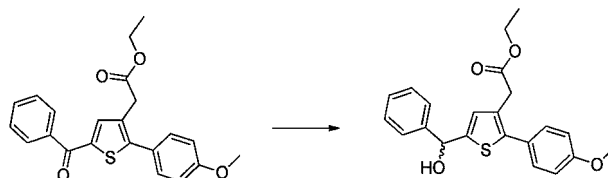
a una solución de 0,049 ml (0,593 mmol) de pirrolidina en 2 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. El medio de reacción se vertió en 20 ml de agua, la fase acuosa se extrajo con 2 x 10 ml de diclorometano. La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ que posteriormente se eliminó por filtración y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: Diclorometano / acetato de etilo, 3/1, v/v). se obtuvieron 0,077 g (rendimiento = 65 %) de 2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-feniltiofen-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona en forma de un aceite de color marrón claro. CL-EM: m/z = 406 (MH⁺), pureza UV a 254 nm = 93 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,57 - 7,42 (m, 5H), 7,13 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,46 - 3,23 (m, 4H), 1,91 - 1,68 (m, 4H).

10 Los derivados **91** a **100** se prepararon según el mismo protocolo:

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M·H ⁺	
91	415,89	aceite de color naranja	96,9	416	415	8,17 - 8,11 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 5H), 6,84 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,55 (s, 4H), 3,47 (d, J = 5,0 Hz, 4H).
92	455,95	aceite de color amarillo pálido	97	456		7,96 - 7,77 (m, 2H), 7,72 - 7,46 (m, 5H), 7,25 - 7,03 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,52 (s, 4H), 3,44 (d, J = 4,9 Hz, 4H).
93	468,99	aceite incoloro	>99	469		7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 - 7,48 (m, 5H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,39 (d, J = 17,5 Hz, 4H), 2,19 (d, J = 12,5 Hz, 4H), 2,16 (s, 3H).
94	485,04	sólido blanco	>99	485		7,96 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 2H), 7,77 - 7,64 (m, 3H), 7,62 - 7,48 (m, 2H), 7,24 - 7,02 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,10 (dd, J = 13,1, 6,3 Hz, 2H), 2,48 - 2,29 (m, 6H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 6H).
95	416,92	sólido de color amarillo	>99	417		8,24 - 8,12 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,64 - 7,47 (m, 3H), 6,84 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,17 (dd, J = 12,3, 6,4 Hz, 2H), 2,29 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H).
96	429,92	sólido de color amarillo	96,2	430		8,18 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,80 - 7,65 (m, 3H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,70 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 3,13 (q, J = 5,8 Hz, 2H).
97	413,92	sólido blanco	97,2	414		8,12 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,78 - 7,48 (m, 5H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,07 (dd, J = 7,1, 5,7 Hz, 2H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
98	389,85	sólido de color beige	97	390	388	11,21 (s, 1H), 8,26 - 8,07 (m, 2H), 7,76 - 7,49 (m, 5H), 6,85 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 3,80 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

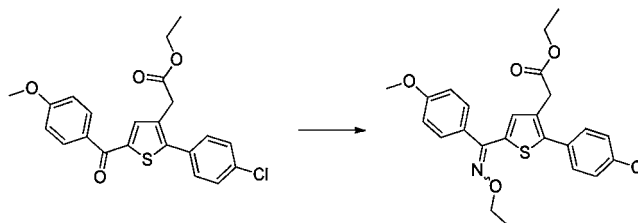
N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M·H ⁺	
99	361,8	sólido blanco	>99		360	10,73 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,22 - 8,08 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 4H), 6,85 (dd, J = 3,6, 1,6 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H).
100	401,86	sólido de color amarillo	>99	402	400	10,71 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,38 (s, 2H).

Ejemplo 12: Preparación del derivado N.º 101: 2-(5-(hidroxi (fenil)metil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo



2,8 g (7,36 mmol) de 2-(5-benzoyl-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acetato de etilo se disolvieron en 50 ml de etanol. Con agitación magnética, esta mezcla se introdujo en un baño a 0 °C, después se añadieron 0,557 g (14,72 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla se mantuvo durante 15 min a 0 °C, a continuación se retiró el baño y la mezcla se agitó a t.a. durante 72 h. El medio de reacción se vertió en 400 ml de una mezcla compuesta por agua y hielo, la fase acuosa se extrajo con 2 x 200 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 2 x 50 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, después se secó con Na₂SO₄, que se eliminó posteriormente mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de diclorometano / acetona, 100 % a 95 % de diclorometano, v/v). se obtuvieron 1,05 g (rendimiento = 37 %) de 2-(5-(hidroxi(fenil)metil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo en forma de un aceite amarillo claro. CL-EM: m/z = no ionizado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,40 (d, 2H), 7,20-7,35 (m, 5H), 6,80 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,07 (q, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,45 (s, 1H), 1,15 (t, 3H).

Ejemplo 13: Preparación del derivado número 102: 2-(2-(4-clorofenil)-5-((etoxiimino)(4-metoxifenil)metil)tiofen-3-il)acetato de etilo

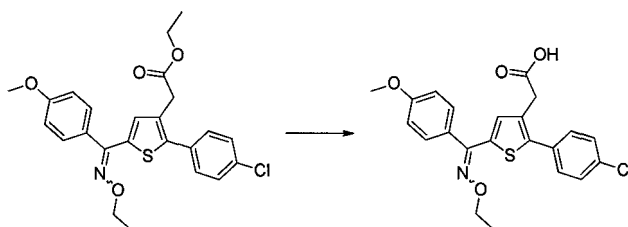


0,3 g (0,701 mmol) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil) tiofen-3-il)acetato de etilo se disolvieron en 1,5 ml de etanol, con agitación magnética. A esta solución se añadieron 0,342 g (3,51 mmol) de cloruro de O-etilhidroxilamonio y 0,187 ml (2,315 mmol) de piridina. La mezcla se agitó a 50 °C durante 24 h. Tras volver a t.a., la mezcla se vertió sobre 5 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 2 x 5 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 5 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, 5 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, después se secó con Na₂SO₄, que se eliminó posteriormente mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: heptano / acetato de etilo, 9/1, v/v). Se obtuvieron 0,242 g (rendimiento = 73 %) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-((etoxiimino)(4-metoxifenil)metil)tiofen-3-il) acetato de etilo en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z = 458 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 97 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,62 - 7,31 (m, 6H), 7,12 (s, 1H), 7,10 6,98 (m, 2H), 4,30 (q, J = 7,0 Hz, 1,6H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 0,4H), 4,01 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 2,4H), 1,26 - 1,15 (m, 0,6H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Los derivados **103** a **107** se prepararon según el mismo protocolo:

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
103	510,86	sólido blanco	92	512		7,78 (dd, J = 5,1, 3,1 Hz, 2H), 7,65 - 7,37 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 4,80 (dt, J = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 4,34 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
104	429,92	sólido de color amarillo pálido	97	430		12,29 (s, 1H), 7,60 - 7,30 (m, 6H), 7,12 (s, 1H), 6,96 (m, 3H), 4,07 - 3,93 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
105	472	sólido	99	472		12,19 (s, 1H), 11,28 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,65 (ddd, J = 8,5, 4,4, 2,3 Hz, 2H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,31 (m, 2H), 7,07 - 6,97 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,09 (dd, J = 12,5, 6,5 Hz, 2H), 2,19 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,09 (t, J = 3,2 Hz, 6H).
106	443,94	Aceite de color amarillo	97	444		7,57 - 7,32 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 6,96 (ddt, J = 7,7, 4,9, 2,4 Hz, 3H), 4,20 - 4,03 (m, 2H), 3,90 (d, J = 25,8 Hz, 3H), 3,53 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,31 - 1,12 (m, 3H).
107	441,97	aceite	98	442		7,50 (q, J = 8,6 Hz, 4H), 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 5,15 (s, 2H), 4,93 - 4,79 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

Ejemplo 14: Preparación del derivado N.º 108: ácido 2-(2-(4-cloro fenil)-5-((etoxiimino)(4-metoxifenil)metil)tiofen-3-il)acético



5

0,238 g (0,505 mmol) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-((etoxiimino)(4-metoxifenil)metil)tiofen-3-il)acetato de etilo se disolvieron con agitación magnética en 1,1 ml de una mezcla metanol-tetrahidrofurano (1/1, v/v), se añadieron 0,545 ml (0,545 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla se neutralizó por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N hasta aparición de un precipitado. La mezcla se concentró al vacío, el residuo obtenido se capturó en isopropanol, las sales inorgánicas se eliminaron mediante filtración, el filtrado obtenido se concentró al vacío antes de capturarse en 2 ml de agua y agitarse con agitación magnética a 80 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para obtener 0,191 g (rendimiento = 82 %) del ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-((etoxiimino)(4-metoxifenil)metil)tiofen-3-il) acético en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z = 430 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 97 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) (se observó una mezcla de isómeros Z/E) δ 7,65 - 7,29 (m, 6H), 7,16 - 6,97 (m, 3H), 4,30 (q, J = 7,0 Hz, 1,5H), 4,17 - 4,04 (m, 0,5H), 3,82 (s, 3H), 3,53 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 1,5H), 1,20 (dd, J = 13,0, 6,0 Hz, 0,5H).

Los derivados **109** a **111** se prepararon según el mismo protocolo:

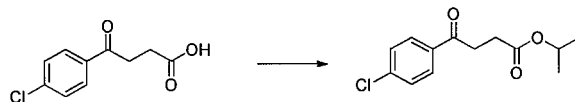
20

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Purezas CLEM UV 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
109	401,86	sólido blanco	97	402		12,31 (s, 0,7H), 11,34 (s, 0,3H), 7,98 - 7,65 (m, 2H), 7,64 - 7,20 (m, 4H), 7,20 - 6,84 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,14 (d, J = 17,0 Hz, 2H).
110	415,89	sólido blanco	97	416		7,46 (ddd, J = 38,2, 30,9, 8,0 Hz, 6H), 7,21 - 6,84 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,35 (d, J = 15,1 Hz, 2H).
111	399,89	sólido	95	400		7,51 (q, J = 8,7 Hz, 4H), 7,44 - 7,25 (m, 6H), 5,16 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).
167	468,77	sólido blanco	94,6	468		7,76 (dd, J = 5,1, 3,1 Hz, 2H), 7,63 7,43 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 4,33 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,33 (q, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 15: Preparación del derivado N.º 112: ácido 5-(4-cloro fenil)-4-(2-isopropoxi-2-oxoetil)tiofeno-2-carboxílico

5

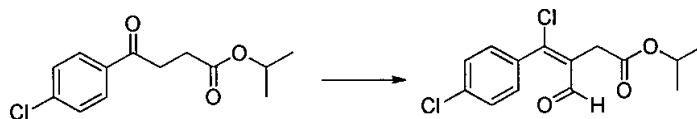
Etapas 1: Preparación del 4-clorofenil-4-oxobutanoato de isopropilo



- 10 50 g (235 mmol) del ácido 4-clorofenil-4-oxobutanoico se disolvieron en 300 ml de isopropanol, se añadieron 0,63 ml (11,76 mmol) de ácido sulfúrico a dicha solución. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 6 d con agitación magnética. Tras volver a t.a., la mezcla se concentró al vacío, el residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: 100 % de diclorometano). Se obtuvieron 59,83 g (rendimiento = >99 %) de 4-clorofenil-4-oxobutanoato de isopropilo en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z = 255 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 95 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,13 - 7,85 (m, 2H), 7,70 - 7,47 (m, 2H), 4,86 (dt, J = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

20

Etapas 2: Preparación del (Z/E)-4-cloro-3-formil-4-(4-clorofenil)but 3-enoato de isopropilo

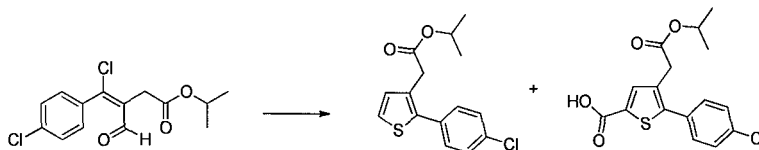


25

30

35

59,8 g (235 mmol) de 4-clorofenil-4-oxobutanoato de isopropilo se disolvieron en 54,5 ml de dimetilformamida (704 mmol), 54,7 ml (587 mmol) de tricloruro de fósforo se añadieron lentamente a esta solución, siendo la reacción muy exotérmica. La mezcla obtenida se calentó posteriormente a 80 °C durante 2 h con agitación magnética. Tras volver a t.a., la mezcla se vertió sobre 1 l de una mezcla compuesta por agua y hielo, se conectó la agitación magnética, y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La fase acuosa se extrajo con 300 ml después 2 x 150 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 2 x 200 ml de agua, 300 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, después se secó con Na₂SO₄, que se eliminó posteriormente mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de heptano / diclorometano, de 50 a 100 % de diclorometano, v/v). Se obtuvieron 47,4 g (rendimiento = 62 %) de (Z/E)-4-cloro-3-formil-4-(4-clorofenil)but-3-enoato de isopropilo en forma de un aceite de color naranja. CL-EM: m/z = 301 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 92 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,29 - 9,28 (m, 1H), 7,71 - 7,38 (m, 4H), 4,87 (dq, J = 25,0, 6,3 Hz, 1H), 3,53 (s, 19H), 3,18 - 1,16 (m, 2H).

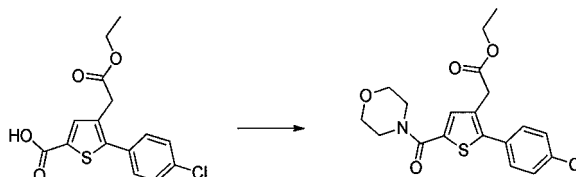
Etapas 3: Preparación del 2-(2-(4-clorofenil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo y del ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2-isopropoxi-2-oxoetil)tiofeno-2-carboxílico (derivado N.º 112)

47,4 g (157 mmol) de (Z/E)-4-cloro-3-formil-4-(4-clorofenil)but-3-enoato de isopropilo se disolvieron en 250 ml de tetrahidrofurano, a esta disolución se añadieron 16,40 ml (236 mmol) del ácido 2-mercapto acético y 65,8 ml (472 mmol) de trietilamina. La mezcla obtenida se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h con agitación magnética. Tras volver a t.a., la mezcla se concentró al vacío. El residuo se capturó en 175 ml de dimetilformamida y la mezcla se calentó a 130 °C durante 2 h con agitación magnética. Tras volver a t.a., la mezcla se trató con 500 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 300 ml después con 2 x 150 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 2 x 200 ml de agua, 300 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, después se secó con Na₂SO₄, que se eliminó posteriormente mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se capturó y se trituró en heptano. Precipitó un sólido, que se aisló mediante filtración para obtener 22,8 g (rendimiento = 30 %) del ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2-isopropoxi-2-oxoetil)tiofeno-2-carboxílico. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: heptano / diclorometano, 2/1, v/v). Se obtuvieron 16,18 g (rendimiento = 34 %) de 2-(2-(4-clorofenil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo en forma de un aceite de color marrón claro.

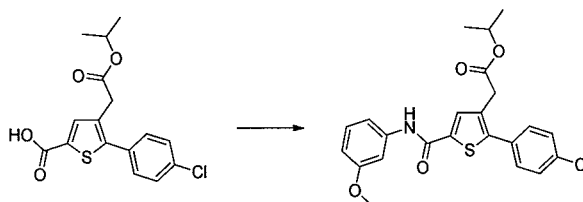
Ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2-isopropoxi-2-oxoetil)tiofeno-2-carboxílico: CL-EM: no ionizado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 13,19 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 (q, J = 8,7 Hz, 4H), 4,86 (dt, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 1,13 (d, J = 6,3 Hz, 6H). 2-(2-(4-clorofenil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo: CL-EM: m/z = 294 (M) pureza UV a 254 nm = 96 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,51 (dt, J = 19,3, 6,9 Hz, 5H), 7,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,87 (dt, J = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

El derivado número **113** se preparó mediante la misma concatenación de etapas 1 a 3

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
113	324,78	sólido	93		323	13,17 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63-7,45 (m, 4H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 16: Preparación del derivado N.º 114: 2-(2-(4-cloro fenil)-5-(morfolina-4-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo

0,44 g (1,244 mmol) del ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2-etoxi-2-oxoetil) tiofeno-2-carboxílico se disolvieron en 5 ml de diclorometano, a esta solución se añadieron con agitación magnética, 0,327 ml (3,73 mmol) de cloruro de oxalilo y una gota de dimetilformamida. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 2 h antes de concentrarse al vacío. Este producto se añadió gota a gota con agitación magnética a una solución de 0,542 ml (6,22 mmol) de morfolina en 5 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. El medio de reacción se vertió en 20 ml de agua, la fase acuosa se extrajo con 3 x 25 ml de diclorometano. La combinación de fases orgánicas se lavó con 20 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, 20 ml de agua, 20 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, después se secó con Na₂SO₄, que se eliminó posteriormente mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de diclorometano / metanol, 98/2, v/v). Se obtuvieron 0,359 g (rendimiento = 68 %) 2-(2-(4-clorofenil)-5-(morfolina-4-carbonil) tiofen-3-il)acetato de etilo en forma de un aceite de color amarillo anaranjado. CL-EM: m/z = 394 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 98 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,63 - 7,44 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 4,16 - 3,95 (m, 2H), 3,66 (dd, J = 11,0, 7,8 Hz, 10H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 17: Preparación del derivado N.º 115: 2-(2-(4-cloro fenil)-5-(morfolina-4-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo

5 0,5 g (1,476 mmol) del ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2-isopropoxi-2-oxoetil)tiofeno-2-carboxílico se disolvieron en 10 ml de dimetilformamida, a esta solución se añadieron con agitación magnética, 0,311 g (1,623 mmol) de EDC, 0,249 g (1,623 mmol) de HOBt y 0,411 ml (2,95 mmol) de trietilamina. La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min antes de

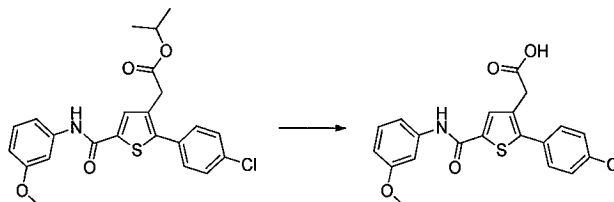
10 añadir 0,205 ml (1,77 mmol) de 3-metoxianilina, la mezcla se agitó posteriormente a t.a. durante 3 h. El medio de reacción se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se lavó con 2 x 20 ml de una solución acuosa saturada de NaCl. La fase acuosa se extrajo con 20 ml de acetato de etilo, la combinación de fases orgánicas se lavó con 20 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por trituración en 10 ml de éter de diisopropilo, se aisló por filtración un sólido de color marrón para obtener 0,529 g (rendimiento = 80 %) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(morfolina-4-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo. CL-EM: m/z = 444 (MH⁺); pureza UV a 254 nm >99 %.

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,27 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55 (q, J = 8,6 Hz, 4H), 7,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

20 Los derivados números **116 a 118**, **168** y **170** se prepararon según el mismo protocolo

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
116	457,97	sólido de color marrón claro	97	458		9,12 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (q, J = 8,6 Hz, 4H), 7,25 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 - 6,75 (m, 3H), 4,88 (dt, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
117	457,97	sólido de color marrón	96	458		9,07 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 19,6, 8,5 Hz, 4H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,87 (dt, J = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 1,15 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
118	443,94	sólido de color marrón	99	444	442	9,07 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 19,6, 8,5 Hz, 4H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,87 (dt, J = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 1,15 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
168	400,88	sólido	96 %	401	399	10,55 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,32 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,56 (q, J = 8,7 Hz, 4H), 7,41 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H)
170	394,91	sólido	99 %	395		(CDCI ₃) 7,42 (s, 1H), 7,34 (s, 4H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,45 (dd, J = 11,3, 5,2 Hz, 2H), 2,53 - 2,43 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

Ejemplo 18: Preparación del derivado N.º 119: ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-((3-metoxifenil)carbamoil)tiofen-3-il)acético

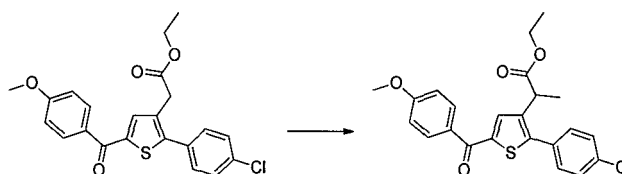


- 5 0,1 g (0,225 mmol) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(morfolina-4-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo se disolvieron con agitación magnética en 2 ml de metanol, se añadieron 0,248 ml (0,248 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Se añadieron 0,01 ml (0,01 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M. La mezcla se volvió a agitar a t.a. durante 3 h. El medio de reacción se neutralizó por adición de una solución de 0,019 ml (0,338 mmol) del ácido acético en 5 ml de agua. La mezcla se extrajo con 2 x 10 ml de acetato de etilo, la combinación de fases orgánicas se lavó con 10 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío para obtener 0,082 g (rendimiento = 86 %) del ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-((3-metoxifenil)carbamoil)tiofen-3-il)acético en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z = 402 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 95 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,69 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 - 7,49 (m, 4H), 7,42 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,62 (s, 2H).

Los derivados números **120 a 122, 169, 171 y 172** se prepararon según el mismo protocolo

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ
				MH+	M-H+	
120	120415,89	espuma de color marrón	96	416		12,62 (s, 1H), 9,13 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (q, J = 8,6 Hz, 4H), 7,24 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95-6,75 (m, 3H), 4,41 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,57 (s, 2H).
121	401,86	sólido de color marrón claro	95	402		12,68 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,58 (dt, J = 14,0, 8,9 Hz, 6H), 6,93 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (s, 2H).
122	122,415,89	sólido de color marrón claro	96	416		12,62 (s, 1H), 9,09 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (q, J = 8,6 Hz, 4H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,37 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,57 (s, 2H).
169	372,82	sólido	99	373		9,15 (s, 1H), 8,59 - 8,35 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,84 - 7,69 (m, 1H), 7,56 (q, J = 8,5 Hz, 4H)
171	366,86	sólido blanco	93	367		8,48 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,69 (s, 2H)
172	434,33	sólido	91	434	432	10,45 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,56 (q, J = 8,8 Hz, 4H), 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

- 20 **Ejemplo 19: Preparación del derivado número 123: 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)propanoato de etilo**

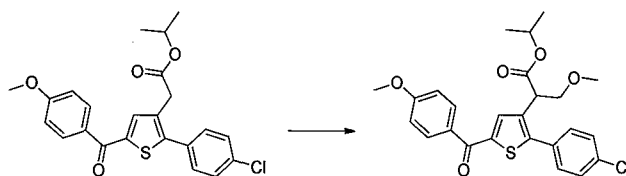


0,25 g (0,597 mmol) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetato de etilo se disolvieron en 5 ml de tetrahidrofurano con agitación magnética. La mezcla se enfrió a -20 °C y se añadieron 0,663 ml (1,193 mmol) de una solución de diisopropilamido de litio 2 M en tetrahidrofurano gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 h a -20 °C antes de añadir 0,039 ml (0,626 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla se agitó durante 1 h más a -20 °C. Sin esperar volver a t.a., la mezcla se vertió sobre 10 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 10 ml de acetato de etilo, la combinación de fases orgánicas se lavó con 15 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de diclorometano / éter de petróleo, de 50 a 70 % en diclorometano, v/v). Se obtuvieron 0,145 g (rendimiento = 55 %) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)propanoato de etilo en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM: m/z = 429 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 97 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ ,92 - 7,83 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 4H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 4,05 (dt, J = 7,2, 3,4 Hz, 2H), 3,92 - 3,80 (m, 4H), 1,43 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

El derivado número **124** se preparó según el mismo protocolo

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
124	458,95	sólido	92	459		7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (q, J = 8,7 Hz, 4H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,19 - 3,56 (m, 8H), 3,20 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

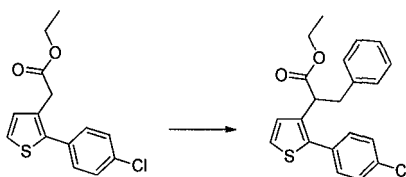
Ejemplo 20: Preparación del derivado número 125: 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)propanoato de isopropilo



0,2 g (0,382 mmol) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil) tiofen-3-il)acetato de isopropilo se disolvieron en 3 ml de tetrahidrofurano con agitación magnética. La mezcla se enfrió a -80 °C y se añadieron 0,765 ml (0,765 mmol) de una solución de bis trimetilsililamido de litio 1 M en tetrahidrofurano gota a gota. La mezcla se agitó 30 min a -50 °C antes de volverse a enfriar a -80 °C y añadir 0,058 ml (0,765 mmol) de cloruro de metoximetano. El baño se retiró, y la mezcla se agitó durante 1 h más dejando calentar a t.a. El medio de reacción se vertió en 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo, la combinación de fases orgánicas se lavó con 15 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de éter de petróleo / éter de diisopropilo, de 100 % a 0 % de éter de petróleo, v/v). Se obtuvieron 0,062 g (rendimiento = 33 %) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil) tiofen-3-il)propanoato de etilo en forma de un sólido. CL-EM: m/z = 473 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 96 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,90 (dt, J = 12,4, 6,1 Hz, 1H), 4,02 3,76 (m, 5H), 3,72 - 3,60 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,15 (dd, J = 14,8, 6,1 Hz, 6H).

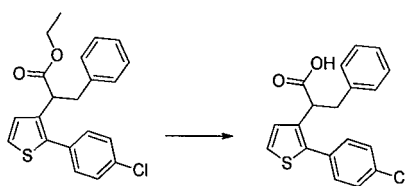
Ejemplo 21: Preparación del derivado número 126: 2-(2-(4-clorofenil)-5-(ciclohexanocarbonil)tiofen-3-il)3-fenilpropanoato de isopropilo

Etapas 1: Preparación del 2-(2-(4-clorofenil)tiofen-3-il)-3-fenilpropanoato de etilo



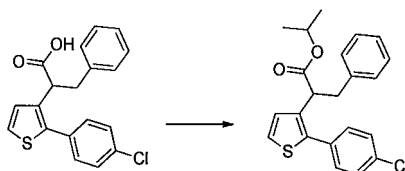
1 g (3,56 mmol) de 2-(2-(4-clorofenil) tiofen-3-il)acetato de etilo se disolvieron bajo atmósfera de argón en 5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a -50 °C y se añadieron 0,663 ml (3,56 mmol) de una solución de diisopropilamido de litio 2 M en tetrahidrofurano gota a gota con agitación magnética. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a -20 °C antes de enfriarse a -50 °C. Se añadieron 1,272 ml (10,68 mmol) de bromuro de bencilo gota a gota. La mezcla se agitó a -50 °C durante 15 min antes de retirar el baño después, la mezcla se agitó durante 1 h dejando calentar a t.a. El medio de reacción se vertió en 30 ml de una mezcla compuesta de agua y hielo. La fase acuosa se extrajo con 2 x 20 ml de diclorometano, la combinación de fases orgánicas se lavó con 30 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, 30 ml de agua y posteriormente se secó con MgSO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío para obtener 1,285 g (rendimiento = 94 %) de 2-(2-(4-clorofenil)tiofen-3-il)-3-fenilpropanoato de etilo en forma de un aceite de color naranja. CL-EM: m/z = no ionizado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,54 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 6H), 6,99 - 6,86 (m, 2H), 4,04 - 3,91 (m, 2H), 3,85 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 13,5, 7,6 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 13,5, 8,0 Hz, 1H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación del ácido 2-(2-(4-clorofenil)tiofen-3-il)-3-fenilpropanoico



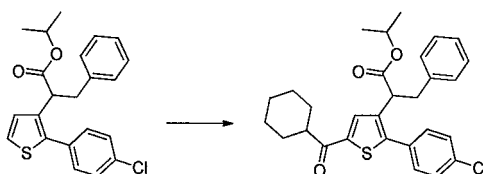
1 g (3,56 mmol) de 2-(2-(4-clorofenil) tiofen-3-il)-3-fenil propanoato de etilo se disolvieron en 10 ml de etanol con agitación magnética. Se añadieron 0,311 ml (3,11 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 10 M, la mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 3 d antes de concentrarse al vacío. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N hasta la aparición de un precipitado, la fase acuosa se extrajo con 2 x 25 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 40 ml de agua, 40 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con MgSO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo se purificó por trituración en 15 ml de una mezcla de éter de petróleo y éter de diisopropilo (1/1, v/v). El sólido se aisló mediante filtración, se lavó con 10 ml de éter de petróleo y se secó en una campana al vacío para obtener 0,681 g (rendimiento = 70 %) del ácido 2-(2-(4-clorofenil)tiofen-3-il)-3-fenil propanoico. CL-EM: m/z = 340 (M-H⁺); pureza UV a 254 nm >99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,56 (s, 1H), 7,58 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 10,7, 7,7 Hz, 5H), 6,94 (dd, J = 7,3, 1,9 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 13,6, 8,1 Hz, 1H).

Etapa 3: Preparación del 2-(2-(4-clorofenil)tiofen-3-il)-3-fenilpropanoato de isopropilo



0,55 g (1,604 mmol) del ácido 2-(2-(4-clorofenil)tiofen-3-il)-3-fenilpropanoico se disolvieron en 25 ml de isopropanol, se añadió una gota de ácido sulfúrico a dicha solución. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h con agitación magnética. Tras volver a t.a., la mezcla se concentró al vacío, el residuo bruto se capturó en 25 ml y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Un precipitado se aisló por filtración; se lavó con una mezcla compuesta de 10 ml de agua y de 0,5 ml de éter de petróleo y se secó en una campana al vacío para obtener 0,46 g (rendimiento = 71 %) de 2-(2-(4-clorofenil)tiofen-3-il)-3-fenil propanoato de isopropilo en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z = no ionizado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,57 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,34-7,05 (m, 6H), 6,96 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,78 (dt, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 13,5, 8,1 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 13,5, 7,6 Hz, 1H), 1,02 (dd, J = 6,2, 3,4 Hz, 6H).

Etapa 4: Preparación del 2-(2-(4-clorofenil)-5 (ciclohexano carbonil)tiofen-3-il)-3 fenilpropanoato de isopropilo (derivado número 126)



En un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón, se introdujeron con agitación magnética: 2 ml de diclorometano, 0,285 g (2,14 mmol) de tricloruro de aluminio, 0,173 g (1,77 mmol) de cloruro de carbonilo de ciclohexano y una solución de 0,429 g (1,07 mmol) de 2-(2-(4-clorofenil)tiofen-3-il)-3-fenilpropanoato de isopropilo en 3 ml de diclorometano. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 16 h después se vertió sobre 25 ml de una mezcla compuesta de agua y hielo y se agitó durante 30 min. La fase acuosa se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 15 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, 15 ml de agua y posteriormente se secó con MgSO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío que a continuación se eliminó por filtración y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: éter de diisopropilo / éter de petróleo, 1/9, v/v). Se obtuvieron 0,108 g (rendimiento = 20 %) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(ciclohexanocarbonil)tiofen-3-il)-3-fenil propanoato de isopropilo en forma de un sólido. CL-EM: m/z = 495 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 97 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,07 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 18,0, 7,5 Hz, 5H), 7,00 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,81 (dt, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 13,4, 8,0 Hz, 1H), 1,76 (t, J = 23,5 Hz, 5H), 1,58 - 1,11 (m, 6H), 1,04 (t, J = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 22: Preparación del derivado N.º 127: ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)propanoico



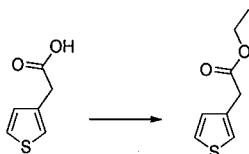
0,087 g (0,197 mmol) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)propanoato de etilo se disolvieron en 1 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y de etanol (1/1, v/v), a esta solución se añadieron con agitación magnética 0,197 ml (0,197 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo obtenido se capturó en 10 ml de agua, la fase acuosa se extrajo con 10 ml de éter de metilo terc-butílico. La fase acuosa se acidificó posteriormente hasta pH = 3-4 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrajo con 3 x 10 ml de acetato de etilo, la combinación de fases orgánicas se lavó con 20 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío para obtener 0,077 g (rendimiento = 95 %) del ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)propanoico en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z = 401 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 97 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,97 - 7,79 (m, 4H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,46 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,25 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

El derivado **128** se preparó según el mismo protocolo:

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
128	430,90	aceite	91	431		7,97 - 7,85 (m, 2H), 7,53-7,37 (m, 5H), 7,09 - 6,92 (m, 2H), 4,16 - 4,03 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,64 - 3,54 (m, 2H), 3,32 (s, 3H).

Ejemplo 23: Preparación del derivado N.º 129: 2-(2-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo

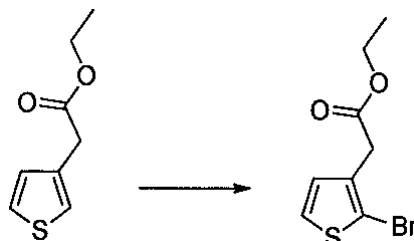
Etapas 1: Preparación del 2-(tiofen-3-il)acetato de etilo



10,75 g (74,1 mmol) del ácido 2-(tiofen-3-il)acético se disolvieron en 100 ml de etanol, se añadieron 6 ml (72 mmol) de ácido sulfúrico a dicha solución. La mezcla se calentó con agitación magnética a temperatura de reflujo durante 24 h. Tras volver a t.a., la mezcla se concentró al vacío, el residuo bruto se trató con 100 ml de una mezcla compuesta de agua y hielo. La fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo. La combinación de fases

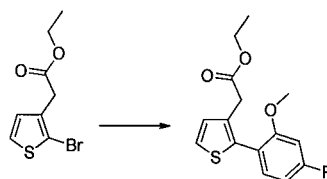
orgánicas se lavó con 100 ml de agua, 100 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y 100 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con MgSO_4 que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío para obtener 12,27 g (rendimiento = 97 %) de 2-(tiofen-3-il)acetato de etilo en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z = no ionizado. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (dd, J = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 4,9, 1,1 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapas 2: Preparación del 2-(2-bromotiofen-3-il)acetato de etilo



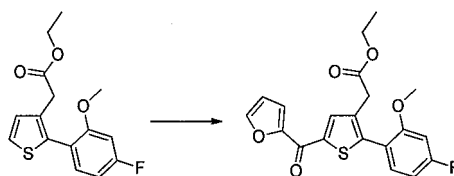
12,2 g (71,7 mmol) de 2-(tiofen-3-il)acetato de etilo se disolvieron en 100 ml de tetrahidrofurano con agitación magnética, se añadieron 121,7 mmol) de N-bromosuccinimida, y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 3 h. Tras volver a t.a., la mezcla se concentró al vacío, el residuo bruto se capturó en la cantidad mínima de éter de petróleo para filtrarse en gel de sílice (eluyente: diclorometano 100 %) y obtener 18,38 g (rendimiento = 88 %) de 2-(2-bromotiofen-3-il)acetato de etilo en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM: m/z = no ionizado. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,27 - 7,16 (m, 1H), 7,03 - 6,86 (m, 1H), 4,12 (qd, J = 7,1, 3,2 Hz, 2H), 3,64 - 3,48 (m, 2H), 1,22 (td, J = 7,1, 1,4 Hz, 3H).

Etapas 3: Preparación del 2-(2-(4-fluoro-2-metoxifenil) tiofen-3-il)acetato de etilo



0,7 g (2,53 mmol) de 2-(2-bromotiofen-3-il)acetato de etilo se disolvieron bajo atmósfera de argón en 10 ml de una mezcla compuesta de tolueno y etanol (1/1, v/v), se añadieron con agitación magnética, 0,645 g (3,79 mmol) del ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico, 8,85 ml (17,7 mmol) de una solución acuosa de Na_2CO_3 2 M y 0,148 g (0,126 mmol) de paladio[0] tetraquis(trifenilfosfina). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 3 h. Tras volver a t.a., la mezcla se vertió y se diluyó con 15 ml de agua y 15 ml de acetato de etilo antes de filtrarse sobre celite. Tras la separación, la fase acuosa se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 10 ml de agua, 10 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con MgSO_4 que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de éter de petróleo / acetato de etilo, de 100 % a 90 % de éter de petróleo, v/v). Se obtuvieron 0,529 g (rendimiento = 70 %) de 2-(2-(4-fluoro-2-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo en forma de una espuma de color amarillo pálido. CL-EM: m/z = 295 (MH^+); pureza UV a 254 nm = 83 %. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 2H), 6,84 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapas 4: Preparación del 2-(2-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo (derivado número 129)



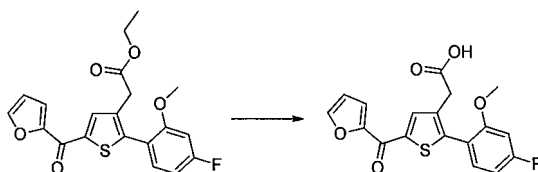
En un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón, se introdujeron con agitación magnética: 5 ml de diclorometano, 0,583 g (4,37 mmol) de tricloruro de aluminio, una solución de 0,19 ml (1,924 mmol) de cloruro de 2-furoilo en 2 ml de diclorometano y una solución de 0,52 g (1,749 mmol) de 2-(2-(4-fluoro-2-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo en 2 ml de diclorometano. La mezcla obtenida se agitó a temperatura de reflujo durante 3 h después a t.a. durante 16 h antes de verterse sobre 15 ml de una mezcla compuesta de agua y hielo y agitarse

durante 30 min. Se añadieron 15 ml de diclorometano y la mezcla se filtró sobre celite. Tras la separación, la fase acuosa se extrajo con 20 ml de diclorometano. La combinación de fases orgánicas se lavó con 20 ml de agua y posteriormente se secó con MgSO_4 que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de éter de petróleo / éter de diisopropilo, de 100 % a 0 % de éter de petróleo, v/v). Se obtuvieron 0,287 g (rendimiento = 41 %) de 2-(2-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(furan-2-carbonil)tiófen-3-il)acetato de etilo en forma de un sólido. CL-EM: $m/z = 389$ (MH^+); pureza UV a 254 nm = 98 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,19 - 8,11 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,5, 6,8$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 11,4, 2,4$ Hz, 1H), 6,91 (td, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 3,6, 1,7$ Hz, 1H), 4,04 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Los derivados números **130** a **134** se prepararon según la misma concatenación de 4 etapas.

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ
				MH^+	M-H^+	
130	376,37	aceite	98	377		8,24 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 2H), 7,42 - 7,30 (m, 2H), 6,86 (dd, $J = 3,6, 1,7$ Hz, 1H), 4,02 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,11 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).
131	37,42	aceite de color marrón claro	92	371		8,19 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 3,6, 0,6$ Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 3H), 6,84 (dd, $J = 3,6, 1,7$ Hz, 1H), 4,08 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,81 (s, 5H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).
132	384,40	aceite	96	385		8,21 - 8,10 (m, 2H), 7,57 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,15 - 6,96 (m, 3H), 6,84 (dd, $J = 3,6, 1,7$ Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,08 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).
133	416,44	sólido blanco	90	417		7,91 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42-7,29 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,01 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 1,11 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).
134	370,42	aceite	92	371		8,10 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 6,86 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 3,99 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 1,09 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 24: Preparación del derivado número 135: ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiófen-3-il)propanoico



0,207 g (0,522 mmol) de 2-(2-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(furan-2-carbonil)tiófen-3-il)acetato de etilo se disolvieron en 3 ml de una mezcla compuesta de tetrahidrofurano y etanol (1/2, v/v), a esta solución se añadieron con agitación magnética 0,057 ml (0,575 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 10 N. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo obtenido se capturó en 10 ml de agua, la fase acuosa se acidificó hasta pH = 2-3 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 12 N. Se añadieron 2 ml de éter de petróleo y la mezcla se agitó intensamente durante 15 min. Un precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con 5 ml de agua y 5 ml de éter de petróleo antes de secarse en una campana al vacío para obtener 0,136 g (rendimiento = 70 %) del ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiófen-3-il)propanoico. CL-EM: $m/z = 361$ (MH^+); pureza UV a 254 nm = 98 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 12,44 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,56 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,4, 6,8$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 11,4, 2,4$ Hz, 1H), 6,91 (td, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 6,86 - 6,77 (m, 1H), 3,78 (s,

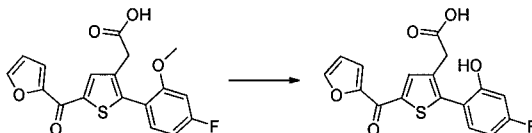
3H), 3,44 (s, 2H).

Los derivados **136** y **137** se prepararon según el mismo protocolo.

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
136	348,32	sólido	99	349		12,57 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 1,6, 0,6 Hz, 1H), 7,68 - 7,52 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 6,6, 3,2 Hz, 2H), 6,86 (dd, J = 3,7, 1,7 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H).
137	388,39	sólido	94	389		12,52 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,68 - 7,52 (m, 1H), 7,45-7,27 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 2H).

5

Ejemplo 25: Preparación del derivado número 138: ácido 2-(2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acético



10

0,122 g (0,816 mmol) de D,L-metionina se disolvieron en 0,882 ml (13,69 mmol) de ácido metanosulfónico con agitación magnética. A esta solución se añadieron 0,1 g (0,272 mmol) del ácido 2-(2-(4-clorofenil)5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)propanoico. La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 d, donde se añadieron 0,041 g (0,272 mmol) de D,L-metionina cada 24 h (es decir, 3 adiciones en 4 d). Tras volver a t.a., la mezcla se vertió sobre 15 ml de una mezcla compuesta por agua y hielo. La fase acuosa se extrajo con 15 ml de isobutanol. La fase orgánica se lavó con 15 ml de agua y 15 ml de una solución acuosa saturada de NaCl después se secó con MgSO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC/MS preparativa para obtener 0,02 g (rendimiento = 21 %) del ácido 2-(2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acético en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM: m/z = 347 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 97 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,9, 6,9 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H).

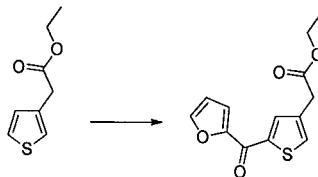
15

20

Ejemplo 26: Preparación del derivado número 139: 2-(2-(4-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo

25

Etapla 1: Preparación del 2-(5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo

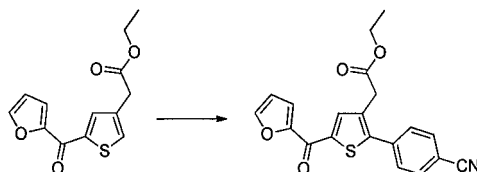


30

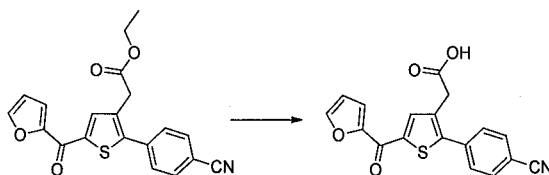
En un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón, se introdujeron con agitación magnética: 25 ml de diclorometano, 7,84 g (0,585 mmol) de tricloruro de aluminio, una solución de 3,35 ml (32,3 mmol) de cloruro de 2-furoilo en 10 ml de diclorometano y una solución de 5 g (29,35 mmol) de 2-(tiofen-3-il)acetato de etilo en 10 ml de diclorometano. La mezcla obtenida se agitó a temperatura de reflujo durante 1 h antes de verse sobre 75 ml de una mezcla compuesta de agua y hielo y de agitarse a t.a. durante 1 h. La fase acuosa se extrajo con 2 x 50 ml de diclorometano. La combinación de fases orgánicas se lavó con 75 ml de agua y posteriormente se secó con MgSO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de éter de petróleo / acetato de etilo, de 100 % a 80 % de éter de petróleo, v/v). Se obtuvieron 5,9 g (rendimiento = 72 %) de 2-(5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo en forma de un sólido. CL-EM: m/z = 265 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 95 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,12 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,54 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

35

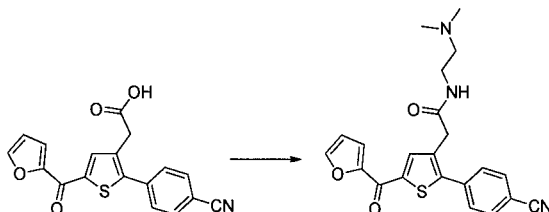
40

Etapla 2: Preparación del 2-(2-(4-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo (derivado número 139)

5 1,189 g (4,27 mmol) de 2-(5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo se disolvieron en 20 ml de DMSO con agitación magnética, a continuación 0,999 g (4,27 mmol) de 4-yodobenzonitrilo, 0,497 g (8,55 mmol) de fluoruro de potasio, 0,6 g (0,855 mmol) de $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2$ y 1,452 g (8,55 mmol) de nitrato de plata se añadieron a lo anterior. La mezcla se agitó a 130 °C durante 10 min. Tras volver a t.a. la mezcla se vertió sobre 100 ml de una mezcla compuesta de agua y hielo. La fase acuosa se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de una solución acuosa saturada de NaCl después se secó con MgSO_4 que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío, se capturó en 20 ml de diclorometano y se filtró sobre gel de sílice (eluyente diclorometano 100 %). El filtrado obtenido se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de éter de petróleo / éter de diisopropilo, de 100 % a 0 % de éter de petróleo, v/v). Se obtuvieron 254 mg (rendimiento = 15 %) de 2-(2-(4-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM: $m/z = 366$ (MH^+); pureza UV a 254 nm = 94 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,18 (d, $J = 15,8$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 3,6, 1,6$ Hz, 1H), 4,06 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 27: Preparación del derivado número 140: ácido 2-(2-(4-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acético

25 0,189 g (0,491 mmol) de 2-(2-(4-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo se disolvieron en 1,5 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y etanol (1/2, v/v), a esta solución se añadieron con agitación magnética 0,054 ml (0,541 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 10 N. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo obtenido se capturó en 10 ml de agua, la fase acuosa se acidificó hasta pH = 2-3 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 4 N. La fase acuosa se extrajo con 2 x 10 ml de acetato de etilo, la combinación de fases orgánicas se lavó con 20 ml de agua y 20 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con MgSO_4 que a continuación se eliminó por filtración. El residuo se capturó en 10 ml de agua, se agitó a t.a. durante 1 h, el sólido obtenido se aisló mediante filtración y se lavó con agua para obtener 166 mg (rendimiento = 68 %) del ácido 2-(2-(4-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acético. CL-EM: $m/z =$ no ionizado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 12,69 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 3,6, 1,6$ Hz, 1H), 3,75 (s, 2H).

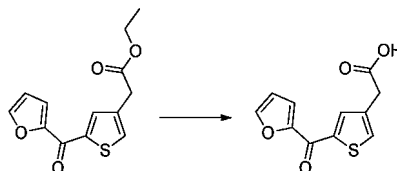
Ejemplo 28: Preparación del derivado número 141: 2-(2-(4-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida

40 0,125 g (0,371 mmol) del ácido 2-(2-(4-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acético se disolvieron en una mezcla de 5 ml de diclorometano y 0,1 ml de dimetilformamida. A esta solución se añadieron con agitación magnética a 0 °C, 0,045 ml (0,408 mmol) de N,N-dimetiletano-1,2-diamina, 0,178 g (0,926 mmol) de EDCI.HCl y 0,055 g (0,408 mmol) de HOBT. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Se añadieron 30 ml de agua al medio de reacción. La fase acuosa se extrajo con 30 ml de diclorometano, la fase orgánica se lavó con 10 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , 10 ml de agua y 10 ml de una solución acuosa saturada de NaCl después se secó con Na_2SO_4 que a continuación se eliminó por filtración y el filtrado obtenido se concentró al vacío. Se obtuvieron 0,16 g (rendimiento = 30 %) de 2-(2-(4-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil) tiofen-3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida en forma de un sólido

de color blanco. CL-EM: $m/z = 408$ (MH^+); pureza UV a 254 nm = 98 %. RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 3,6$, 1,7 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,16 (dd, $J = 12,3$, 6,4 Hz, 2H), 2,27 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,13 (s, 6H).

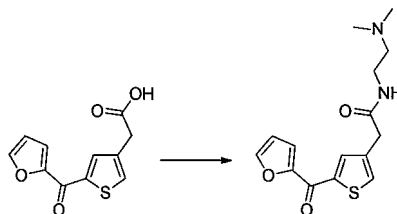
5 Ejemplo 29: Preparación del derivado número 142: 2-(2-(4-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida

Etapas 1: Preparación del ácido 2-(S-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acético



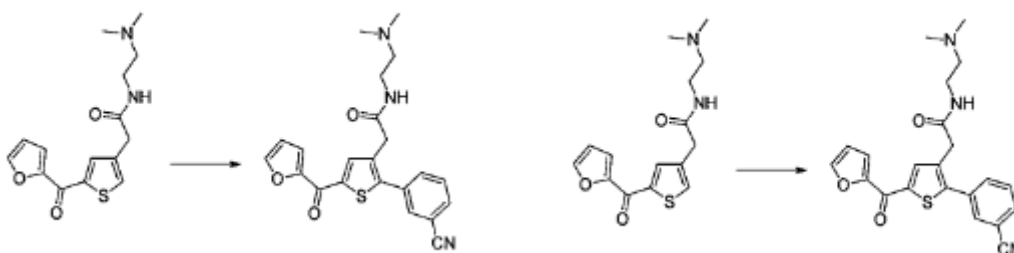
2 g (7,57 mmol) de 2-(5-(furan-2-carbonil) tiofen-3-il)acetato de etilo se disolvieron en 10 ml de etanol, a esta solución se añadieron con agitación magnética 0,832 ml (8,32 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 10 N. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo obtenido se capturó en 15 ml de agua, la fase acuosa se lavó con 2 x 15 ml de acetato de etilo y después se acidificó hasta pH = 1-2 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 12 N. La fase acuosa se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo, la combinación de fases orgánicas se lavó con 15 ml de agua y 15 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con $MgSO_4$ que a continuación se eliminó por filtración. Se obtuvieron 1,715 g (rendimiento = 96 %) del ácido 2-(5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acético en forma de un aceite de color naranja. CL-EM: $m/z =$ no ionizado. RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 12,43 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 3,6$, 1,7 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H).

Etapas 2: Preparación de la N-(2-(dimetilamino)etil)-2-(5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetamida



0,416 g (1,761 mmol) del ácido 2-(5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acético se disolvieron en una mezcla de 5 ml de diclorometano y 0,1 ml de dimetilformamida. A esta solución se añadieron con agitación magnética a 0 °C, 0,212 ml (1,937 mmol) de N,N-dimetiletano-1,2-diamina, 0,844 g (4,4 mmol) de EDC.HCl y 0,262 g (1,937 mmol) de HOBT. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Se añadieron 30 ml de agua al medio de reacción. La fase acuosa se extrajo con 30 ml de diclorometano, la fase orgánica se lavó con 10 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, 10 ml de agua y 10 ml de una solución acuosa saturada de NaCl después se secó con Na_2SO_4 que a continuación se eliminó por filtración y el filtrado obtenido se concentró al vacío. Se obtuvieron 0,16 g (rendimiento = 30 %) de 2-(2-(4-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil) tiofen-3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: $m/z =$ no ionizado. RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 8,07 (dd, $J = 3,8$, 1,2 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 3,6$, 1,7 Hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,15 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,31 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,13 (s, 6H).

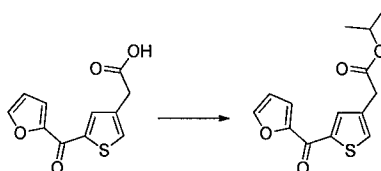
Etapas 3: Preparación de la 2-(2-(3-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida (derivado número 142)



0,16 g (0,522 mmol) de 2-(2-(4-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)-N-(2-(dimetilamino) etil)acetamida se disolvieron en 2 ml de DMSO con agitación magnética, a continuación 0,12 g (0,522 mmol) de 3-yodobenzonitrilo, 0,061 g (1,044 mmol) de fluoruro de potasio, 0,073 g (0,104 mmol) de $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2$ y 0,177 g (1,044 mmol) de nitrato de plata se añadieron a lo anterior. La mezcla se agitó a 130 °C durante 10 min. Tras volver a t.a. la mezcla se vertió sobre 100 ml de una mezcla compuesta de agua y hielo. La fase acuosa se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de una solución acuosa saturada de NaCl después se secó con MgSO_4 que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío, se capturó en 20 ml de diclorometano y se filtró sobre gel de sílice (eluyente diclorometano 100 %). El filtrado obtenido se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de éter de petróleo / éter de diisopropilo, de 100 % a 0 % de éter de petróleo, v/v). Se obtuvieron 45 mg (rendimiento = 21 %) de 2-(2-(4-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM: $m/z = 408 (\text{MH}^+)$; pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,94 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,71 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 3,6, 1,7$ Hz, 1H), 3,18 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,20 (s, 6H).

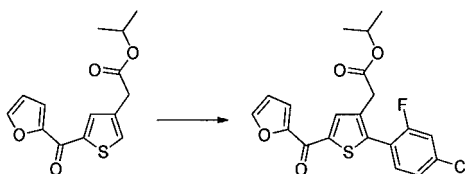
Ejemplo 30: Preparación del derivado número 143: 2-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo

Etapla 1: Preparación del 2-(5 (furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo

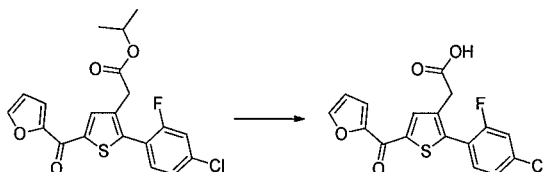


1 g (4,23 mmol) del ácido 2-(5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acético se disolvieron en 10 ml de isopropanol, se añadió 1 gota de ácido sulfúrico a dicha solución. La mezcla se calentó con agitación magnética a temperatura de reflujo durante 24 h. Tras volver a t.a., la mezcla se concentró al vacío, el residuo bruto se capturó en 15 ml de diclorometano, la fase orgánica se lavó con 10 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y 10 ml de agua y posteriormente se secó con MgSO_4 que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío para obtener 0,667 g (rendimiento = 53 %) de 2-(5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo en forma de un aceite de color naranja. CL-EM: $m/z = 279 (\text{MH}^+)$; pureza UV a 254 nm=94 %

Etapla 2: Preparación del 2-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo (derivado número 143)



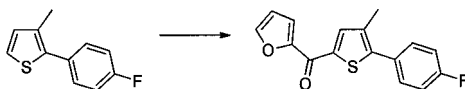
0,66 g (2,29 mmol) de 2-(5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo se disolvieron en 10 ml de DMSO con agitación magnética, a continuación 0,572 g (2,29 mmol) de 4-cloro-2-fluoro-1-yodobenceno, 0,259 g (4,46 mmol) de fluoruro de potasio, 0,313 g (0,446 mmol) de $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2$ y 0,757 g (4,46 mmol) de nitrato de plata se añadieron a lo anterior. La mezcla se agitó a 130 °C durante 10 min. Tras volver a t.a. la mezcla se vertió sobre 100 ml de una mezcla compuesta de agua y hielo. La fase acuosa se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de una solución acuosa saturada de NaCl después se secó con MgSO_4 que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío, se capturó en 20 ml de diclorometano y se filtró sobre gel de sílice (eluyente diclorometano 100 %). El filtrado obtenido se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de éter de petróleo / diclorometano, de 100 % a 0 % gradiente de éter de petróleo, v/v). Se obtuvieron 135 mg (rendimiento = 21 %) de 2-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM: $m/z = 407 (\text{MH}^+)$; pureza UV a 254 nm = 97 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,18 (d, $J = 16,2$ Hz, 2H), 7,82 - 7,29 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 4,83 (dt, $J = 12,2, 6,0$ Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 1,12 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H).

Ejemplo 31: Preparación del derivado número 144: ácido 2-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acético

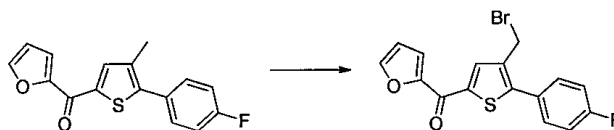
0,115 g (0,283 mmol) de 2-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo se disolvieron en 3 ml de isopropanol, a esta solución se añadieron con agitación magnética 0,028 ml (0,283 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 10 N. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo obtenido se capturó en 15 ml de agua, la fase acuosa se lavó con 15 ml de éter de metilo terciario, y después se acidificó hasta pH = 1-2 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 4 N. La fase acuosa se extrajo con 2 x 10 ml de acetato de etilo, la combinación de fases orgánicas se lavó con 15 ml de agua y 15 ml de una solución acuosa saturada de NaCl después se secó con MgSO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El residuo se capturó en 10 ml de agua, se agitó a t.a. durante 1 h, el sólido obtenido se aisló mediante filtración y se lavó con agua para obtener 71 mg (rendimiento = 63 %) del ácido 2-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acético. CL-EM: m/z = 365 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 91 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,18 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 13,0, 5,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,91 - 6,75 (m, 1H), 3,57 (s, 2H).

Ejemplo 32: Preparación del derivado número 145: 2-(2-(4-fluorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetonitrilo**Etapas 1: Preparación del 2-(4-fluorofenil)-3-metiltiofeno**

1 g (4,46 mmol) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metiltiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano se disolvieron bajo atmósfera de argón en 15 ml de tolueno, se añadieron con agitación magnética, 0,781 g (4,46 mmol) de 1-bromo-4-fluorobenceno, 15,62 ml (31,2 mmol) de una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M y 0,26 g (0,223 mmol) de paladio[0] tetraquis(trifenilfosfina). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 3 h. Tras volver a t.a., la mezcla se filtró con celite. La fase acuosa se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 10 ml de agua, 10 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con MgSO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo 100 %). Se obtuvieron 0,509 g (rendimiento = 51 %) de 2-(4-fluorofenil)-3-metiltiofeno en forma de aceite y se llevaron directamente a la siguiente etapa.

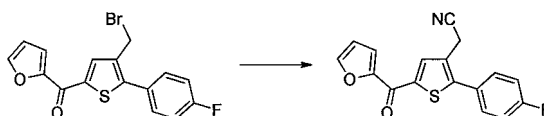
Etapas 2: Preparación del (5-(4-fluorofenil)-4-metiltiofen-2-il)(furan-2-il)metanona

En un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón, se introdujeron con agitación magnética: 20 ml de diclorometano, 0,5 g (2,237 mmol) de 2-(4-fluorofenil)-3-metiltiofeno, 0,265 ml (2,68 mmol) de cloruro de 2-furoilo. La mezcla obtenida se enfrió a 5 °C antes de añadir en porciones 0,328 g (2,46 mmol) de tricloruro de aluminio. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h antes de verterse sobre 150 ml de una mezcla compuesta de agua y diclorometano (2/1, v/v) y de agitarse a t.a. durante 30 min. Esta mezcla se filtró con celite. Tras la separación, la fase acuosa se extrajo con 50 ml de diclorometano, la combinación de fases orgánicas se lavó con 50 ml de agua y posteriormente se secó con MgSO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de éter de petróleo / acetato de etilo, de 100 % a 75 % de éter de petróleo, v/v). Se obtuvieron 0,58 g (rendimiento = 89 %) de (5-(4-fluorofenil)-4-metiltiofen-2-il)(furan-2-il)metanona en forma de una espuma. CL-EM: m/z = 287 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 88 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,13 (dd, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,62 (ddd, J = 6,3, 4,2, 3,0 Hz, 3H), 7,36 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,83 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H).

Etapas 3: Preparación de la (4-(bromometil)-5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)(furan-2-il)metanona

5 0,56 g (1,741 mmol) de (5-(4-fluorofenil)-4-metiltiofen-2-il)(furan-2-il)metanona se disolvieron en 15 ml de tetracloruro de carbono con agitación magnética, se añadieron a continuación 0,286 g (1,741 mmol) de AIBN y 0,31 g (1,741 mmol) de N-bromosuccinimida. La mezcla se agitó a temperatura de reflujo con iluminación de 300 W durante 9 h, periodo durante el cual se añadieron 0,043 g (0,26 mmol) de AIBN y 0,047 g (0,26 mmol) de N-bromosuccinimida a las 3 y 6 h. El medio de reacción se concentró al vacío, el residuo obtenido se capturó en 50 ml de una mezcla

10 compuesta de agua y hielo, la fase acuosa se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 100 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con MgSO_4 que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de éter de petróleo / éter de diisopropilo, de 100 % a 66 % de éter de petróleo, v/v). Se obtuvieron 0,308 g (rendimiento = 36 %) de (4-(bromometil)-5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)(furan-2-il)metanona en forma de un sólido. CL-EM: $m/z = 367$ (MH^+); pureza UV a 254 nm = 75 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 7,98 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 12,5, 8,0$ Hz, 3H), 7,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 1,74 - 1,51 (m, 6H), 1,43 (s, 3H).

Etapas 4: Preparación del 2-(2-(4-fluorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetonitrilo (derivado número 145)

0,3 g (0,616 mmol) de (4-(bromometil)-5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)(furan-2-il)metanona se disolvieron en 10 ml de tetrahydrofurano con agitación magnética, posteriormente se añadieron 0,044 g (0,678 mmol) de cianuro de potasio y 1 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 16 h. El medio de reacción se vertió en 15 ml de agua, la fase acuosa se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo, la combinación de fases orgánicas se lavó con 15 ml de agua y 15 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con MgSO_4 que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC/MS preparativa. Se obtuvieron 0,024 g (rendimiento = 11 %) de 2-(2-(4-fluorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetonitrilo en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM: $m/z = 312$ (MH^+); pureza UV a 254 nm = 94 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 - 7,57 (m, 3H), 7,41 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,86 (dd, $J = 3,6, 1,7$ Hz, 1H), 4,13 (s, 2H).

Ejemplo 33: Preparación del derivado número 146: 2-(2-fenil-5-picolinoiltiofen-3-il)acetonitrilo**Etapas 1: Preparación del ácido 5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxílico**

5 g (21,27 mmol) de 5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo se disolvieron en 250 ml de etanol, a esta solución se añadieron con agitación magnética 106 ml (106 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. La mezcla obtenida se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo obtenido se capturó en 250 ml de agua y se añadieron 100 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. El precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con una mínima cantidad de agua y 10 ml de pentano. El sólido de color blanco se secó en una campana al vacío y se obtuvieron 3,63 g (rendimiento = 76 %) del ácido 5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxílico. CL-EM: $m/z = 219$ (M-H^+); pureza UV a 254 nm >99 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 13,34 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 2,15 (s, 3H).

Etapas 2: Preparación de la 5-bromo-N-metoxi-N,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida

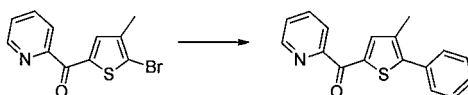
3,63 g (16,26 mmol) del ácido 5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxílico se disolvieron en diclorometano con agitación magnética, posteriormente se añadieron 4,27 ml (48,8 mmol) de cloruro de oxalilo y una gota de dimetilformamida. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 2 h antes de concentrarse al vacío. El residuo se capturó en 75 ml de una mezcla de diclorometano y piridina (2/1, v/v) después se añadieron 2,427 g (24,38 mmol) de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h antes de verterse sobre 300 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 150 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 2 x 150 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, 150 ml de agua y 150 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. Se obtuvieron 4,32 g (rendimiento = 100 %) de 5-bromo-N-metoxi-N,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida en forma de un aceite de color marrón. CL-EM: m/z = 265 (MH⁺); pureza UV a 254 nm >99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,64 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Etapas 3: Preparación de la (5-bromo-4-metiltiofeno-2-il)(piridin-2-il)metanona



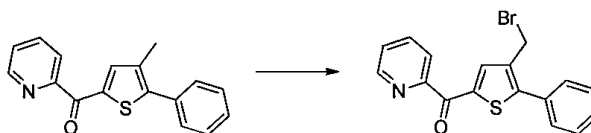
En un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón, se introdujeron, a 0 °C: 25 ml de tetrahidrofurano, 0,407 ml (3,75 mmol) de 2-yodopiridina y 3,75 ml (3,75 mmol) de bromuro de etilmagnesio, se retiró el baño frío, y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 1 g (3,75 mmol) de 5-bromo-N-metoxi-N,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida en 25 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h antes de verterse sobre 75 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo, 100 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, 100 ml de agua, 100 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, y posteriormente se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de heptano / acetato de etilo, de 95 % a 75 % de heptano, v/v). Se obtuvieron 0,357 g (rendimiento = 33 %) de (5-bromo-4-metiltiofen-2-il)(piridin-2-il)metanona en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z = 283 (MH⁺); pureza UV a 254 nm >99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,79 (s, 1H), 8,08 (d, J = 26,9 Hz, 3H), 7,73 (s, 1H), 2,22 (s, 3H).

Etapas 4: Preparación de la (4-metil-5-feniltiofen-2-il)(piridin-2-il)metanona



En reactor apto para microondas se introdujeron con agitación magnética: 3 ml de una mezcla compuesta de dimetil éter, etanol y agua (1/1/1, v/v/v), 0,357 g (1,253 mmol) de (5-bromo-4-metiltiofen-2-il)(piridin-2-il)metanona, 0,816 g (2,505 mmol) de carbonato de cesio y 0,229 g (1,879 mmol) del ácido fenilborónico. La mezcla se irradió a 150 °C durante 15 min. Tras volver a t.a., el medio de reacción se extrajo con 3 x 10 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 10 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, después se secó con Na₂SO₄, que se eliminó posteriormente mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de heptano / acetato de etilo, de 100 % a 95 % de heptano, v/v). Se obtuvieron 0,321 g (rendimiento = 91 %) de (4-metil-5-feniltiofen-2-il)(piridin-2-il)metanona en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM: m/z = 280 (MH⁺); pureza UV a 254 nm >99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ. 8,85 - 8,77 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 - 8,02 (m, 2H), 7,78 - 7,67 (m, 1H), 7,65 - 7,39 (m, 5H), 2,35 (s, 3H).

Etapas 5: Preparación de la (4-(bromometil)-5-fenil-1-tiofen-2-il)(piridin-2-il)metanona



0,157 g (0,556 mmol) de (4-metil-5-feniltiofen-2-il)(piridin-2-il)metanona se disolvieron en 4,5 ml de tetracloruro de carbono con agitación magnética, se añadieron a continuación 0,091 g (0,556 mmol) de AIBN y 0,099 g (0,556 mmol) de N-bromosuccinimida. La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 6 h. El medio de reacción se vertió en 30 ml de una mezcla compuesta por agua y hielo, la fase acuosa se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 50 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: heptano / acetato de etilo, 95 % de heptano, v/v). Se obtuvieron 0,199 g (rendimiento = 56 %) de (4-

(bromometil)-5-feniltiofen-2-il)(piridin-2-il)metanona en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM: $m/z = 359$ (MH^+); pureza UV a 254 nm = 82 %. RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 8,89 - 8,74 (m, 1H), 8,23 - 7,98 (m, 4H), 7,82 - 7,34 (m, 5H), 4,76 (s, 2H).

5 Etapa 6: Preparación del 2-(2-fenil-5-picolinoiltiofen-3-il)acetonitrilo (derivado número 146)

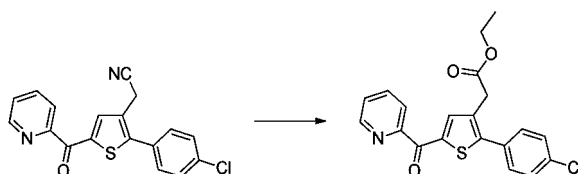


0,135 g (0,309 mmol) de 4-(bromometil)-5-feniltiofen-2-il)(piridin-2-il)metanona se disolvieron en 6 ml de etanol con agitación magnética, posteriormente se añadieron 0,024 g (0,361 mmol) de cianuro de potasio y 0,5 ml de agua. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h antes de agitarse a 55 °C durante 90 min. El medio de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se capturó en 20 ml de una mezcla compuesta de agua y acetato de etilo (1/1, v/v). Tras la separación, la fase acuosa se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo, la combinación de fases orgánicas se lavó con 2 x 15 ml de agua y posteriormente se secó con Na_2SO_4 que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de heptano / acetato de etilo, de 95 % a 90 % de heptano, v/v). Se obtuvieron 0,033 g (rendimiento = 36 %) de 2-(2-fenil-5-picolinoiltiofen-3-il)acetonitrilo en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: $m/z = 305$ (MH^+); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 8,91 - 8,76 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 - 8,03 (m, 2H), 7,75 (ddd, $J = 7,2, 4,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,66 - 7,41 (m, 5H), 4,14 (s, 2H).

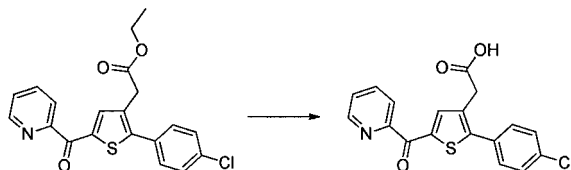
El compuesto **147** se preparó mediante la misma concatenación de etapas 1 a 6.

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ
				MH^+	$M-H^+$	
147	338,81	sólido	98	339		8,88 - 8,77 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (ddd, $J = 9,0, 4,3, 1,3$ Hz, 2H), 7,83 - 7,71 (m, 1H), 7,63 (s, 4H), 4,16 (s, 2H).

Ejemplo 34: Preparación del derivado número 148: Preparación del 2-(2-(4-clorofenil)-5-picolinoiltiofen-3-il)acetato de etilo



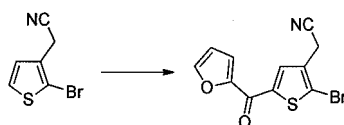
0,2 g (0,578 mmol) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-picolinoiltiofen-3-il)acetonitrilo se disolvieron con agitación magnética en 5 ml de metanol, se obtuvo una suspensión blancuzca, y se añadieron 0,1 ml (1,876 mmol) de ácido sulfúrico. La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 8 d. El medio de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se capturó en 20 ml de una mezcla compuesta de agua y acetato de etilo (1/1, v/v). Tras la separación, la fase acuosa se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo, la combinación de fases orgánicas se lavó con 20 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con Na_2SO_4 que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de heptano / acetato de etilo, de 85 % a 70 % de heptano, v/v). Se obtuvieron 0,215 g (rendimiento = 60 %) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-picolinoiltiofen-3-il)acetato de etilo en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: $m/z = 372$ (MH^+); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 8,86 - 8,77 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 - 8,04 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 3,0$ Hz, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,61 (s, 3H).

Ejemplo 35: Preparación del derivado número 149: Preparación del ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-picolinoiltiofen-3-il)acético

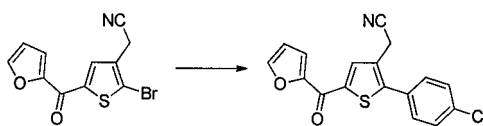
- 5 0,099 g (0,264 mmol) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-picolinoiltiofen-3-il)acetato de etilo se disolvieron en 6 ml de metanol con agitación magnética. A esta solución se añadieron 0,527 ml (0,527 mmol) de una solución acuosa de NaOH 1N. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 16 h antes de concentrarse al vacío. El residuo se capturó en 5 ml de agua y se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N hasta la aparición de un precipitado, que se aisló por filtración y se secó en una campana al vacío. Se obtuvieron 0,07 g (rendimiento = 73 %) del ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-picolinoiltiofen-3-il)acético. CL-EM: m/z = 358 (M-H⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,57 (s, 1H), 8,81 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 - 8,04 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,59 (m, 4H), 3,68 (s, 2H).

Ejemplo 36: Preparación del derivado número 150: (2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetonitrilo**Etap 1: Preparación del 2-(2-bromotiofen-3-il)acetonitrilo**

- 20 5,9 g (46 mmol) de 2-(tiofen-3-il)acetonitrilo se disolvieron en 25 ml de tetracloruro de carbono con agitación magnética y se añadieron 8,27 g (46 mmol) de N-bromosuccinimida. Con agitación intensa, se añadieron 0,04 ml (0,460 mmol) de ácido perclórico y la mezcla se agitó a t.a. durante 4,5 h. Se añadieron 0,155 g (1,839 mmol) de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: heptano / acetato de etilo, 9/1, v/v). Se obtuvieron 8,47 g (rendimiento = 57 %) de 2-(2-bromotiofen-3-il)acetonitrilo en forma de un aceite amarillo claro. CL-EM: m/z = no ionizado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H).

Etap 2: Preparación del 2-(2-bromo-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetonitrilo

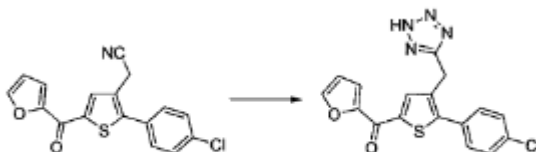
- 35 En un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón, se introdujeron con agitación magnética: 4 ml de 1,2-dicloroetano, 0,2 g (0,99 mmol) de 2-(2-bromotiofen-3-il)acetonitrilo y 0,145 g (1,089 mmol) de tricloruro de aluminio. La mezcla se puso a 0 °C con agitación magnética y se añadió una solución de 0,113 ml (1,089 mmol) de cloruro de 2-furoilo en 1 ml de 1,2-dicloroetano gota a gota. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 4 d después se añadieron 0,073 g (0,455 mmol) de tricloruro de aluminio y 0,057 ml (0,455 mmol) de cloruro de 2-furoilo, y la agitación a t.a. continuó durante 24 h. El medio de reacción se vertió en 30 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 2 x 25 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 30 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, 30 ml de una solución acuosa saturada de NaCl secada con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración y el filtrado obtenido se concentró al vacío. Se obtuvieron 0,211 g (rendimiento = 71 %) de 2-(2-bromo-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetonitrilo en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z = 296 (M⁺); pureza UV a 254 nm >99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,17 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,61 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H).

Etap 3: Preparación del 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetonitrilo (derivado número 150)

- 50 0,207 g (0,699 mmol) de 2-(2-bromo-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetonitrilo se disolvieron bajo atmósfera de argón en 6 ml de una mezcla compuesta de tolueno y etanol (7/5, v/v), se añadieron con agitación magnética, 0,173 g

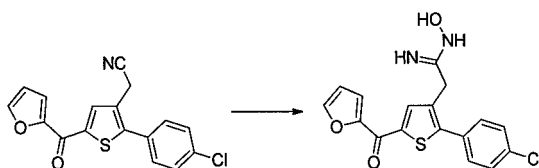
(1,048 mmol) del ácido 4-clorofenilborónico, 2,342 ml (4,68 mmol) de una solución acuosa de Na_2CO_3 2 M y 0,040 g (0,035 mmol) de paladio[0] tetraquis(trifenilfosfina). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 2,5 h. Tras volver a t.a., la mezcla se diluyó con 30 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 2 x 30 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 10 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con Na_2SO_4 que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: heptano / acetato de etilo, 8/2, v/v). Se obtuvieron 0,169 g (rendimiento = 72 %) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil) tiofen-3-il)acetonitrilo en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM: $m/z = 328$ (MH^+); pureza UV a 254 nm = 98 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,25 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 3,2$ Hz, 5H), 6,86 (dd, $J = 3,6, 1,7$ Hz, 1H), 4,16 (s, 2H).

Ejemplo 37: Preparación del derivado número 151: Preparación de la (4-((2H-tetrazol-5-il)metil)-5-(4-clorofenil)tiofen-2-il)(furan-2-il)metanona

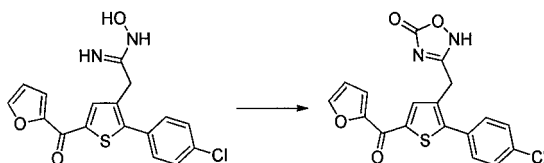


0,149 g (0,45 mmol) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetonitrilo se disolvieron en 3 ml de dimetilformamida con agitación magnética. A esta solución se añadieron: 0,088 g (1,35 mmol) de nitruro de sodio y 0,096 g (1,8 mmol) de cloruro de amonio. La mezcla se agitó a 160 °C durante 5 h. Tras volver a t.a., el medio de reacción se diluyó con 5 ml de agua, el pH se ajustó a 2 mediante adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrajo con 3 x 15 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 30 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con Na_2SO_4 que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de diclorometano / metanol, de 100 a 95 % de diclorometano, v/v). Se obtuvieron 0,015 g (rendimiento = 8 %) de (4-((2H-tetrazol-5-il)metil)-5-(4-clorofenil)tiofen-2-il)(furan-2-il)metanona en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM: $m/z = 370$ (MH^+); pureza UV a 254 nm = 97 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 12,12 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (q, $J = 8,6$ Hz, 4H), 7,20 (d, $J = 16,2$ Hz, 2H), 6,42 - 6,22 (m, 1H), 4,35 (s, 2H).

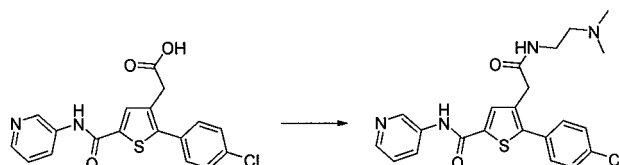
Ejemplo 38: Preparación del derivado número 152: Preparación de la 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)-N-hidroxiacetimidamida



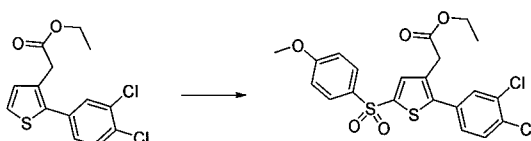
0,1 g (0,299 mmol) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetonitrilo se disolvieron en 3 ml de metanol con agitación magnética. A esta solución se añadieron 0,028 g (0,404 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 0,043 g (0,314 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, después a temperatura de reflujo durante 5 h. El medio de reacción se vertió en 20 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 2 x 20 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 30 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con Na_2SO_4 que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: heptano / acetato de etilo, 4/6, v/v). Se obtuvieron 0,023 g (rendimiento = 21 %) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil) tiofen-3-il)-N-hidroxi acetimidamida en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM: $m/z = 361$ (MH^+); pureza UV a 254 nm >99 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 9,11 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,65 - 7,50 (m, 3H), 6,84 (dd, $J = 3,5, 1,6$ Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,39 (s, 2H).

Ejemplo 39: Preparación del derivado número 153: Preparación de la 3-((2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5(2H)-ona

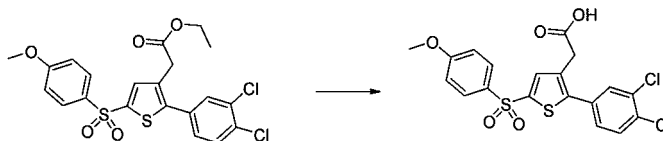
0,05 g (0,139 mmol) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)-N-hidroxiacetimidamida se disolvieron en 1 ml de 1,4-dioxano con agitación magnética. A esta solución se añadieron: 0,028 g (0,173 mmol) de carbonildiimidazol y 0,023 ml (0,152 ml) de DBU. La mezcla se agitó a 105 °C durante 30 min. El medio de reacción se vertió en 10 ml de agua. La fase acuosa se lavó con 5 ml de acetato de etilo, el pH de la fase acuosa se ajustó a 2 mediante adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrajo con 2 x 10 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 10 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. Se obtuvieron 0,02 g (rendimiento = 36 %) de 3-((2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil) tiofen-3-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5(2H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM: m/z = 387 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 96 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,40 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 5H), 6,85 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H).

Ejemplo 40: Preparación del derivado N.º 173: 5-(4-clorofenil)-4-[2-(2-dimetilaminoetilamino)-2-oxoetil]-N-(3-piridil)tiofeno-2-carboxamida

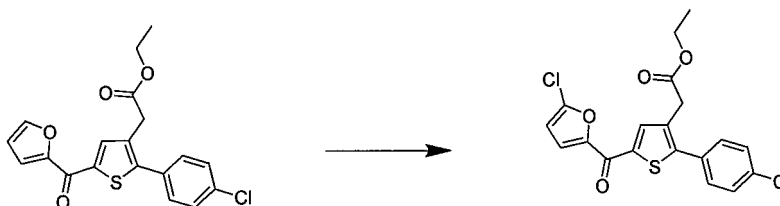
80 mg (0,215 mmol) del ácido 2-[2-(4-clorofenil)-5-(3-piridilcarbamoyl)-3-tienil]acético y 0,049 ml (0,429 mmol) de N,N-dimetiletano-1,2-diamina se disolvieron en 2 ml de DMPU. A esta solución se añadieron con agitación magnética, 0,045 ml (0,322 mol) de trietilamina y 112 mg (0,215 mmol) de PyBOP. La mezcla se agitó a t.a. durante 4 horas. Se añadieron 10 ml de agua, la agitación se mantuvo durante 30 min, y el sólido obtenido se filtró con una placa de vidrio sinterizado, se lavó con agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 0,053 g (rendimiento = 53 %) de 5-(4-clorofenil)-4-[2-(2-dimetilamino etilamino)-2-oxo-etil]-N-(3-piridil)tiofeno-2-carboxamida en forma de un sólido. CL-EM: m/z = 443 (MH⁺), pureza UV a 254 nm = 95 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,58 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,32 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (q, J = 8,6 Hz, 4H), 7,40 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,31 (s, 6H).

Ejemplo 41: Preparación del derivado N.º 174: 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)sulfonil-3-tienil]acetato de etilo

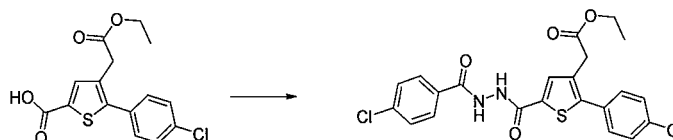
En un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón, se introdujeron con agitación magnética: 2 ml de diclorometano, 0,1 g (0,317 mmol) de 2-(2-(3,4-diclorofenil)tiofen-3-il)acetato de etilo y 0,131 g (0,634 mmol) de cloruro de 4-metoxibencen-1-sulfonilo. La mezcla se puso a 5 °C con agitación magnética y se añadieron 0,085 g (0,634 mmol) de cloruro de aluminio en porciones. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 24 d después se vertió sobre hielo y se agitó durante 1 h. La fase acuosa se extrajo con 2 x 5 ml de diclorometano. La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ que posteriormente se eliminó por filtración y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de éter de petróleo / diclorometano, 100 % a 0 % de éter de petróleo, v/v). Se obtuvieron 0,120 g (rendimiento = 76 %) de 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)sulfonil-3-tienil]acetato de etilo en forma de un aceite de color marrón claro. CL-EM: m/z = 486 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 98 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,93 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,82 - 7,72 (m, 3H), 7,45 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 42: Preparación del derivado N.º 175: ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)sulfonil-3-tienil]acético

0,090 g (0,185 mmol) de 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)sulfonil-3-tienil]acetato de etilo se disolvieron en 2 ml de etanol y 2 ml de THF, a esta solución se añadieron con agitación magnética 0,020 ml (0,204 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 30 % en peso. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío, el residuo obtenido se capturó en 10 ml de agua. El pH de la fase acuosa se disminuyó a continuación por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N hasta aparición de un precipitado. La solución se agitó durante 2 h después de haber añadido 1 ml de éter de diisopropilo. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó con 2 x 5 ml de agua y 1 ml de éter de diisopropilo y se secó en una campana al vacío para obtener 0,072 g (rendimiento = 84 %) del ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)sulfonil-3-tienil]acético en forma de un sólido de color blanco. Pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,69 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 9,6 Hz, 3H), 7,46 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,63 (s, 2H)

Ejemplo 43: Preparación del derivado N.º 176: 2-[5-(5-clorofuran-2-carbonil)-2-(4-clorofenil)-3-tienil]acetato de etilo

200 mg (0,534 mmol) de 2-[2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)-3-tienil]acetato de etilo se disolvieron en 3 ml de acetonitrilo, antes de añadir 142,4 mg (1,068 mmol) de N-cloro-succinimida. La reacción se lleva a temperatura de reflujo durante 15 horas. La mezcla se lavó con 5 ml de agua, se secó con Na₂SO₄, que se eliminó posteriormente mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente heptano / diclorometano, de 100 % a 0 % de heptano, v/v). Se obtuvieron 78 mg (rendimiento = 31 %) de 2-[5-(5-clorofuran-2-carbonil)-2-(4-clorofenil)-3-tienil]acetato de etilo en forma de un aceite poco coloreado. CL-EM: m/z = 409 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,14 (s, 1H), 7,69 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,43 (m, 4H), 6,93 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 2H), 3,82 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

Ejemplo 44: Preparación del derivado N.º 177: 2-[5-[(4-clorobenzoil)amino]carbamoil]-2-(4-clorofenil)-3-tienil]acetato de etilo

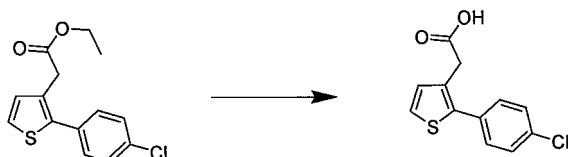
100 mg (0,308 mmol) del ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2-etoxi-2-oxo-etil)tiofeno-2-carboxílico, 0,172 ml (0,985 mmol) de trietilamina y 52,5 mg (0,308 mmol) de 4-clorobenzohidrazida se introdujeron en 2 ml de DMF. La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron 240 mg (0,462 mmol) de PyBOP. La mezcla se agitó a t.a. durante 4 horas. La solución se vertió sobre 10 ml de agua agregados a 1 ml de éter de diisopropilo. Después de 30 minutos de agitación intensa, el sólido obtenido se filtró, y después se lavó con agua y éter de diisopropilo. Se obtuvieron 123 mg (rendimiento = 78 %) de 2-[5-[(4-clorobenzoyl)amino]carbamoil]-2-(4-clorofenil)-3-tienil] acetato de etilo en forma de un sólido. CL-EM: m/z = 477 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 93 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,68 (s, 2H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (dt, J = 17,0, 8,6 Hz, 6H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

Los derivados **178** y **179** se prepararon según el mismo protocolo:

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
178	472,94	sólido	99	473	471	10,61 (d, J = 32,2 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,66-7,35 (m, 7H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H)
179	443,90	sólido	95	444	442	10,84 (d, J = 33,9 Hz, 2H), 8,80 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,97 - 7,73 (m, 3H), 7,56 (q, J = 8,6 Hz, 4H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

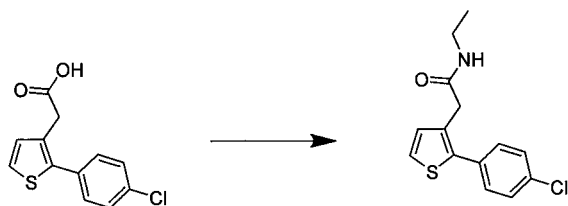
Ejemplo 45: Preparación del derivado N.º 180: 2-[2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)-3-tienil]-N-etil-tioacetamida

5 **Etapla 1: Preparación del ácido 2-[2-(4-clorofenil)-3-tienil]acético**



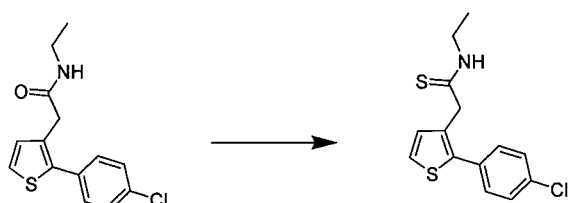
10 1,5 g (5,34 mmol) de 2-[2-(4-clorofenil)-3-tienil]acetato de etilo se introdujeron en 8 ml de etanol antes de añadir 0,588 ml (5,88 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 30 % en peso. La solución se agitó a t.a. durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío, el residuo obtenido se capturó en 15 ml de agua. El pH de la fase acuosa se disminuyó a continuación por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N hasta aparición de un precipitado. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó con 2 x 5 ml de agua y se secó en una campana al vacío. Se obtuvieron 1,227 g (rendimiento = 88 %) del ácido 2-[2-(4-clorofenil)-3-tienil]acético en forma de un sólido. CL-EM: m/z = 251 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 93 %.

Etapla 2: Preparación de la 2-[2-(4-clorofenil)-3-tienil]-N-etil-acetamida



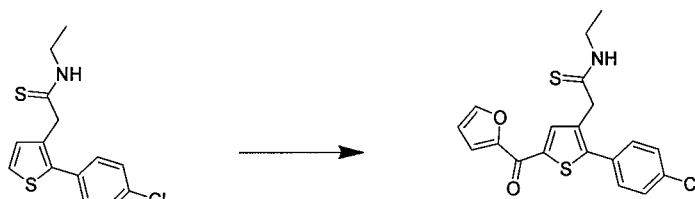
20 0,6 g (2,374 mmol) del ácido 2-[2-(4-clorofenil)-3-tienil]acético, 0,290 g (3,55 mmol) de clorhidrato de etanamina, 1,236 g (2,374 mmol) de PyBOP y 0,827 ml (5,94 mmol) de trietilamina se introdujeron en 2 ml de DMF. La solución se agitó a t.a. durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío, el residuo obtenido se capturó en 10 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, después se agitó durante 1 hora. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó con 2 x 5 ml de agua y se secó en una campana al vacío. Se obtuvieron 0,559 g (rendimiento = 79 %) de 2-[2-(4-clorofenil)-3-tienil]-N-etil-acetamida en forma de un sólido. CL-EM: m/z = 280 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 94 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,11 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57 - 7,46 (m, 3H), 7,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,14 - 3,02 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

30 **Etapla 3: Preparación de la 2-[2-(4-clorofenil)-3-tienil]-N-etil-tioacetamida**



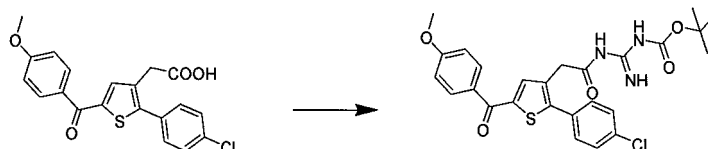
559 mg (1,998 mmol) de 2-[2-(4-clorofenil)-3-tienil]-N-etil-acetamida y 808 mg (1,998 mmol) de reactivo de Lawesson se añadieron a 5 ml de tolueno. La solución se agitó y se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas. Se añadieron 10 ml de agua, y la mezcla se extrajo con 2 veces con 15 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 10 ml de agua y 10 ml de salmuera, se secó con Na₂SO₄, que se eliminó posteriormente mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente éter de petróleo / éter de diisopropilo, 100 % à 0 % de éter de petróleo, v/v). Se obtuvieron 476 mg (rendimiento = 77 %) en forma de aceite. CL-EM: m/z = 296 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 95 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,22 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 7,02 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,59 - 3,47 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapla 4: Preparación de la 2-[2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)-3-tienil]-N-etil-tioacetamida (derivado número 180)



215 mg (0,727 mmol) de 2-[2-(4-clorofenil)-3-tienil]-N-etil-tioacetamida se disolvieron en 3 ml de diclorometano. A +5 °C, se añadieron 0,107 ml (1,090 mmol) de cloruro de 2-furan-carbonilo, después siempre a +5 °C, se añadieron 97 mg (0,727 mmol) de cloruro de aluminio. La solución se agitó a t.a. durante 18 horas. La mezcla se vertió sobre 200 ml de agua, se agitó durante 3 horas y se filtró con celite, a continuación la solución se extrajo 2 veces con 15 ml de diclorometano. La combinación de fases orgánicas se lavó con 10 ml de agua, se secó con Na₂SO₄, que se eliminó posteriormente mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de éter de petróleo / diclorometano, 100 % à 0 % de éter de petróleo, v/v). Se obtuvieron 51 mg (rendimiento = 17 %) de 2-[2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)-3-tienil]-N-etil-tioacetamida en forma de un sólido. CL-EM: m/z = 390 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 94 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,27 (s, 1H), 8,14 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,62 - 7,49 (m, 3H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,67 - 3,46 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 46: Preparación del derivado N.º 182: N-(N-(terc-butoxicarbonil)carbamimidoil)-2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetamida



142 mg (0,337 mmol) del ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acético, 175 mg (0,337 mmol) de PyBOP y 64,4 mg (0,404 mmol) de Boc-guanidina se añadieron a 1 ml de DMF. Se añadieron a continuación 0,141 ml (1,011 mmol) de trietilamina. La mezcla se agitó a t.a. durante 4 horas. La solución se vertió sobre 10 ml de agua y 5 ml de éter de diisopropilo con agitación intensa. El sólido obtenido se filtró, y después se lavó con agua y éter de diisopropilo. Se obtuvieron 172 mg (rendimiento = 90 %) de N-(N-(tert-butoxycarbonyl)carbamimidoil)-2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetamida en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z = 462 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,05 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,93 - 7,77 (m, 5H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 1,39 (s, 9H).

Los derivados **181** y **183** se prepararon según el mismo protocolo

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
181	487,96	sólido blanco	99	388 [M+1-BOC]	486	11,15 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,33 - 8,03 (m, 2H), 7,64 - 7,55 (m, 5H), 6,83 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 1,39 (s, 9H)

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
183	528,02	sólido de color amarillo pálido	95	428 [M+1-BOC]	526	11,08 (s, 1H), 8,77 (d, J = 42,4 Hz, 2H), 7,94 - 7,82 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (s, 4H), 7,19 - 7,03 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 1,38 (s, 9H)

Ejemplo 47: Preparación del derivado N.º 185: clorhidrato de N-carbamimidoil-2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetamida

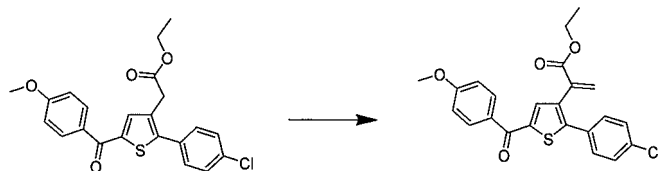


481 mg (0,911 mmol) de N-(N-(tert-butoxycarbonyl)carbamimidoil)-2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetamida se disolvieron en 2 ml de diclorometano, a continuación se añadieron 2 ml (26 mmol) del ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas. Se añadieron 0,25 ml (1 mmol) de una solución de ácido clorhídrico de una solución de ácido clorhídrico a 4 moles por litro en dioxano antes de evaporar los disolventes al vacío. El sólido obtenido se trituró en 5 ml de propan-2-ol en ebullición, y tras enfriar la solución, el sólido se filtró y se lavó con 1 ml de propan-2-ol y después se secó al vacío. Se obtuvieron 421 mg (rendimiento = 99 %) de clorhidrato de N-carbamimidoil-2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetamida en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z = 428 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 8,36 (s, 4H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,66 - 7,45 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 7,2 Hz, 5H).

Los derivados **184** y **186** se prepararon según el mismo protocolo

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
184	498,80	sólido blanco	97	462		11,88 (s, 1H), 8,25 (d, J = 45,7 Hz, 4H), 7,95 - 7,81 (m, 4H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,87 (s, 3H)
186	424,30	sólido gris	95	388	386	11,89 (s, 1H), 8,43 (s, 3H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,9 Hz, 5H), 7,02 (s, 1H), 6,85 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H)

Ejemplo 48: Preparación del derivado N.º 187: 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acrilato de etilo



Bajo atmósfera de argón, 1,5 g (3,62 mmol) de 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetato de etilo se disolvieron en 20 ml de tetrahidrofurano, y tras enfriar a -78 °C, se añadieron 10,85 ml (10,85 mmol) de una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio a un mol por litro en tetrahidrofurano gota a gota. La solución se agitó a -78 °C durante 30 minutos antes de añadir lentamente 0,984 ml (10,85 mmol) de bromo(metoxi)metano. La mezcla se agitó dejando que la temperatura subiera a t.a. durante 16 horas. A continuación, la mezcla se vertió sobre 50 ml de agua, se extrajo con 3 partes de 15 ml de diclorometano, la combinación de fases orgánicas se lavó con 20 ml de agua, se secó con Na₂SO₄, que se eliminó posteriormente mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El

residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de heptano / acetato de etilo, de 100 % a 0 % de heptano, v/v). Se obtuvieron 0,696 g (rendimiento = 41 %) de 2-(2-(4-clorofenil)5-(4-metoxibenzoil) tiofen-3-il)acrilato de etilo en forma de un sólido. CL-EM: m/z = 427 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 90,6 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,93 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,39 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 3,93 - 3,78 (m, 5H), 0,91 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ensayo de estimulación de la secreción de insulina por las células INS1

- Los diferentes compuestos se sometieron a ensayo en la línea beta pancreática INS-1 para evaluar su capacidad para potenciar la secreción de insulina en respuesta a la glucosa. Muy brevemente, las células se cultivan en el medio de cultivo, RPMI 1640 glucosa 10 mM que contiene piruvato de sodio 1 mM, 50 µM de 2-mercaptoetanol, 2 mM de glutamina, 10 mM de HEPES, 100 UI/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina y 10 % de suero de feto de ternera inactivado, tal como se describe en Asfari et al. [13]. Para el ensayo de secreción de insulina, las células INS-1 se sembraron y se cultivaron en una placa de 96 pocillos. Después de 3 días de cultivo a 37 °C en una atmósfera húmeda (95 % aire/ 5 % CO₂), el medio se retiró, y las células se incubaron durante 16 h en medio que contenía glucosa 5 mM y 1 % de suero de feto de ternera inactivado. El día del ensayo, las células se lavaron con un tampón Krebs (pH 7,4) que contenía 0,1 % de albúmina bovina y se preincubaron durante 30 min a 37 °C en este mismo tampón que contenía glucosa 2,8 mM. Por último, las células se volvieron a lavar con tampón Krebs y después se incuban durante 1 hora en el tampón del ensayo de secreción (Krebs pH 7,4 que contenía 0,1 % de albúmina bovina y glucosa 3,5 mM y las moléculas a evaluar). Al finalizar el ensayo, se recuperó el sobrenadante celular para medir en el mismo la insulina secretada mediante un kit ELISA utilizando un anticuerpo dirigido contra insulina de rata (ELISA Alpco Cat n° 80-INSRTH-E10). Cada condición se sometió a ensayo por triplicado. La glucosa 3,5 mM, el GLP-1 10⁻⁷ M y la mezcla de Forskolina 10⁻⁷/ IBMX 10⁻⁵ M se usaron como controles positivos del ensayo. Un compuesto estimula la secreción de insulina si este factor es igual o superior a 130 % del valor del control para una dosis de glucosa dada.

N.º	INS-1 % del ctrl a 50 µM	INS-1 % del ctrl a 10 µM	N.º	INS-1 % del ctrl a 50 µM	INS-1 % del ctrl a 10 µM
3	318	152	104	203	153
10	210	144	106	151	148
13		155	108		135
14	165	152	114		150
15	160	150	123	166	168
22	207	152	124	169	177
28	138	136	125	126	154
30		157	130	323	179
33	280	199	136	158	120
35	148	128	139	247	183
37	107	157	140	188	123
39	389	143	142	175	117
44	223	180	143	233	127
52	140	127	145	145	125
84	153	139	148	189	134
85		146	155	143	
89		171	157	140	
91	152	184	158	201	132
93		149	175	145	106
95	147	144	176	246	144
96		177	187	120	152

- Los derivados de fórmula 1 sometidos a ensayo tiene, por tanto, un efecto significativo para la potenciación de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa por las células INS-1 β pancreáticas. Los valores están

comprendidos entre 132 % y más de 300 % de activación independientemente de la dosis considerada.

Ensayo de inhibición de la producción hepática de glucosa

- 5 Se aislaron hepatocitos a partir de hígado de rata Wistar en ayuno 24 h después de la perfusión de colagenasa en la vena porta. Los hepatocitos recién aislados se sembraron en placas de 6 pocillos revestidas de colágeno y que contenían medio de unión (medio Williams). Tras la unión, el medio se sustituyó por medio RPMI 1640 sin glucosa que contenía hidrocortisona ($7,10^{-5}M$) para una duración de 16 a 18 h. Al día siguiente, se llevó a cabo el ensayo de producción hepática de glucosa en medio Krebs durante 3 h. Las condiciones iniciales son las células incubadas solamente con Krebs, las condiciones estimuladas son las células cultivadas en Krebs+ lactato+ piruvato, las condiciones de productos son las células expuestas a los compuestos químicos en un medio krebs/lactato/piruvato. Cuando los compuestos están disueltos en DMSO, todas las condiciones del ensayo se realizan en presencia de una concentración final del 0,1 % de DMSO. El control positivo del ensayo es el mercaptopicolinato, conocido por su acción inhibidora sobre la producción hepática de glucosa a través de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa. Para los tratamientos a corto plazo, los compuestos se incubaron durante 3 h. Para los tratamientos a largo plazo, los compuestos se incubaron 20 h en el momento de la puesta en cultivo de los hepatocitos en RPMI y añadidos posteriormente de nuevo durante el ensayo de producción hepática durante 3 h. Al finalizar las 3 h de incubación, se recuperó el sobrenadante para medir la glucosa según un método colorimétrico que utilizan la glucosa oxidasa. Las células se lisaron mediante una solución acuosa de NaOH al 0,1 % para medir la cantidad de proteína por el método de Lowry. Los resultados se expresan en mmol de glucosa por mg de proteína. Un compuesto inhibe la producción hepática de glucosa si este factor es inferior o igual al 75 % del valor del control para una dosis de glucosa dada.
- 20 **Incubación 3 h**

N.º	HGP % del ctrl a 100 µM	HGP % del ctrl a 50 µM	N.º	HGP % del ctrl a 100 µM	HGP % del ctrl a 50 µM
2	62	83	82	26	67
3	74	82			
4	75	77	86	72	77
5	50	68	87	73	77
6	55	72	98	74	88
7	70	84	108	26	88
10	39	64	109	27	69
12	53	70	110	33	72
13	69	84	115	75	66
14	73	91	116	67	62
16	63	69	121	66	80
17	73	76	123	63	101
23	73	79	127	23	54
26	71	86	143	72	89
38	70	74	144	52	74
43	73	82	148	49	80
44	69	83	153	38	95
45	73	82	154	63	81
46	55	74	155	54	65
48	73	91	156	7	21
49	38	57	157	74	97
50	75	97	158		59
51	54	90	159		40
52	44	61	166	65	71

N.º	HGP % del ctrl a 100 µM	HGP % del ctrl a 50 µM	N.º	HGP % del ctrl a 100 µM	HGP % del ctrl a 50 µM
54	74	85	167	23	20
56	70	94	174	77	73
57	51	77	175	20	51
58	25	51	176	36	76
59	35	67	178	72	92
60	53	74	179	69	91
61	66	78	184	80	68
63	28	56	185	28	54
65	66	93	186	60	69
69	60	86	v	63	81
80	67	83	y	15	26
81	54	106	z	19	67

Los derivados de fórmula 1 sometidos a ensayo tienen un efecto significativo sobre la inhibición de la producción hepática de glucosa. Las inhibiciones más fuertes se obtuvieron con los derivados **49, 58, 63, 127, 156, 167, 175, 185 e Y** a ambas dosis y los derivados **158 y 159** a la dosis de 50 µM. **Incubación 20 h**

5

N.º	HGP % del ctrl a 100 µM	HGP % del ctrl a 50 µM	N.º	HGP % del ctrl a 100 µM	HGP % del ctrl a 50 µM
13	35	58	106	45	74
15	32	63	124	60	92
35	70	100	128	16	41
44	61	71	130	40	53
84	40	85	136	43	64
100	20	43	149	13	47
104	50	76			

Los derivados de fórmula 1 sometidos a ensayo tienen un efecto significativo sobre la inhibición de la producción hepática de glucosa. Las inhibiciones más fuertes se obtienen para ambas dosis con los derivados **13, 100, 128, 130 y 149**.

10

Estudio del efecto de los compuestos sobre la secreción de insulina en respuesta a la glucosa en páncreas perfundidos aislados de ratas diabéticas NOSTZ

Material y método:

15

Se extirpó el páncreas de ratas convertidas en diabéticas mediante inyección de estreptozotocina el día del nacimiento [14] y anestesiadas con pentobarbital (Nembutal® 45 mg/kg; vía intraperitoneal). Estas ratas presentan un defecto específico de la respuesta insulínica a la glucosa [15], como se observa en la persona con diabetes de tipo 2. El aislamiento y la perfusión del páncreas se realizaron de acuerdo con una modificación [16] del protocolo descrito por Sussman et al. [17]. El efecto de los compuestos o sustancias de referencia se analizó durante 35 minutos (de t = 20 min. a t = 55 min.) en tampón Krebs en ausencia (G0) o presencia de glucosa 2,8 mM (G2,8 mM), y 20 minutos después (de t = 55 min. a t = 75 min.) en presencia de glucosa 16,5 mM. La concentración de insulina secretada en el medio se midió mediante una dosificación Elisa (ELISA Alpco Cat n° 80-1NSRTH-E10). Los resultados se expresan como promedio +/-DEM (desviación estándar media) de varios experimentos.

20

25

Tabla de resultados:

N.º	Concentración analizada (µM)	Pico de secreción de insulina a G16.5mM	
		Producto analizado (µU/min.)	Grupo de control (µU/min.)
10	10	2,028 ± 278	560 ± 71
10	1	1,052 ± 187	560 ± 71
13	10	1489	560 ± 71
56	10	845 ± 133	454 ± 52
124	10	1278 ± 66	454 ± 52
157	10	989 ± 86	560 ± 71

Los derivados de fórmula 1 sometidos a ensayo tienen un efecto significativo sobre la restauración de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa en páncreas perfundidos aislados de ratas diabéticas N0STZ. Las secreciones más fuertes se obtienen para los compuestos **10**, **13** y **124**.

Estudio de la actividad antidiabética del compuesto 10 en ratas GK (Goto-Kakisaki)

Se evaluó la actividad antidiabética del compuesto **10** en ratas GK, un modelo de la diabetes de tipo 2 no obesa. Este modelo se obtuvo por cruce de ratas Wistar seleccionadas sobre la base de una leve intolerancia a glucosa [18]. Estas ratas presentan la mayoría de las disfunciones observadas para la diabetes de tipo 2 en seres humanos [19]: hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, insulinoresistencia, y respuesta insulínica a la glucosa deteriorada. Estos animales se criaron en Metabrain y se alojaron en un animalario de temperatura regulada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) con humedad constante ($50 \pm 20\%$) con un ciclo de día/noche de 12 h (luz 7h-19h) y tienen acceso libre a los alimentos y bebidas. Las condiciones de alojamiento y de experimentación cumplen la normativa europea relativa a la salud y tratamiento ético de los animales de laboratorio (ETS123). En este estudio, las ratas utilizadas son ratas GK hembra con edad de 16 semanas puestas en ayunas 2 horas antes del inicio del estudio (estado postabsorptivo). Se realizó un ensayo de tolerancia a la glucosa por vía intravenosa (IVGTT) en 2 grupos de ratas: un grupo se trató con el compuesto **10** por vía oral a una dosis única de 20 mg/kg y un grupo control se trató por vía oral con el vehículo. El ensayo de tolerancia se realizó 1 h después de la administración oral **10** a los animales, previamente anestesiados con pentobarbital (45 mg/kg por vía intraperitoneal). Se realizó una extracción de sangre a T0 justo antes de la administración de la carga de glucosa (0,5 g/kg por vía intravenosa) y a tiempo T5, T10, T15, T20 y T30 min tras la carga de glucosa. Las muestras de sangre se centrifugaron para recoger el plasma para determinación de la glucemia. Los resultados presentados anteriormente se expresan

- como porcentaje de disminución de la glucemia a T0 para el grupo tratado con el compuesto **10** en comparación con el control
- como porcentaje de disminución de la ABC (área bajo curva de glucemia en función del tiempo) para el grupo tratado con el compuesto **10** en comparación con el control

Compuesto 10	% de actividad	Significancia estadística (prueba de la t de Student)
Glucemia a T0	-11 %	$p=0,0499$
ABC	-35 %	$P=0,0326$

Estos resultados muestran que el compuesto **10** administrado en una sola dosis a 20 mg/kg puede reducir la hiperglucemia basal y la intolerancia a la glucosa en un animal que padece diabetes de tipo 2.

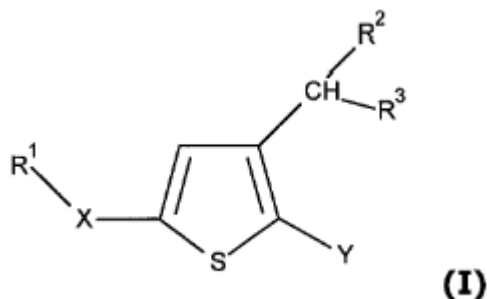
Bibliografía

- [1] WO 2008051197;
- [2] Park et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry (2006), 14(2), 395-408;
- [3] Shengwu Jishu Tongxun (2007), 18(4), 625-627;
- [4] US 20090163545;
- [5] Floquet et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007), 17(7), 1966-1970;
- [6] Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal (1987), 21(11), 1320-6;
- [7] WO 2002095361;
- [8] Pang et al., PLoS ONE (2010), 5(4), e10129;
- [9] Tang et al., PLoS ONE (2007) 2(8), e761; [10] US 20120114696
- [11] Merino et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry (2006), 14(2), 3583-3591;
- [12] Pang et al., PLoS ONE (2009), 4(11), e7730;
- [13] Asfari et al., Endocrinology 130: 167-178, 1992;

- 5 [14] Portha et al., *Diabetes*, 23, (1974), 889-895;
[15] Giroix et al., *Diabetes*, 32, (1983), 445-451;
[16] Assan et al., *Nature*, 239, (1972), 125-126;
[17] Sussman et al., *Diabetes*, 15, (1966), 466-472;
[18] Goto et al., *Proc. Jpn. Acad.* 51, 80-85, 1975;
[19] Portha et al., *Mol. Cell. Endocrinol.*, 297: 73-85, 2009;

REIVINDICACIONES

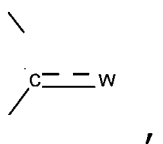
1. Derivado de tiofeno de la fórmula general I siguiente:



donde:

Y representa un grupo arilo, un grupo heteroarilo, o un grupo benzo-1,3-dioxol, estando el grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -CN; un átomo de halógeno; -O(alquilo C₁-C₆), estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, o por un grupo -O(alquilo C₁-C₆); alquilo C₁-C₆ sustituido por uno o varios átomos de halógeno, por un grupo -O(alquilo C₁-C₆), o por un grupo -OH; -SO₂(alquilo C₁-C₆); -CONRaRb donde **Ra** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ y **Rb** representa un grupo alquilo C₁-C₆; u -OH;

X representa un grupo -SO₂ o un grupo



donde **W** representa un enlace y **W** representa un átomo de oxígeno o el grupo -NOR⁴, donde **R⁴** representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo (alquil C₁-C₆)arilo, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -CN; un átomo de halógeno; -O(alquilo C₁-C₆₀), estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, o por un grupo -O(alquilo C₁-C₆); alquilo C₁-C₆ sustituido por uno o varios átomos de halógeno, por un grupo -O(alquilo C₁-C₆), o por un grupo -OH; -SO₂(alquilo C₁-C₆); -CONRa'Rb' donde **Ra'** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ y **Rb'** representa un grupo alquilo C₁-C₆, u -OH, o está ausente y **W** representa -OH; **R¹** representa

- un grupo alquilo C₁-C₆, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;
- un grupo cicloalquilo C₃-C₆;
- un grupo (alquil C₁-C₆)O(alquil C₁-C₆);
- un grupo (alquil C₁-C₆)NR(alquil C₁-C₆) donde **R** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆,
- un grupo arilo, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre
- -CN; un átomo de halógeno; -O(alquilo C₁-C₆₀), estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, o por un grupo -O(alquilo C₁-C₆); -SO₂(alquilo C₁-C₆); -CONRa''Rb'' donde **Ra''** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ y **Rb''** representa un grupo alquilo C₁-C₆; o alquilo C₁-C₆, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, por un grupo -O(alquilo C₁-C₆), o por un grupo -OH;
- un grupo (alquil C₁-C₆)arilo; estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -CN; un átomo de halógeno; -O(alquilo C₁-C₆); o alquilo C₁-C₆;
- un grupo -NH-arilo; estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -CN; un átomo de halógeno; -O(alquilo C₁-C₆); o alquilo C₁-C₆;
- un grupo -NH(alquil C₁-C₆)arilo; estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -CN; un átomo de halógeno; -O(alquilo C₁-C₆); o alquilo C₁-C₆;
- un grupo heteroarilo, opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;
- un grupo -OH;
- un grupo morfolina; o
- un grupo N-fenilpiperazina;
- un grupo NH-NH-CO-arilo donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o varios grupos

seleccionados entre un átomo de halógeno, y un grupo -O(alquilo C₁-C₆);

– un grupo NH-NH-CO-heteroarilo,

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo (alquil C₁-C₆)arilo o un grupo (alquil C₁-C₆)O(alquilo C₁-C₆);

R³ representa

– un grupo -COOR⁵, donde **R⁵** representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o el grupo glucopiranososa;

– un grupo -COSR⁶, donde **R⁶** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆,

– un grupo -CONR⁷R⁸, donde **R⁷** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ y **R⁸** representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por un grupo

– -OH; un grupo -OH; un grupo -O(alquilo C₁-C₆); un grupo -NH₂; un grupo -(alquilo C₁-C₆)NR⁹R¹⁰ donde **R⁹** y **R¹⁰** representan, ambos dos, un grupo alquilo C₁-C₆; un grupo -(alquilo C₁-C₆)COOH; un grupo-(alquil C₁-C₆)COO(alquilo C₁-C₆); un grupo arilo; o un grupo heteroarilo;

– un grupo -CSNR¹¹R¹² en donde **R¹¹** y **R¹²** representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆,

– un grupo -CN;

– un grupo -C(=NH)NHOH;

– un grupo -COMorfolina;

– un grupo -COpirrolidina;

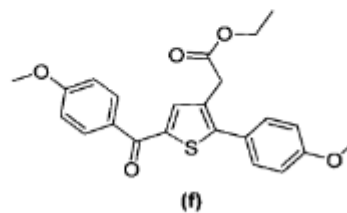
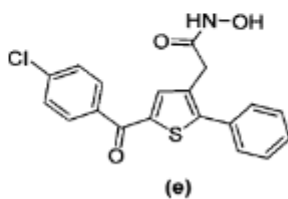
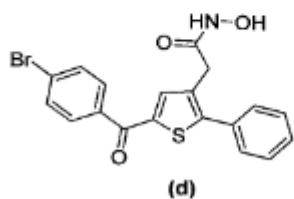
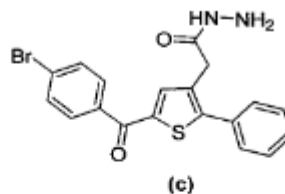
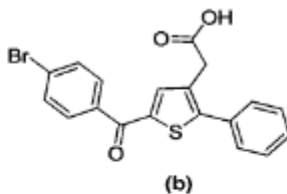
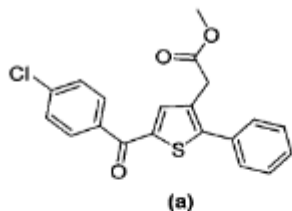
– un grupo -CON-Me-piperazina;

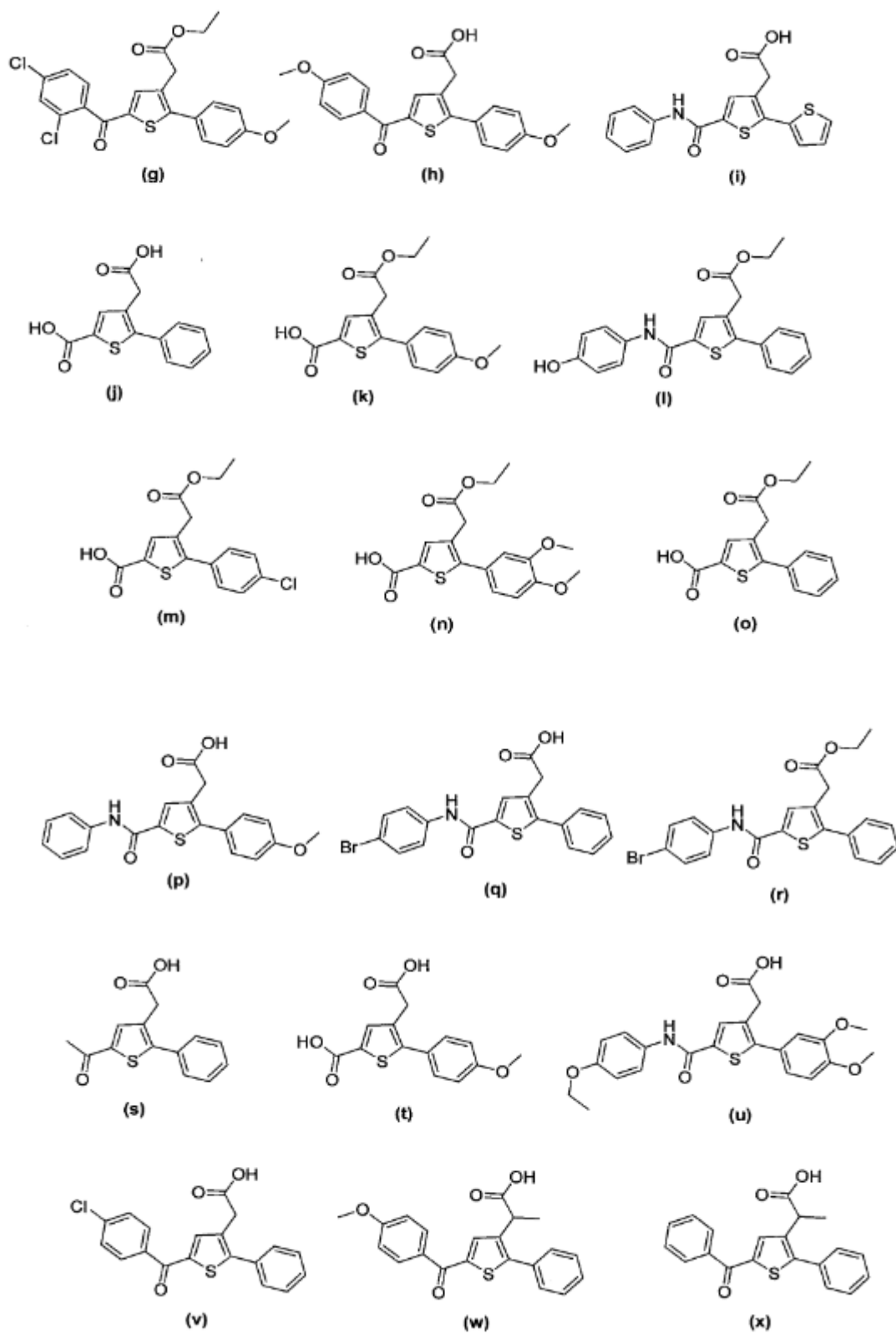
– un grupo -COguanidina o -COguanidina-BOC;

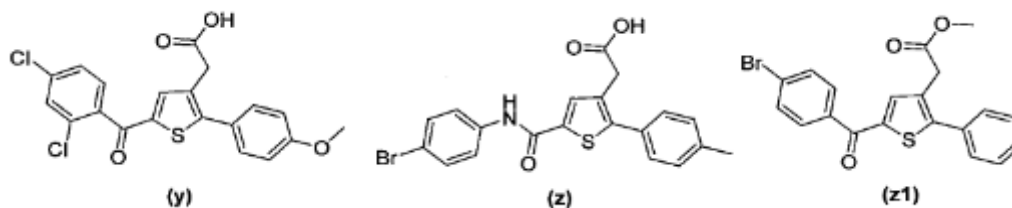
– un grupo tetrazol; o

– un grupo oxadiazolona;

o un enantiómero, diastereoisómero, hidrato, solvato, tautómero, mezcla racémica o sal farmacéuticamente aceptable de estos, con la excepción de los compuestos (a) a z1 de la siguiente fórmula:







2. Derivado de tiofeno de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado por que**  representa un enlace y **W** representa un átomo de oxígeno o el grupo -NOR⁴, donde **R**⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, ventajosamente, **W** representa un átomo de oxígeno.

3. Derivado de tiofeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 **caracterizado por que R**³ representa

- un grupo -COguanidina;
- un grupo -COOR⁵, donde **R**⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
- un grupo -CONR⁷R₈, donde **R**₇ representa un átomo de hidrógeno y **R**₈ representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por un grupo -OH; un grupo -OH; un grupo -O(alquilo C₁-C₆) o un grupo -(alquilo C₁-C₆)NR⁹R¹⁰ donde **R**⁹ et **R**¹⁰ representan, ambos dos, un grupo alquilo C₁-C₆; o
- un grupo -COMorfolina;

ventajosamente **R**³ representa un grupo -COOR⁵, donde **R**⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆.

4. Derivado de tiofeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 **caracterizado por que Y** representa un grupo arilo, ventajosamente fenilo, estando el grupo arilo ventajosamente sustituido, por uno o varios grupos seleccionados entre -CN; un átomo de halógeno, ventajosamente seleccionado entre Cl o F; o -O(alquilo C₁-C₆) ventajosamente -OMe.

5. Derivado de tiofeno de acuerdo con la reivindicación 4 **caracterizado por que Y** representa un grupo fenilo, estando el grupo fenilo sustituido por uno o varios átomos de halógeno, ventajosamente Cl.

6. Derivado de tiofeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 **caracterizado por que R**¹ representa

- un grupo cicloalquilo C₃-C₆;
- un grupo arilo, ventajosamente fenilo, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -CN; un átomo de halógeno, ventajosamente seleccionado entre Cl o F; -O(alquilo C₁-C₆) ventajosamente -OMe; o alquilo C₁-C₆ ventajosamente metilo;
- un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, ventajosamente furanilo, piridilo o tiazolilo; o
- un grupo morfolina.

7. Derivado de tiofeno de acuerdo con la reivindicación 6 **caracterizado por que R**¹ representa

- un grupo fenilo, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos -O(alquilo C₁-C₆) ventajosamente -OMe; o
- un grupo furanilo, piridilo o tiazolilo, estando el grupo furanilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno.

8. Derivado de tiofeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 **caracterizado por que se selecciona entre los siguientes compuestos:** Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-((etoxiimino)(4-metoxifenil)metil) tiofen-3-il) acético (**108**);

- Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-((hidroxiimino)(4-metoxifenil)metil) tiofen-3-il) acético (**109**);
 Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-((metoxiimino)(4-metoxifenil)metil) tiofen-3-il) acético (**110**);
 2-(2-(4-clorofenil)-5-((etoxiimino)(4-metoxifenil)metil) tiofen-3-il) acetato de etilo (**102**);
 2-(2-(4-clorofenil)-5-((hidroxiimino)(4-metoxifenil)metil) tiofen-3-il)acetato de etilo (**104**);
 2-(2-(4-clorofenil)-5-((metoxiimino)(4-metoxifenil)metil) tiofen-3-il)acetato de etilo (**106**);
 Ácido 2-(2-(2,3-difluorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il) acético (**137**);
 Ácido 2-(2-(2,3-difluorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il) acético (**136**);
 Ácido 2-(2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il) acético (**81**);

- 2-(2-(3-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)-N-(2-(dimetil amino)etil)acetamida (**142**);
 Ácido 2-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il) acético (**144**);
 Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(3-metoxibenzoil)tiofen-3-il) acético (**59**);
 Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)-3-metoxipropanoico (**128**);
 5 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetamida (**86**);
 Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il) acético (**60**);
 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)-N-(2-(dimetil amino)etil)acetamida (**89**);
 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)-N-(2-hidroxi etil)acetamida (**96**);
 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)-N-hidroxi acetamida (**100**);
 10 Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il) propanoico (**127**);
 Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(ciclohexanocarbonil)tiofen-3-il)acético (**61**);
 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)-1-morfolino etanona (**91**);
 Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il) acético (**56**) 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)-N-(2-(dimetil amino)etil)acetamida (**95**);
 15 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)-N-etoxi acetamida (**98**);
 Ácido 2-(2-(4-clorofenil)-5-picolinoiltiofen-3-il) acético (**149**);
 Ácido 2-(5-(2,3-difluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético (**64**);
 Ácido 2-(5-(2,4-difluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético (**65**);
 Ácido 2-(5-(2-fluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético (**67**);
 20 Ácido 2-(5-(3,5-difluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético (**70**);
 Ácido 2-(5-(3-clorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético (**71**);
 Ácido 2-(5-(3-clorobenzoil)-2-(4-clorofenil)tiofen-3-il) acético (**58**);
 Ácido 2-(5-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético (**73**);
 Ácido 2-(5-(3-fluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético (**72**);
 25 Ácido 2-(5-(3-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético (**75**);
 Ácido 2-(5-(4-cianobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético (**76**);
 Ácido 2-(5-(4-fluoro-3-metilbenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético (**74**);
 Ácido 2-(5-(4-fluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético (**77**);
 Ácido 2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-feniltiofen-3-il) acético (**51**);
 30 Ácido 2-(5-(ciclohexanocarbonil)-2-feniltiofen-3-il) acético (**52**);
 Ácido 2-(5-(furan-2-carbonil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético (**68**);
 Ácido 2-(5-(furan-2-carbonil)-2-feniltiofen-3-il) acético (**48**);
 Ácido 2-(5-benzoil-2-(4-clorofenil)tiofen-3-il) acético (**63**);
 Ácido 2-(5-benzoil-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acético (**78**);
 35 2-(2-(2,3-difluorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**133**);
 2-(2-(2,3-difluorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**130**);
 2-(2-(4-clorofenil)-5-(3-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**12**);
 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)-3-metoxipropanoato de etilo (**124**);
 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**13**);
 40 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il) propanoato de etilo (**123**);
 2-(2-(4-clorofenil)-5-(ciclohexanocarbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**14**);
 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**10**);
 2-(2-(4-clorofenil)-5-(morfolina-4-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**114**);
 2-(2-(4-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**139**);
 45 2-(2-(4-metoxifenil)-5-(tiazol-4-carbonil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**33**);
 2-(5-(2,3-difluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**18**);
 2-(5-(2,4-difluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**19**);
 2-(5-(2-fluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**21**);
 2-(5-(3,5-difluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**24**);
 50 2-(5-(3-clorobenzoil)-2-(4-clorofenil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**11**);
 2-(5-(3-clorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**25**);
 2-(5-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acetato de etilo (**27**);
 2-(5-(3-fluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**26**);
 2-(5-(3-metoxibenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**30**);
 55 2-(5-(4-cianobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**31**);
 2-(5-(4-fluoro-3-metilbenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il) acetato de etilo (**29**);
 2-(5-(4-fluorobenzoil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**32**);
 2-(5-(furan-2-carbonil)-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**22**);
 2-(5-benzoil-2-(4-clorofenil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**15**);
 60 2-(5-benzoil-2-(4-metoxifenil)tiofen-3-il)acetato de etilo (**35**);
 2-(2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il) acetato de isopropilo (**40**);
 2-(2-(3,4-diclorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il) acetato de isopropilo (**39**);
 2-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo (**143**);
 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)-3-metoxipropanoato de isopropilo (**125**);
 65 2-(2-(4-clorofenil)-5-picolinoiltiofen-3-il)acetato de metilo (**148**);
 2-(5-(4-metoxibenzoil)-2-feniltiofen-3-il)acetato de metilo (**5**);

- 2-(5-(ciclohexanocarbonil)-2-feniltiofen-3-il)acetato de metilo **(6)**;
 2-(5-(furan-2-carbonil)-2-feniltiofen-3-il)acetato de metilo **(3)**;
 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il) acetato de isopropilo **(43)**;
 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de isopropilo **(44)**;
 5 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il) acetato de terc-butilo **(84)**;
 2-(2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acetato de terc-butilo **(83)**;
N-(*N*-(tert-butoxicarbonil)carbamididoil)-2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)acetamida **(46)**;
 Ácido 2-(5-(3-clorobenzoil)-2-feniltiofen-3-il)acético **(49)**;
 Ácido 2-(5-(3-metoxibenzoil)-2-feniltiofen-3-il)acético **(50)**;
 10 2-(2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)tiofen-3-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona **(93)**;
 Ácido 2-(2-(4-cianofenil)-5-(furan-2-carbonil)tiofen-3-il)acético **(140)**;
 Ácido 2-[5-benzoil-2-(4-clorofenil)-3-tienil]acético **(154)**;
 2-[5-(4-cloro-2-metoxi-benzoil)-2-(4-clorofenil)-3-tienil]acetato de etilo **(155)**;
 Ácido 2-[5-(4-cloro-2-metoxi-benzoil)-2-(4-clorofenil)-3-tienil]acético **(156)**;
 15 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-3-tienil]acetato de etilo **(157)**;
 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(furan-2-carbonil)-3-tienil]acetato de etilo **(158)**;
 Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(furan-2-carbonil)-3-tienil]acético **(159)**;
 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-3-tienil]-*N*-(2-hidroxietil)acetamida **(165)**;
 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-3-tienil]-*N*-(2-dimetilaminoetil)acetamida **(166)**;
 20 Ácido 2-[2-(4-clorofenil)-5-[C-(3,4-diclorofenil)-*N*-ethoxi-carbonimidoidil]-3-tienil]acético **(167)**;
 Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)sulfonil-3-tienil]acético **(175)**;
 2-[5-(5-clorofuran-2-carbonil)-2-(4-clorofenil)-3-tienil]acetato de etilo **(176)**;
N-[*N*-2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-3-tienil]acetil]carbamididoil]carbamato de terc-butilo **(182)**;
N-[*N*-2-[2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-3-tienil]acetil]carbamididoil]carbamato de terc-butilo **(183)**;
 25 clorhidrato de *N*-carbamididoil-2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-3-tienil]acetamida **(184)**;
 clorhidrato de *N*-carbamididoil-2-[2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-3-tienil]acetamida **(185)**;
 clorhidrato de *N*-carbamididoil-2-[2-(4-clorofenil)-5-(furan-2-carbonil)-3-tienil]acetamida **(186)**;
 2-[2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-3-tienil]prop-2-enoato de etilo **(187)**.
- 30 9. Composición farmacéutica que comprende un derivado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 que comprende además un agente antidiabético, en especial la metformina.
- 35 11. Derivado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o seleccionado entre los compuestos de fórmula (f) a (p), (r), (s), (u), (y) y (z) tales como se han definido en la reivindicación 1 para su uso como medicamento.
- 40 12. Derivado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o seleccionado entre los compuestos de fórmula (a) a (z1), tales como se han definido en la reivindicación 1, para su uso como medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de la diabetes, sus complicaciones y/o de las patologías asociadas, ventajosamente, de la diabetes de tipo 2 o la hiperglucemia.