

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 900 519**

51 Int. Cl.:

**C07D 333/36** (2006.01)  
**C07D 333/38** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**A61K 31/559** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2013 PCT/EP2013/063082**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13190137**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2013 E 13736806 (4)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.09.2021 EP 2864312**

54 Título: **Compuestos de tiofeno anticancerígenos novedosos**

30 Prioridad:

**22.06.2012 GB 201211086**  
**10.12.2012 GB 201222113**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.03.2022**

73 Titular/es:

**KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN (50.0%)**  
**K.U. Leuven R&D Waaistraat 6 Box 5105**  
**3000 Leuven, BE y**  
**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BALZARINI, JAN;**  
**DEHAEN, WIM;**  
**THOMAS, JOICE;**  
**LIEKENS, SANDRA;**  
**ROMAGNOLI, ROMEO y**  
**BARALDI, PIER GIOVANNI**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 900 519 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de tiofeno anticancerígenos novedosos

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a compuestos y composiciones que contienen dichos compuestos que tienen actividad citostática (antiproliferativa) contra células tumorales, más específicamente contra linfoma de células T, hepatoma y células de cáncer de próstata. La invención también proporciona procesos para la preparación de los compuestos y composiciones dados a conocer que contienen dichos compuestos. La invención se refiere además a dichos compuestos para su uso como principios biológicamente activos, más específicamente como un medicamento para el tratamiento del cáncer.

15 **Antecedentes de la invención**

Los ésteres de ácido 2-aminotiofeno-3-carboxílico y sus análogos de 3-carbonitrilo se usan comúnmente para la síntesis de tieno[2,3-d]pirimidinas 2-no sustituidas. Estos compuestos estaban dotados de actividad biológica. Se encontró que una variedad de 2-aminotiofeno-3-carboxilatos y carboxamidas, en particular 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno y 2-amino-5,6,7,8-tetrahidrociclohepta[b]tiofenos con sustituyentes de 3-carboxilato y 3-carboxamida se comportan como potenciadores alostéricos del receptor de adenosina A1 y que las 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-N-fenilbenzo[b]tiofeno-3-carboxamidas estaban dotadas de actividades antiarrítmicas, antagonistas de serotonina y antiangustia. También se demostró que varios análogos de 2-aminotiofeno presentan potencial antiinflamatorio. Todas las clases de compuestos mencionadas anteriormente se sintetizaron a partir de ácidos 2-aminotiofeno-3-carboxílicos que dieron como resultado la formación de tiofenos que contenían un sistema de anillos fijo. Curiosamente, el derivado de fluorofenilo de la amida de ácido tiofeno-2-ureido-3-carboxílico TPCA-1 se ha identificado recientemente como un inhibidor de molécula pequeña de IKK cinasa  $\beta$  (IKK $\beta$ ).

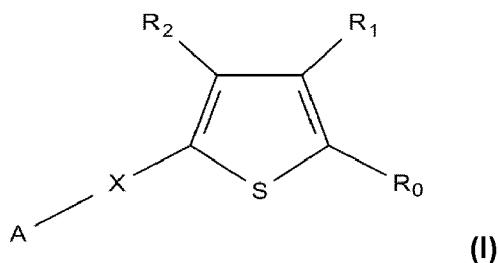
Recientemente, se ha sintetizado una serie de derivados de tiofeno 2-amino-3-aroil-4-sustituidos como agentes antiproliferativos. Parecen inhibir la polimerización de la tubulina, dando como resultado una acumulación de una proporción de las células expuestas al fármaco en las fases G2/M y sub-G1 del ciclo celular (Romagnoli *et al.*, 2010) (1). Sin embargo, los compuestos descubiertos en Romagnoli *et al.*, 2010 no mostraron selectividad. Por lo tanto, todavía existe una gran necesidad de compuestos antiproliferativos muy activos y selectivos en este campo y tales compuestos selectivos y activos son útiles para tratar trastornos hiperproliferativos.

El documento WO 03/104218 da a conocer inhibidores de aminotiofeno NF- $\kappa$ B y métodos para usarlos para tratar enfermedades con inhibidores de aminotiofeno de la fosforilación por IKK- $\beta$  de I:B.

35 **Sumario de la invención**

La presente invención se basa en el hallazgo inesperado de que ciertas combinaciones de sustituyentes en diferentes posiciones de tiofenos de éster 2-amino, 3-carboxílico y sus derivados, no estando dichas combinaciones sugeridas por la técnica anterior, son capaces de satisfacer una o más de las necesidades médicas, y de mostrar propiedades biológicas inesperadas, en particular tienen una actividad anticancerígena significativa y selectiva.

La presente invención se refiere a compuestos, un procedimiento y composiciones farmacéuticas como se describe en las reivindicaciones adjuntas. La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



50 en la que,

- A se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub>; alqueno C<sub>2-7</sub>; alquino C<sub>2-7</sub>; haloalquilo C<sub>1-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>; ariloxilo; arilalquilo; oxiheterocíclico; tioalquilo C<sub>1-7</sub>; tiocicloalquilo C<sub>3-10</sub>; ariltio; arilalquiltio; alquilo sustituido con heterocíclico; alquilo sustituido con heterocíclico; grupos heteroarilo y arilo, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alquino C<sub>2-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, nitro, hidroxilo, sulfhidrido, amino, alcoxilo C<sub>1-7</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>, ariloxilo, arilalquilo, oxiheterocíclico, alquilo sustituido con

heterocíclico, y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido;

5 -  $R^0$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en amino; (mono o di)alquilamino  $C_{1-7}$ ; (mono o di)arilamino; azido; 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,2-il-;

10 -  $R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxi-*n*-butilo, carboxi-1-metiletilo, carboxi-2-metilpropilo, carboxi-2-metilbutilo, carboxi-*n*-pentilo, carboxidimetilpropilo, carboxi-*n*-hexilo, carboxi-2-metilpentilo, carboxi-3-metilpentilo, carboxi-*n*-heptilo; ciano; -COOH;  $CONR^aR^b$ ;  $SO_2R$ ;  $SO_2NHR$ ;  $SO_2NR^aR^b$ ,  $SO_2OR$ ;  $PO(XR)_2$ ; y

cicloalquilo  $C_{3-10}$ , en donde  $R^b$  se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo  $C_{1-7}$  y cicloalquilo  $C_{3-10}$ ;

15 en la que R y  $R^a$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-7}$  y cicloalquilo  $C_{3-10}$ ;

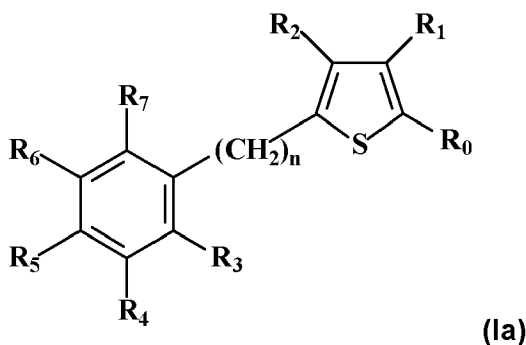
-  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; carboxialquilo  $C_{1-7}$ , alquilo  $C_{1-7}$ ; ciano; -CONHMe; -COOH; -CONH<sub>2</sub>

20 - X se selecciona independientemente del grupo que consiste en  $-(CH_2)_n$ ,  $-(CH_2)_m$ -acetileno, -acetileno- $(CH_2)_m$ -,  $-(CH_2)_m$ -etileno, -etileno- $(CH_2)_m$ -,  $-S(CH_2)_m$ -,  $-(CH_2)_mS$ -,  $-O(CH_2)_m$ -,  $-(CH_2)_mO$ -,  $-NH(CH_2)_m$ -,  $-(CH_2)_mNH$ -,  $-(CH_2)_mS(CH_2)_p$ -,  $-(CH_2)_mO(CH_2)_p$ , donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y donde p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y donde n es 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

25 y/o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un estereoisómero del mismo y/o un solvato del mismo;

30 con la condición de que dicho compuesto no sea 2-amino-5-(3-benciloxipropil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(4-benciloxibutil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-*n*-hexil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-*n*-pentil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-*n*-heptil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-metil-4-(*n*-pentil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-*n*-hexil-4-metil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(2-feniletíl)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-*n*-decil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-*n*-nonil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-*n*-propil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-heptiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-butiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-3-ciano-5-[2-(2',5'-dimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-3-ciano-5-[2-(3',4',5'-trimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-4-metil-5-fenil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-4-metil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(2-naftalen-1-il-etil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(2-naftalen-2-il-etil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(3-fenil-propil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(3-naftalen-1-il-propil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(3-naftalen-2-il-propil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(4-fenilbutil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(5-fenil-pentil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-propil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; ácido 2-amino-5-hexil-4-metil-tiofeno-3-carboxílico; 2-amino-5-butil-tiofeno-3-carboxilato de metilo.

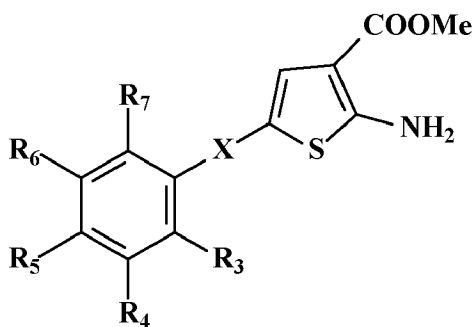
En algunas realizaciones, dicho compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula general (Ia):



45 en la que  $R^0$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y n son como se definen en el presente documento;

50 -  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo  $C_{1-7}$ ; alcoxilo  $C_{1-7}$ ; halógeno; amino; hidroxilo; y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido.

En algunas realizaciones, dicho compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula general (Ib):



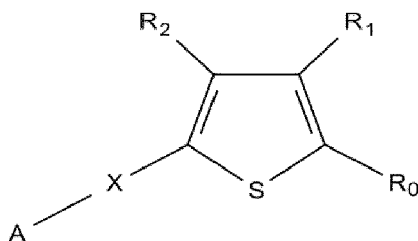
(Ib)

en la que X es como se define en el presente documento; y

- 5 - R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-7</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; halógeno; amino; hidroxilo; y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido.

10 La presente invención también se refiere a un compuesto que tiene la fórmula I, la o Ib, para su uso como un medicamento.

La presente invención también se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general I: para su uso como un medicamento;



(I)

15 en la que

- 20 - A se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub>; alqueno C<sub>2-7</sub>; alquino C<sub>2-7</sub>; haloalquilo C<sub>1-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>; ariloxilo; arilalquiloxilo; oxiheterocíclico; tioalquilo C<sub>1-7</sub>; tiocicloalquilo C<sub>3-10</sub>; ariltio; arilalquiltio; alquilo sustituido con heterocíclico; alquioxilo sustituido con heterocíclico; grupos heteroarilo y arilo, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alquino C<sub>2-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxilo C<sub>1-7</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>, ariloxilo, arilalquiloxilo, oxiheterocíclico, alquioxilo sustituido con heterocíclico, y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido;

- 25 - R<sup>0</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en amino; (mono o di)alquilamino C<sub>1-7</sub>; (mono o di)arilamino; azido; 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,2-il-;

- 30 - R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en carboxialquilo C<sub>1-7</sub>; ciano; -COOH; -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -SO<sub>2</sub>R; -SO<sub>2</sub>NHR; -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -SO<sub>2</sub>OR; -PO(XR)<sub>2</sub>; y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde R<sup>b</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

35 en donde R y R<sup>a</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

- 40 - R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; carboxialquilo C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>; ciano; -CONHMe; -COOH; -CONH<sub>2</sub>

- 45 - X se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-acetileno, -acetileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-etileno, -etileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>,

en donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde n es 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

y/o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un estereoisómero del mismo y/o un solvato del mismo.

5 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula general I como se definió anteriormente en el presente documento.

10 La presente invención también se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general I para su uso como se definió anteriormente en el presente documento o una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula general I como se definió anteriormente en el presente documento, para su uso como un medicamento para la prevención o el tratamiento del cáncer en un sujeto.

15 La presente invención también se refiere a un compuesto que tiene la fórmula I, la o Ib, para su uso como un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno proliferativo, que incluye cáncer en un animal, preferiblemente en un mamífero. En una realización, dicho mamífero es un ser humano.

20 La presente invención también se refiere a un compuesto que tiene la fórmula I, la o Ib para su uso como un medicamento para la prevención o el tratamiento de trastornos proliferativos, que incluye cáncer, en un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un ser humano. La presente invención también se refiere al uso de un compuesto que tiene la fórmula I, la o Ib para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno proliferativo tal como cáncer en un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un ser humano.

25 En realizaciones más específicas de la invención, dicho trastorno proliferativo es cáncer. En una realización más particular de la invención, dicho cáncer es un tumor maligno hematológico, tal como leucemia (por ejemplo, leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica/linfoide crónica (CLL), tricoleucemia, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, leucemia megacarioblástica de mieloma múltiple, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia) y linfoma, más específicamente linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt y linfoma folicular, linfomas MALT1, linfomas de Hodgkin, linfoma no Hodgkin de células B y linfoma de zona marginal. En una realización más particular de la invención, dicho cáncer se selecciona del grupo de tumores malignos hematológicos que comprenden leucemia aguda, leucemia crónica, linfoma, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico. En una realización más particular de la invención, dicha leucemia crónica es mieloide o linfoide. En otra realización más particular de la invención, dicho linfoma es linfoma de Hodgkin o no Hodgkin.

40 En otra realización particular de la presente invención, dicho cáncer es un cáncer no hematológico o un cáncer de tumor sólido tal como cáncer de próstata, pulmón, mama, rectal, colon, ganglios linfáticos, vejiga, riñón, pancreático, hígado, ovario, uterino, cerebro, piel, sarcoma, meningioma, glioblastoma, multiforme, piel, estómago, incluyendo todos los tipos de neuroblastoma, carcinoma gástrico, carcinoma de células renales, neuroblastoma, carcinoma gástrico, carcinoma de células renales, cáncer uterino y cáncer muscular. En otra realización más particular de la presente invención, dicho cáncer es cáncer de próstata. En otra realización más particular aún de la presente invención, dicho cáncer es cáncer de hígado.

45 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula I, la o Ib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso como un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno proliferativo tal como cáncer en un animal, mamífero o ser humano. Dicha composición puede comprender además uno o más fármacos biológicamente activos que se seleccionan del grupo que consiste en fármacos antineoplásicos y/o fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores.

50 La presente invención también se refiere a un compuesto que tiene la fórmula I, para su uso en un método de prevención o tratamiento de trastorno proliferativo, que incluye cáncer tal como tumores malignos hematológicos, que incluyen leucemia aguda, leucemia crónica (mieloide o linfoide), linfoma (Hodgkin o no Hodgkin), mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, o cánceres no hematológicos tales como carcinoma de próstata o carcinoma de hígado, en un animal, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula I, opcionalmente en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

60 La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I que comprende las etapas de:

(a) una reacción de Gewald de un compuesto enolizable (aldehído o cetona), azufre y un metileno activo que contiene un grupo ciano;

65 (b) protección del grupo 5-amino como ftalimida y transformaciones adicionales en la posición 2 del tiofeno partiendo de derivados de bromo o 2-bromometilo; introduciendo así la cadena lateral aromática, heterocíclica o lipófila; y

(c) desprotección de la función ftalimida por hidrazina o metilhidrazina para liberar el 5-aminotiofeno.

En particular, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general I: en la que

5  
 - A se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub>; alqueno C<sub>2-7</sub>; alquino C<sub>2-7</sub>; haloalquilo C<sub>1-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>; ariloxilo; arilalquilo; oxiheterocíclico; tioalquilo C<sub>1-7</sub>; tiocicloalquilo C<sub>3-10</sub>; ariltio; arilalquiltio; alquilo sustituido con heterocíclico; alquilo sustituido con heterocíclico; grupos heteroarilo y arilo, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alquino C<sub>2-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxilo C<sub>1-7</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>, ariloxilo, arilalquilo, oxiheterocíclico, alquilo sustituido con heterocíclico, y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido;

15  
 - R<sup>0</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en amino; (mono o di)alquilamino C<sub>1-7</sub>; (mono o di)arilamino; azido; 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,2-il-;

20  
 - R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxi-n-butilo, carboxi-1-metiletilo, carboxi-2-metilpropilo, carboxi-2-metilbutilo, carboxi-n-pentilo, carboxidimetilpropilo, carboxi-n-hexilo, carboxi-2-metilpentilo, carboxi-3-metilpentilo, carboxi-n-heptilo; ciano; -COOH; CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; SO<sub>2</sub>R; SO<sub>2</sub>NHR; SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; SO<sub>2</sub>OR; PO(XR)<sub>2</sub>; y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde R<sup>b</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

25  
 en la que R y R<sup>a</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

- R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; carboxialquilo C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>; ciano; -CONHMe; -COOH; -CONH<sub>2</sub>

30  
 - X se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-acetileno, -acetileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-etileno, -etileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>, en donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde n es 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

35  
 y/o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un estereoisómero del mismo y/o un solvato del mismo;

40  
 con la condición de que dicho compuesto no sea 2-amino-5-(3-benciloxipropil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(4-benciloxibutil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-pentil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-heptil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-metil-4-(n-pentil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-4-metil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(2-feniletíl)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-decil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-nonil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-propil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-heptil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-butiltiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-3-ciano-5-[2-(2',5'-dimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-3-ciano-5-[2-(3',4',5'-trimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-4-metil-5-fenil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-4-metil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(2-naftalen-1-il-etil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(2-naftalen-2-il-etil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(3-fenil-propil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(3-naftalen-1-il-propil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(3-naftalen-2-il-propil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(4-fenilbutil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(5-fenil-pentil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-propil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; ácido 2-amino-5-hexil-4-metil-tiofeno-3-carboxílico; 2-amino-5-butil-tiofeno-3-carboxilato de etilo.

En algunas realizaciones, dicho compuesto tiene la fórmula general (Ia): en la que R<sup>0</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n son como se definen en el presente documento;

55  
 - R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-7</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; halógeno; amino; hidroxilo; y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido.

60  
 En algunas realizaciones, dicho compuesto tiene la fórmula general (Ib): en la que X es como se define en el presente documento; y

- R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-7</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; halógeno; amino; hidroxilo; y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido.

65  
 En algunas realizaciones, A es alquilo C<sub>1-7</sub> o alqueno C<sub>2-7</sub>.

En algunas realizaciones, A es fenilo o tiofeno.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es un grupo carboximetilo o carboxietilo.

En algunas realizaciones, A es un grupo arilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo metoxilo y un grupo metilo.

En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en un -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, un grupo etileno y acetileno.

En algunas realizaciones, n es 2.

En algunas realizaciones, R<sup>0</sup> es amino.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es hidrógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(feniletíl)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(2-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(4-metoxi-2-metilfenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(2-tienil)etil)tiofeno-3-carboxilato; etil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; etil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; etil-2-amino-5-(2-(2-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; 5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato de etil-2-amino-4-etoxicarbonilo; 2-amino-3-ciano-5-(2-(2-metoxifenil)etil)tiofeno; 2-amino-3-ciano-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno; etil-2-amino-5-(2-(2,5-dimetoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; 2-amino-3-ciano-5-(2-(fenil)etil)tiofeno; 2-amino-3-ciano-5-(2-(2,5-dimetoxifenil)etil)tiofeno; etil-2-amino-4-etoxicarbonilo-5-(2-(2,5-dimetoximetoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(2-piridil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(3-piridil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-4-metil-5-(2-(2,5-dimetoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; N-metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxamida; 2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-metilamino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-dimetilamino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)oximetil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)aminometil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(4-metilfenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(3-metilfenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(fenil)metilsulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(fenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-ftalimido-5-(2-(4-metoxifenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato; y metil-2-ftalimido-5-(2-(3-metilfenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(feniletíl)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(2-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(4-metoxi-2-metilfenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(2-tienil)etil)tiofeno-3-carboxilato; etil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; y etil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de 2-amino-5-(3-benciloxipropil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(4-benciloxibutil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-pentil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-heptil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-metil-4-(n-pentil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-4-metiltiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5(7-acetoxi;n-heptil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(2-feniletíl)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-bencil-4-metil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-decil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-nonil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-propil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-feniltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-bencitiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-isopropiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-(terc-butil)tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-heptiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-butiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-N-ciclopropil-5-(metilsulfanilmetil)tiofeno-3-carboxamida; 2-amino-3-ciano-5-[2-(2',5'-dimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-3-ciano-5-[2-(3',4',5'-trimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-4-metil-5-feniltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-4-metil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxamida; 2-amino-5-propil-tiofeno-3-carboxilato de metilo para su uso como un medicamento.

La presente invención también abarca un compuesto como se describe en el presente documento, o un compuesto seleccionado de 2-amino-5-(3-benciloxipropil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(4-benciloxibutil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-pentil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-heptil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-metil-4-(n-pentil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-4-metil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5(7-acetoxi;n-heptil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(2-feniletíl)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-bencil-4-metil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-decil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-nonil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-propil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-feniltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-bencitiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-isopropiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-(terc-butil)tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-heptiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-butiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-N-ciclopropil-5-(metilsulfanilmetil)tiofeno-3-carboxamida; 2-amino-3-ciano-5-[2-(2',5'-dimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-3-ciano-5-[2-(3',4',5'-trimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-4-metil-5-

fenetil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-[2-(3,4-diclorofenilo)etil]-4-metilo-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxamida; 2-amino-5-propil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; para su uso como un medicamento para la prevención o el tratamiento de cáncer en un sujeto.

- 5 En algunas realizaciones, dicho cáncer es un linfoma, cáncer de hígado o cáncer de próstata; preferiblemente dicho linfoma es un linfoma de células T.

En algunas realizaciones, dicho sujeto es un animal o un ser humano.

- 10 La presente invención también abarca una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento o un compuesto seleccionado de 2-amino-5-(3-benciloxipropil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(4-benciloxibutil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-pentil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-heptil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-metil-4-(n-pentil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5(7-acetoxi;n-heptil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(2-feniletíl)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-bencil-4-metil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-decil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-nonil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-propil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-feniltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-bencitiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-isopropiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-(terc-butil)tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-heptiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-butiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-N-ciclopropil-5-(metilsulfanilmetil)tiofeno-3-carboxamida; 2-amino-3-ciano-5-[2-(2',5'-dimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-3-ciano-5-[2-(3',4',5'-trimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-4-metil-5-fenetil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-4-metil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxamida; 2-amino-5-propil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 25 La presente invención también abarca una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de cáncer que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principios activos un compuesto como se da a conocer en el presente documento o un compuesto seleccionado de

- 30 2-amino-5-(3-benciloxipropil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(4-benciloxibutil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-pentil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-heptil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-metil-4-(n-pentil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-4-metil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5(7-acetoxi;n-heptil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(2-feniletíl)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-bencil-4-metil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-decil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-nonil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-propil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-feniltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-bencitiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-isopropiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-(terc-butil)tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-heptiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-butiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-N-ciclopropil-5-(metilsulfanilmetil)tiofeno-3-carboxamida; 2-amino-3-ciano-5-[2-(2',5'-dimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-3-ciano-5-[2-(3',4',5'-trimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-4-metil-5-fenetil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-4-metil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxamida; 2-amino-5-propil-tiofeno-3-carboxilato de metilo.

- 40 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende uno o más fármacos biológicamente activos que se seleccionan del grupo que consiste en fármacos antineoplásicos y/o fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores.

- 45 La presente invención también abarca un compuesto que tiene la fórmula I, para su uso en un método de prevención o tratamiento de cáncer en un animal, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento, o un compuesto seleccionado de 2-amino-5-(3-benciloxipropil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(4-benciloxibutil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-pentil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-heptil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-metil-4-(n-pentil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-4-metil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5(7-acetoxi;n-heptil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(2-feniletíl)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-bencil-4-metiltiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-decil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-nonil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-propil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-feniltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-bencitiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-isopropiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-(terc-butil)tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-heptiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-butiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-N-ciclopropil-5-(metilsulfanilmetil)tiofeno-3-carboxamida; 2-amino-3-ciano-5-[2-(2',5'-dimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-3-ciano-5-[2-(3',4',5'-trimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-4-metil-5-fenetil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-4-metil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxamida; opcionalmente en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 60 La presente invención también abarca una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describió anteriormente en el presente documento y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende además uno o más fármacos biológicamente activos que se seleccionan del grupo que consiste en fármacos antineoplásicos y/o fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores.

La presente invención también abarca un compuesto como se describió anteriormente en el presente documento, o una composición farmacéutica como se describió anteriormente en el presente documento para su uso como un medicamento.

5 La presente invención también abarca un compuesto como se describió anteriormente en el presente documento, o una composición farmacéutica como se describió anteriormente en el presente documento para su uso como un medicamento para la prevención o el tratamiento de cáncer en un sujeto, preferiblemente en el que dicho sujeto es un animal o un ser humano.

10 La presente invención también abarca un compuesto como se describió anteriormente en el presente documento, o una composición farmacéutica como se describió anteriormente en el presente documento para su uso como un medicamento para la prevención o el tratamiento de cáncer en un sujeto, en el que dicho cáncer es un linfoma, cáncer de hígado o cáncer de próstata; preferiblemente un linfoma de células T, preferiblemente en el que dicho sujeto es un animal o un ser humano.

15 Preferiblemente, los compuestos en el presente documento tienen la fórmula general I, la o Ib; en la que

20 - A se selecciona del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; alquilo C<sub>1-7</sub>; alqueno C<sub>2-7</sub>; alquino C<sub>2-7</sub>; haloalquilo C<sub>1-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>; ariloxilo; arilalquioxilo; oxiheterocíclico; tioalquilo C<sub>1-7</sub>; tiocicloalquilo C<sub>3-10</sub>; ariltio; arilalquiltio; alquilo sustituido con heterocíclico; alquioxilo sustituido con heterocíclico, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alquino C<sub>2-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxilo C<sub>1-7</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>, ariloxilo, arilalquioxilo, oxiheterocíclico, alquioxilo sustituido con heterocíclico, y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido;

25 - R<sup>0</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, amino, (mono o di)alquilamino C<sub>1-7</sub>, (mono o di)arilamino; azido; 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,2-il-;

30 - R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxi-*n*-butilo, carboxi-1-metiletilo, carboxi-2-metilpropilo, carboxi-2-metilbutilo, carboxi-*n*-pentilo, carboxidimetilpropilo, carboxi-*n*-hexilo, carboxi-2-metilpentilo, carboxi-3-metilpentilo, carboxi-*n*-heptilo; ciano; -COOH; CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; SO<sub>2</sub>R; SO<sub>2</sub>NHR; SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>OR; PO(XR)<sub>2</sub>; y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde R, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

35 - R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; carboxialquilo C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>; ciano; -CONHMe; -COOH; -CONH<sub>2</sub>

40 - X se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-acetileno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-etileno, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, en donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde n es 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

45 - R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-7</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; halógeno; amino; (mono o di)alquilamino C<sub>1-7</sub>, (mono o di)arilamino; azido; hidroxilo; cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido;

50 y/o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de los mismos y/o un estereoisómero de los mismos y/o un solvato de los mismos. Preferiblemente, A es fenilo o tiofeno. Preferiblemente, R<sup>1</sup> es un grupo carboximetilo o carboxietilo. Preferiblemente, A es un grupo arilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo metoxilo y un grupo metilo. Preferiblemente, X se selecciona del grupo que consiste en un -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, un grupo etileno y acetileno. Preferiblemente, n es 2. Preferiblemente, R<sup>0</sup> es amino. Preferiblemente, R<sup>2</sup> es hidrógeno.

55 La invención también abarca un compuesto que tiene la fórmula I como se define en el presente documento para su uso en un método de prevención o tratamiento de cáncer en un animal, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, opcionalmente en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

60 La invención también es una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de cáncer que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principios activos un compuesto que tiene la fórmula general I, la o Ib; preferiblemente dicha composición farmacéutica comprende además uno o más fármacos biológicamente activos que se seleccionan del grupo que consiste en fármacos antineoplásicos y/o fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores.

65 La presente invención se describirá ahora adicionalmente. En los siguientes pasajes, diferentes aspectos de la

invención se definen con más detalle. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

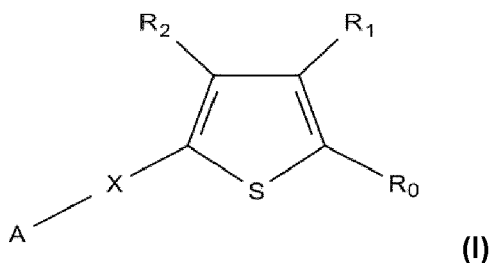
### Breve descripción de las figuras

Figura 1. Actividad citostática de derivados de 2-aminotiofeno contra una variedad de líneas celulares tumorales y no tumorigénicas.

Figura 2. Se sembraron células PC-3M o HeLa en portaobjetos de  $\mu$ -angiogénesis a 50.000 células/cm<sup>2</sup> en DMEM con FBS al 10 %. Después de 24 h, las células se incubaron en HBSS con FBS al 10 % que contenía diferentes concentraciones de compuesto 3 y 2  $\mu$ M del sustrato de caspasa-3 NucView<sup>TM</sup> 488-DEVD. La obtención de imágenes en tiempo real de la actividad de caspasa-3 en el núcleo de células vivas se realizó cada 30 min durante 24 h.

### Descripción detallada de la invención

Un aspecto de esta invención se refiere a los compuestos de la fórmula I:



en la que,

- A se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub>; alquenilo C<sub>2-7</sub>; alquinilo C<sub>2-7</sub>; haloalquilo C<sub>1-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>; ariloxilo; arilalquiloxilo; oxiheterocíclico; tioalquilo C<sub>1-7</sub>; tiocicloalquilo C<sub>3-10</sub>; ariltio; arilalquiltio; alquilo sustituido con heterocíclico; alquiloxilo sustituido con heterocíclico; grupos heteroarilo y arilo, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>, alquinilo C<sub>2-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxilo C<sub>1-7</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>, ariloxilo, arilalquiloxilo, oxiheterocíclico, alquiloxilo sustituido con heterocíclico, y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido; por ejemplo, A se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub>; alquenilo C<sub>2-7</sub>; alquinilo C<sub>2-7</sub>; haloalquilo C<sub>1-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; tioalquilo C<sub>1-7</sub>; tiocicloalquilo C<sub>3-10</sub>; ariltio; arilalquiltio; alquilo sustituido con heterocíclico; alquiloxilo sustituido con heterocíclico; grupos heteroarilo y arilo, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>, alquinilo C<sub>2-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxilo C<sub>1-7</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>, ariloxilo, arilalquiloxilo, oxiheterocíclico, alquiloxilo sustituido con heterocíclico, y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino; por ejemplo, A se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub>; alquenilo C<sub>2-7</sub>; alquinilo C<sub>2-7</sub>; haloalquilo C<sub>1-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; tioalquilo C<sub>1-7</sub>; tiocicloalquilo C<sub>3-10</sub>; ariltio; arilalquiltio; alquilo sustituido con heterocíclico; grupos heteroarilo y arilo, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, nitro, hidroxilo, amino, alcoxilo C<sub>1-7</sub>, y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, amino;

- R<sup>0</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en amino; (mono o di)alquilamino C<sub>1-7</sub>; (mono o di)arilamino; azido; 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,2-il-; preferiblemente R<sup>0</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en amino; (mono o di)alquilamino C<sub>1-4</sub>; (mono o di)arilamino; preferiblemente R<sup>0</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en amino; (mono o di)alquilamino C<sub>1-4</sub>; más preferiblemente R<sup>0</sup> es amino;

- R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxi-n-butilo, carboxi-1-metiletilo, carboxi-2-metilpropilo, carboxi-2-metilbutilo, carboxi-n-pentilo, carboxidimetilpropilo, carboxi-n-hexilo, carboxi-2-metilpentilo, carboxi-3-metilpentilo, carboxi-n-heptilo; ciano; -COOH; CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; SO<sub>2</sub>R; SO<sub>2</sub>NHR; SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; SO<sub>2</sub>OR; PO(XR)<sub>2</sub>; y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde R, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; preferentemente R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxi-n-butilo, carboxi-1-metiletilo, carboxi-2-metilpropilo, carboxi-2-metilbutilo, carboxi-n-pentilo, carboxidimetilpropilo, carboxi-n-hexilo,

carboxi-2-metilpentilo, carboxi-3-metilpentilo, carboxi-n-heptilo; ciano; -COOH; CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; SO<sub>2</sub>R; SO<sub>2</sub>NHR; SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>OR; PO(XR)<sub>2</sub>; y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde R, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-7</sub>; preferentemente R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxi-n-butilo, carboxi-1-metiletilo, carboxi-2-metilpropilo, carboxi-2-metilbutilo, carboxi-n-pentilo, carboxidimetilpropilo, carboxi-n-hexilo, carboxi-2-metilpentilo, carboxi-3-metilpentilo, carboxi-n-heptilo; ciano; -COOH; CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en donde R<sup>b</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-7</sub>; en donde R y R<sup>a</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; preferiblemente R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxi-n-butilo, carboxi-1-metiletilo, carboxi-2-metilpropilo, carboxi-2-metilbutilo, carboxi-n-pentilo, carboxidimetilpropilo, carboxi-n-hexilo, carboxi-2-metilpentilo, carboxi-3-metilpentilo; o ciano; preferiblemente R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxi-n-butilo, carboxi-1-metiletilo, carboxi-2-metilpropilo; o ciano; preferiblemente R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de carboximetilo, carboxietilo; o ciano;

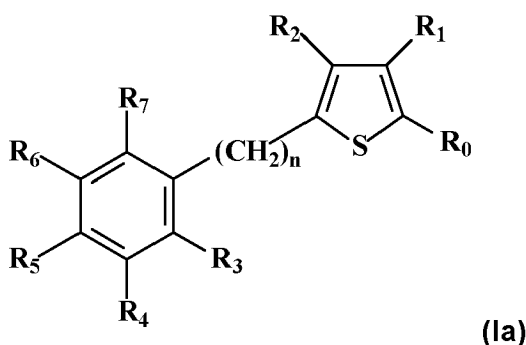
- R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; carboxialquilo C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>; ciano; -CONHMe; -COOH; -CONH<sub>2</sub>; preferiblemente R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; carboxialquilo C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>; COOH; preferiblemente R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; carboxialquilo C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>; preferiblemente R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; carboxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>; preferiblemente R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; carboxialquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>; preferiblemente R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; carboxialquilo C<sub>1-2</sub>, alquilo C<sub>1-2</sub>;

- X se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-acetileno, -acetileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-etileno, -etileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>, en donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde n es 2, 3, 4, 5, 6 o 7; preferiblemente X se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-acetileno, -acetileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-etileno, -etileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, en donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde n es 2, 3, 4, 5, 6 o 7; preferiblemente X se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-acetileno, -acetileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-etileno, -etileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, en donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y en donde n es 2, 3, 4, 5 o 6; preferiblemente en donde m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5, y en donde p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5, y en donde n es 2, 3, 4 o 5;

y/o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de los mismos y/o un estereoisómero de los mismos y/o un solvato de los mismos;

con la condición de que dicho compuesto de fórmula (I) no sea 2-amino-5-(3-benciloxipropil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(4-benciloxibutil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-pentil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-heptil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-metil-4-(n-pentil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-4-metiltiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(2-feniletil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-decil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-nonil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-propil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-heptiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-butiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-3-ciano-5-[2-(2',5'-dimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-3-ciano-5-[2-(3',4',5'-trimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-4-metil-5-feniltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-[2-(3,4-diclorofenilo)etil]-4-metilo-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(2-naftalen-1-il-etil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(2-naftalen-2-il-etil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(3-fenil-propil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(3-naftalen-1-il-propil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(3-naftalen-2-il-propil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(4-fenilbutil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(5-fenil-pentil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-propil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; ácido 2-amino-5-hexil-4-metil-tiofeno-3-carboxílico; 2-amino-5-butil-tiofeno-3-carboxilato de metilo.

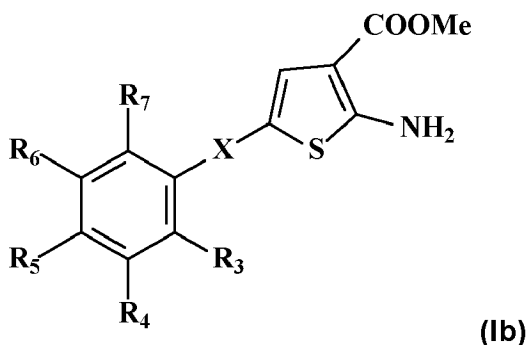
En algunas realizaciones, dicho compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula general (Ia):



en la que R<sup>0</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n son como se definen en el presente documento;

5 - R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-7</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; halógeno; amino; hidroxilo; y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido; preferiblemente R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-7</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; halógeno; amino; hidroxilo; y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino; preferiblemente R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-6</sub>; alcoxilo C<sub>1-6</sub>; halógeno; amino; hidroxilo; y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro o hidroxilo; preferiblemente R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-6</sub>; alcoxilo C<sub>1-6</sub>; halógeno; preferiblemente R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-4</sub>; alcoxilo C<sub>1-4</sub>; y halógeno.

15 En algunas realizaciones, dicho compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula general (Ib):



20 en la que X es como se define en el presente documento; y

25 - R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-7</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; halógeno; amino; hidroxilo; y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido; preferiblemente R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-7</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; halógeno; amino; hidroxilo; y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino; preferiblemente R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-6</sub>; alcoxilo C<sub>1-6</sub>; halógeno; amino; hidroxilo; y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, o hidroxilo; preferiblemente R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-6</sub>; alcoxilo C<sub>1-6</sub>; halógeno; preferiblemente R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-4</sub>; alcoxilo C<sub>1-4</sub>; y halógeno.

35 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, en la que dicho grupo A puede ser cualquier resto lipófilo ya que estos restos son bien conocidos por el experto en la técnica, incluyendo grupos arilheteroarilcicloalquilo opcionalmente sustituidos y similares.

40 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, en la que dicho grupo A es tioalquilo C<sub>1-7</sub>, tiocicloalquilo C<sub>3-10</sub>, ariltio o arilalquiltio. En otra realización, dicho grupo A es tioalquilo C<sub>1-7</sub>. En otra realización, dicho grupo A es tiocicloalquilo C<sub>3-10</sub>. En otra realización, dicho grupo A es ariltio. En otra realización, dicho grupo A es arilalquiltio.

45 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, en la que dicho grupo A es tioalquilo C<sub>1-7</sub>, tiocicloalquilo C<sub>3-10</sub>, ariltio o arilalquiltio. En otra realización, dicho grupo A es tioalquilo C<sub>1-7</sub>. En otra realización, dicho grupo A es tiocicloalquilo C<sub>3-10</sub>. En otra realización, dicho grupo A es ariltio. En otra realización, dicho grupo A es arilalquiltio.

50 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, en la que dicho grupo A es fenilo, tiofeno, ciclohexilo o ciclohexenilo. Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, en la que dicho grupo A es fenilo, naftilo, bifenililo, tiofeno, ciclohexilo o ciclohexenilo. En otra realización, dicho grupo A es fenilo. En otra realización, dicho grupo A es ciclohexenilo. En otra realización, dicho grupo A es ciclohexilo. En otra realización, dicho grupo A es un tiofeno. En otra realización, dicho grupo A es un grupo arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo metoxilo y un grupo metilo. En otra realización, dicho grupo A es un grupo arilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo metoxilo y un grupo metilo; y en una realización adicional más específica dicho sustituyente es un grupo

metoxilo; y en una realización aún más específica, dicho grupo metoxilo está en la posición R<sup>5</sup> o R<sup>3</sup> de dicho anillo de arilo o fenilo. En otra realización, dichos 1 o 2 sustituyentes están en la posición R<sup>5</sup> y/o R<sup>3</sup> de dicho anillo de arilo o fenilo.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de esta invención, incluyendo los compuestos de la fórmula I y la, en la que R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxi-n-butilo, carboxi-1-metiletilo, carboxi-2-metilpropilo, carboxi-2-metilbutilo, carboxi-n-pentilo, carboxidimetilpropilo, carboxi-n-hexilo, carboxi-2-metilpentilo, carboxi-3-metilpentilo, carboxi-n-heptilo; ciano; -COOH; CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; SO<sub>2</sub>R; SO<sub>2</sub>NHR; SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>OR; PO(XR)<sub>2</sub>, grupos heteroarilo y arilo; y grupos  
10 cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde R, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y arilo.

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de esta invención, incluyendo los compuestos de la fórmula I y la, en la que dicho R<sup>1</sup> es carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxi-n-butilo, carboxi-1-metiletilo, carboxi-2-metilpropilo, carboxi-2-metilbutilo, carboxi-n-pentilo, carboxidimetilpropilo, carboxi-n-hexilo, carboxi-2-metilpentilo, carboxi-3-metilpentilo, carboxi-n-heptilo. Una realización más específica de la presente invención se refiere a los compuestos de esta invención, incluyendo los compuestos de la fórmula I y la, en la que dicho R<sup>1</sup> es un grupo carboximetilo o uno carboxi-etilo. En otra realización, dicho R<sup>1</sup> es un grupo carboximetilo. En otra  
15 realización, dicho R<sup>1</sup> es un grupo carboxietilo.

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de esta invención, incluyendo los compuestos de la fórmula I y la, en la que dicho R<sup>0</sup> se selecciona del grupo que consiste en amino; (mono o di)alquilamino C<sub>1-7</sub>, incluyendo -NHCH<sub>3</sub> y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; (mono o di)arilamino y 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,2-il-. En una realización más específica, dicho R<sup>0</sup> es amino.  
20

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de esta invención, incluyendo los compuestos de la fórmula I y la, en la que dicho R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carboxietilo y metilo. En una realización más específica, dicho R<sup>2</sup> es hidrógeno.  
25

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de esta invención, incluyendo los compuestos de la fórmula I y la, en la que dicho R<sup>1</sup> es un grupo carboximetilo o uno carboxi-etilo, y en la que dicho R<sup>0</sup> es amino. Una realización más específica de la presente invención se refiere a los compuestos de esta invención, incluyendo los compuestos de la fórmula I y la, en la que dicho R<sup>1</sup> es un grupo carboximetilo o uno carboxi-etilo, y en la que dicho R<sup>0</sup> es amino, y en la que dicho R<sup>2</sup> es hidrógeno.  
30

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de esta invención, incluyendo los compuestos de la fórmula I, la y lb, en la que dichos R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-7</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; halógeno; amino; (mono o di)alquilamino C<sub>1-7</sub>, (mono o di)arilamino; azido; hidroxilo; cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; grupos heteroarilo y arilo, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alquinilo C<sub>2-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxilo C<sub>1-7</sub>, y en donde dicho alquilo está  
35 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido.

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de esta invención, incluyendo los compuestos de la fórmula la, en la que n es 2, 3, 4, 5, 6 o 7. En una realización más específica, dicha n es 2 o 3. En una realización aún más específica, dicha n es 2.  
40

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de esta invención, incluyendo los compuestos de la fórmula I y lb, en la que X es un espaciador o un enlazador que consiste en 1, 2 o 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. En una realización más específica, dicho X es un espaciador o un enlazador que consiste en 1, 2 o 3 átomos de carbono. En una realización aún más específica, dicho X es un espaciador o un enlazador que consiste en 2 átomos de carbono. En otra realización específica, dicho X se selecciona del grupo que consiste en -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, acetileno, etileno, -SCH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-.  
45

La presente descripción también da a conocer un compuesto que tiene la fórmula general I, la o lb: en la que

- A se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-10</sub>; alqueno C<sub>2-7</sub>; alquinilo C<sub>2-7</sub>; haloalquilo C<sub>1-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>; ariloxilo; arilalquioxilo; oxiheterocíclico; tioalquilo C<sub>1-7</sub>; tiocicloalquilo C<sub>3-10</sub>; ariltio; arilalquiltio; alquilo sustituido con heterocíclico; alquioxilo sustituido con heterocíclico; grupos heteroarilo y arilo, y en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que  
50 consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido;

- en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alquinilo C<sub>2-7</sub>, carboxilo, alquiloicarbonilo C<sub>1-7</sub>; haloalquilo C<sub>1-7</sub>, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxilo C<sub>1-7</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>, ariloxilo,  
55

arilalquiloxilo, oxiheterocíclico, alquiloxilo sustituido con heterocíclico, y en donde dicho alquilo C<sub>1-7</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido;

5 - R<sup>0</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en amino; (mono o di)alquilamino C<sub>1-7</sub>; (mono o di)arilamino; azido; 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,2-il-;

10 - R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en carboxialquilo C<sub>1-7</sub>; ciano; -COOH; CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; SO<sub>2</sub>R; SO<sub>2</sub>NHR; SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>OR; PO(XR)<sub>2</sub>; y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde R, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

- R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; carboxialquilo C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>; ciano; -CONHMe; -COOH; -CONH<sub>2</sub>

15 - X se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>n</sub>, -(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>m</sub>-acetileno, -acetileno-(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>m</sub>-etileno, -etileno-(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>m</sub>-, -S(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>m</sub>S-, -O(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>m</sub>-, -(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>m</sub>O-, -NH(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>m</sub>-(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>m</sub>NH-, -(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>m</sub>S(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>p</sub>-, -(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>m</sub>O(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>p</sub>, en donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde n es 2, 3, 4, 5, 6 o 7; en donde cada R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>; preferiblemente X se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-acetileno, -acetileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-etileno, -etileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>, en donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde n es 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

20 - R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-7</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; halógeno; amino; (mono o di) alquilamino C<sub>1-7</sub>, (mono o di)arilamino; azido; hidroxilo; cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido;

30 y/o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un estereoisómero del mismo y/o un solvato del mismo;

35 con la condición de que dicho compuesto no sea 2-amino-5-(3-benciloxipropil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(4-benciloxibutil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-pentil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-heptil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-metil-4-(n-pentil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-4-metiltiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5(7-acetoxi;n-heptil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(2-feniletíl)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-bencil-4-metiltiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-decil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-nonil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-propil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-feniltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-bencitiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-isopropiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-(terc-butil)tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-heptiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-butiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-3-ciano-5-[2-(2',5'-dimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-3-ciano-5-[2-(3',4',5'-trimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-4-metil-5-fenetil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-4-metiltiofeno-3-carbonitrilo.

45 En algunas realizaciones, A es alquilo C<sub>1-7</sub> o alqueno C<sub>2-7</sub>. En algunas realizaciones, A es fenilo o tiofeno. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxi-n-butilo, carboxi-1-metiletilo, carboxi-2-metilpropilo, carboxi-2-metilbutilo, carboxi-n-pentilo, carboxidimetilpropilo, carboxi-n-hexilo, carboxi-2-metilpentilo, carboxi-3-metilpentilo, carboxi-n-heptilo, preferiblemente un grupo carboximetilo o carboxietilo. En algunas realizaciones, A es un grupo arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo C<sub>1-6</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones, A es un grupo arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo metoxilo y un grupo metilo. En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, un etileno y un acetileno. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, R<sup>0</sup> es amino. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es hidrógeno.

55 La presente invención también abarca un compuesto de fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en: metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(feniletíl)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(2-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(4-metoxi-2-metilfenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(2-tienil)etil)tiofeno-3-carboxilato; etil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; etil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; etil-2-amino-5-(2-(2-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; 5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato de etil-2-amino-4-etoxicarbonilo; 2-amino-3-ciano-5-(2-(2-metoxifenil)etil)tiofeno; 2-amino-3-ciano-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno; etil-2-amino-5-(2-(2,5-dimetoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; 2-amino-3-ciano-5-(2-(fenil)etil)tiofeno; 2-amino-3-ciano-5-(2-(2,5-dimetoxifenil)etil)tiofeno; etil-2-amino-4-etoxicarbonil-5-(2-(2,5-dimetoximetoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(2-piridil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(3-piridil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-4-metil-5-(2-(2,5-dimetoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; N-metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxamida; 2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; 65 metil-2-metilamino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-dimetilamino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)sulfanilmetil)tiofeno-

3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)oximetil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)aminometil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(4-metilfenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(3-metilfenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(fenil)metilsulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(fenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-ftalimido-5-(2-(4-metoxifenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato; y metil-2-ftalimido-5-(2-(3-metilfenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato; 2-amino-5-(3-cloropropil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-butil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-pentil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-hexil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-heptil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-octil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(1,5-dimetilhex-4-enil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-non-8-enil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-octil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-nonil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-decil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-dodecil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-tridecil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-tetradecil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-pentadecil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-hexadecil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(butiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(pentiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(isopentiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(hexiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(heptiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(octiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(ciclopentiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(ciclohexiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(feniltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(p-toliltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(otoliltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(m-toliltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-[(2-aminofenil)tiometil]tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-[(4-metoxifenil)tiometil]tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-[(2-metoxifenil)tiometil]tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-[(2-metoxicarbonilfenil)tiometil]tiofeno-3-carboxilato de metilo; ácido 3-((5-amino-4-(metoxicarbonil)tiofeno-2-il)metiltio)benzoico; 2-amino-5-[(4-fluorofenil)tiometil]tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-[(4-clorofenil)tiometil]tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-[(4-nitrofenil)tiometil]tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-[(4-etilfenil)tiometil]tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-[(4-isopropilfenil)tiometil]tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-[(4-metoxifenil)metiltiometil]tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-[(fenil)metiltiometil]tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(feneltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-[(bifenil-4-il)tiometil]tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(2-naftiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(4-piridiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(2-tienilmetiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(2-furilmetilmetiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-(3-ciclohexiltiopropil)tiofeno-3-carboxilato de metilo; 2-amino-5-[3-(4-metoxifenil)tiopropil]tiofeno-3-carboxilato de metilo.

La presente invención también se refiere a los compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos de la fórmula I, Ia, y Ib, para su uso como un medicamento.

Un aspecto de esta invención se refiere a los compuestos de esta invención y su uso como un medicamento para el tratamiento del cáncer, incluyendo linfoma, hepatoma y cáncer de próstata.

En determinadas realizaciones de esta invención, los compuestos de esta invención se usan como un medicamento para el tratamiento o la prevención de linfomas. En determinadas realizaciones más específicas de la presente invención, dicho linfoma es un linfoma de células T.

En determinadas realizaciones de esta invención, los compuestos de esta invención se usan como medicamento para el tratamiento o la prevención de hepatomas o cáncer de hígado.

Un aspecto de la divulgación se refiere al tratamiento o la prevención de enfermedad de la próstata. En algunas realizaciones, los compuestos de esta invención se usan como un medicamento para el tratamiento o la prevención de crecimientos prostáticos anómalos en un sujeto. Los crecimientos pueden ser benignos, tal como hiperplasia prostática benigna, o pueden estar asociados con cáncer de próstata, por ejemplo, como un estadio temprano o precursor del cáncer de próstata. Una afección a modo de ejemplo asociada con el desarrollo del cáncer de próstata es la neoplasia intraepitelial prostática.

En determinadas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) se usan como un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer de próstata. En determinadas realizaciones, el cáncer de próstata es una forma metastásica y/o agresiva de cáncer de próstata. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es adenocarcinoma. El adenocarcinoma es la forma más común de cáncer de próstata, y se caracteriza normalmente por su origen en la zona periférica (zona glandular principal) de la próstata, y su desarrollo a partir de células epiteliales. En realizaciones adicionales, el cáncer de próstata es un carcinoma de células basales, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células escamosas, sarcoma, carcinoma de células transicionales, o cualquier combinación de estos. Además, el cáncer de próstata puede haberse desarrollado a partir de tumores primarios que surgen en otras ubicaciones tales como la vejiga o la uretra, y diseminarse a la próstata.

En algunas realizaciones, el cáncer de próstata está en estadio T1 o T2, según el sistema de tumor/ganglios/metástasis de cuatro estadios (TNM). En determinadas realizaciones, el cáncer de próstata puede haberse diseminado fuera de la próstata, y puede ser un cáncer en estadio T3 o T4. Por ejemplo, un cáncer de próstata puede haberse diseminado a los ganglios linfáticos, vejiga, uretra, recto, huesos, u otros órganos. En algunas realizaciones, los medicamentos descritos en el presente documento pueden prevenir y/o ralentizar la progresión de un cáncer de próstata al siguiente

estadio.

En algunas realizaciones, el cáncer de próstata ha adoptado una forma que no responde al tratamiento y/o se ha vuelto refractario. A menudo, el cáncer de próstata se trata administrando compuestos que alteran las rutas de señalización de andrógenos esenciales para el crecimiento y la supervivencia de las células de cáncer de próstata. Por ejemplo, se administran antagonistas del receptor de andrógenos (AR), también denominados antiandrógenos, con el fin de bloquear la unión de testosterona (T) y dihidrotestosterona (DHT) al AR en células de cáncer de próstata. Inicialmente, el tratamiento con antagonistas de AR puede resultar exitoso en la reducción del crecimiento de células de cáncer de próstata. Sin embargo, el cáncer de próstata puede volverse refractario, y reanudar el crecimiento a pesar del tratamiento. Cuando esto ocurre, el cáncer de próstata se conoce como cáncer de próstata resistente a la castración. Esta forma de cáncer de próstata también se ha denominado previamente "cáncer de próstata refractario a hormonas" y "cáncer de próstata independiente de andrógenos". El cáncer de próstata resistente a la castración puede surgir en cualquier momento tras el inicio del tratamiento del cáncer de próstata. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata resistente a la castración surge en el plazo de al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 meses de tratamiento, o puede surgir en el plazo de 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 meses, o en el plazo de 2, 3, 4, o 5 años de tratamiento.

Por lo tanto, en determinadas realizaciones, los compuestos de la fórmula I y/o la fórmula Ia y/o la Ib se usan como un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer de próstata resistente a la castración. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata resistente a la castración se trató previamente con al menos un antagonista de AR, por ejemplo, al menos un antagonista de AR esteroideo y/o al menos un antagonista de AR no esteroideo. Los antagonistas de AR no esteroideos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, bicalutamida (Bic), hidroxiflutamida (HOFl), nilutamida, MDV3100, o su variante RD-162, y ARN-509. En consecuencia, el cáncer de próstata puede no responder ya a las dosificaciones de un antagonista de AR tal como Bic, HOFl, nilutamida, MDV3100, RD-162 y/o ARN-509 que habían sido terapéuticamente eficaces en el pasado.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, que incluye un compuesto de la fórmula I, Ia o Ib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso como un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno proliferativo tal como cáncer en un animal, mamífero o ser humano. Dicha composición puede comprender además uno o más fármacos biológicamente activos que se seleccionan del grupo que consiste en fármacos antineoplásicos y/o fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores.

La presente invención también se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (I), para su uso en un método de prevención o tratamiento de un trastorno proliferativo, que incluye cáncer tal como tumores malignos hematológicos, que incluyen leucemia aguda, leucemia crónica (mieloide o linfoide), linfoma (Hodgkin o no Hodgkin), mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, o cánceres no hematológicos tales como carcinoma de próstata o carcinoma de hígado, en un animal, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, que incluye un compuesto de la fórmula I, Ia o Ib, opcionalmente en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también abarca procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula I. En una determinada realización de la presente invención, dicho procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I comprende las etapas de:

- (a) una reacción de Gewald de un compuesto enolizable (aldehído o cetona), azufre y un metileno activo que contiene un grupo ciano
- (b) protección del grupo 5-amino como ftalimida y transformaciones adicionales en la posición 2 del tiofeno partiendo de derivados de bromo o 2-bromometilo; introduciendo así la cadena lateral aromática, heterocíclica o lipófila y
- (c) desprotección de la función de ftalimida por hidrazina o metilhidrazina para liberar el 5-aminotiofeno.

## Definiciones

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados deben interpretarse según las siguientes definiciones, a menos que el contexto indique lo contrario.

Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "alquilo C<sub>1-7</sub>" significa radicales monovalentes de hidrocarburo acíclicos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen desde 1 hasta 7 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, 1-metiletilo (isopropilo), 2-metilpropilo (isobutilo), 1,1-dimetiletilo (terc-butilo), 2-metilbutilo, n-pentilo, dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, n-heptilo y similares. Cuando se usa un subíndice en el presente documento después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo nombrado. Por lo tanto, por ejemplo, grupos alquilo C<sub>1-6</sub> incluyen todos los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y, por lo tanto, incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2-metil-

etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo *n*-butilo, *i*-butilo y *t*-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros.

Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "alquileo C<sub>1-7</sub>" significa el radical hidrocarburo divalente correspondiente al alquilo C<sub>1-7</sub> definido anteriormente, tal como metileno, bis(metileno), tris(metileno), tetrametileno, hexametileno y similares.

Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo C<sub>3-10</sub>" significa un radical monovalente de hidrocarburo saturado mono o policíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares, o un radical monovalente de hidrocarburo saturado policíclico C<sub>7-10</sub> que tiene desde 7 hasta 10 átomos de carbono tal como, por ejemplo, norbornilo, fenquilo, trimetiltricicloheptilo o adamantilo.

Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "arilo" designa cualquier radical hidrocarburo mono o policíclico aromático monovalente que tiene desde 6 hasta 30 átomos de carbono tal como, pero sin limitación, fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, fluoranteno, criseno, pireno, bifenilo, terfenilo, picenilo, indenilo, bifenilo, indaceno, benzociclobutenilo, benzociclooctenilo y similares, incluyendo radicales benzo-C<sub>4</sub>-β-cicloalquilo condensados (siendo estos últimos como se ha definido anteriormente) tales como, por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo y similares, estando todos los dichos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, amino, trifluorometilo, hidroxilo, sulfhidrilo y nitro, tales como, por ejemplo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cianofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo y similares.

Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente (que incluye la combinación de sustituyentes en ciertas posiciones de los compuestos de la fórmula I, Ia, Ib, o grupo A), y a menos que se indique lo contrario, el término "heterocíclico" significa un radical hidrocarburo monovalente saturado o monoinsaturado o poliinsaturado mono o policíclico que tiene desde 2 hasta 15 átomos de carbono e incluyendo uno o más heteroátomos en uno o más anillos heterocíclicos, teniendo cada uno de dichos anillos desde 3 hasta 10 átomos (y opcionalmente incluyendo además uno o más heteroátomos unidos a uno o más átomos de carbono de dicho anillo, por ejemplo, en forma de un grupo carbonilo o tiocarbonilo o selenocarbonilo, y/o a uno o más heteroátomos de dicho anillo, por ejemplo, en forma de un grupo sulfona, sulfóxido, N-óxido, fosfato, fosfonato u óxido de selenio), seleccionándose opcionalmente cada uno de dichos heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, azufre, selenio y fósforo, incluyendo también radicales en los que un anillo heterocíclico está condensado con uno o más anillos hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, en forma de radicales heterocíclicos benzo-condensados, dibenzo-condensados y nafto-condensados; dentro de esta definición se incluyen radicales heterocíclicos tales como, pero sin limitarse a, diazepinilo, oxadiazinilo, tiadiazinilo, ditiazinilo, triazolono, diazepinono, triazepinilo, triazepinono, tetrazepinono, benzoquinolinilo, benzotiazinilo, benzotiazinono, benzotiazinono, benzoxa-tiinilo, benzodioxinilo, benzoditiinilo, benzoxazepinilo, benzotiazepinilo, benzodiazepina, benzodioxepinilo, benzoditiepino, benzotiazocinilo, benzodiazocinilo, benzoxatiocinilo, benzodioxocinilo, benzotrioxepinilo, benzoxatiazepinilo, benzoxadiazepinilo, benzotiazepinilo, benzotiazepinilo, benzoxatiepino, benzotiazinono, benzoxazolinono, azetidino, azaspirodecilo, ditiaspirodecilo, selenazinilo, selenazolilo, selenofenilo, hipoxantino, azahipoxantino, biperazino, biperidinilo, oxazolidinilo, diselenopirimidinilo, benzodioxocinilo, benzopireno, benzopirano, benzofenazino, benzoquinolinizino, dibenzo-carbazolo, dibenzoacridinilo, dibenzofenazino, dibenzotiepino, dibenzoxepinilo, dibenzopirano, dibenzoquinolinilo, dibenzotiazepinilo, dibenzotiazepinilo, dibenzotiazepinilo, tetraazaadamantilo, tiatetraazaadamantilo, oxauracilo, oxacino, dibenzotiofenilo, dibenzofuranilo, oxazolino, oxazolono, azaindolo, azolonilo, tiazolino, tiazolonilo, tiazolidino, tiazano, pirimidono, tiopirimidono, tiamorfolinilo, azlactono, naftindazolilo, naftindolilo, naftotiazolo, naftotioxolilo, naftoxindolilo, nafto-triazolo, naftopirano, oxabicycloheptilo, azabencimidazolilo, azacycloheptilo, azacyclooctilo, azacyclonono, azabicyclonono, tetrahidrofuro, tetrahidropirano, tetrahidro-pirano, tetrahidroquinoleinilo, tetrahidrotieno y dióxido del mismo, dióxido de dihidrotieno, dioxidilo, dioxino, dioxeno, dioxazino, tioxano, tioxolilo, tiourazolo, tiotriazolilo, tiopirano, tiopirano, cumarino, quinoleinilo, oxiquinoleinilo, quinuclidino, xantino, dihidropirano, benzodihidrofuro, benzotiopirano, benzotiopirano, benzotiazepinilo, benzoxazino, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxano, benzotiadiazolilo, benzotiazepinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, fenotioxino, fenotiazolilo, fenotieno (benzotiofuranilo), fenopirano, fenoxazolilo, piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, pirazino, pirimidino, piridazino, triazino, tetrazino, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, furilo, dihidrofuro, furoilo, hidantoinilo, dioxolano, dioxolilo, ditiano, ditieno, ditieno, tienilo, indolilo, indazolilo, benzofuro, quinolilo, quinazolinilo, quinoxalino, carbazolilo, fenoxazino, fenotiazino, xantenilo, purinilo, benzotieno, naftotieno, tiantreno, pirano, pirono, benzopirano, isobenzofuranilo, cromo, fenoxatino, indolizino, quinolizino, isoquinolilo, ftalazino, naftiridinilo, cinnolinilo, pteridinilo, carbolinilo, acridino, perimidino, fenantrolino, fenazino, fenotiazino, imidazolino, imidazolidino, bencimidazolilo, pirazolino, pirazolidino, pirrolino, pirrolidino, piperazino, uridino, timidino, citidino, azirino, aziridinilo, diazirino, diaziridinilo, oxirano, oxaziridinilo, dioxirano, tiorano, azetilo, dihidroazetilo, azetidino, oxetilo, oxetano, oxetanono, homopiperazino, homopiperidino, tietilo, tietano, diazabicyclooctilo, diazetilo, diaziridinono, diaziridinono, cromo, cromano, tiocromo, tiocromano, tiocrono, benzofurano, bencisotiazolilo, benzocarbazolilo, benzocromono, bencisoaloxazino, benzocumarino, tiocumarino, feno-metoxazino, fenoparoxazino, fentriazino, tiodiacino, tiodiazolilo, indoxilo, tioindoxilo, benzodiazino (por ejemplo ftalazino), ftalidilo, ftalimidino, ftalazono, aloxazino, dibenzopirano (es decir, xantonilo), xantono, isatilo, isopirazolilo, isopirazolonilo, urazolilo, urazino,

5 uretinilo, uretidinilo, succinilo, succinimido, bencilsulfínilo, bencilsulfanilo y similares, incluyendo todas las formas isoméricas posibles de los mismos, en los que cada átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar además sustituido independientemente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C<sub>1-7</sub> (que opcionalmente contiene una o más funciones o radicales seleccionados del grupo que consiste en carbonilo (oxo), alcohol (hidroxilo), éter (alcoxilo), acetal, amino, imino, oximino, alquiloximino, aminoácido, ciano, éster o amida de ácido carboxílico, nitro, tioalquilo C<sub>1-7</sub>, tiocicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alquilamino C<sub>1-7</sub>, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxilalquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido con heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido con heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo, sulfonamido y halógeno), alquenilo C<sub>3-7</sub>, alquinilo C<sub>2-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilacilo, arilacilo, hidroxilo, amino, alquilamino C<sub>1-7</sub>, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxilalquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido con heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido con heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfhidrilo, alcoxilo C<sub>1-7</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>, ariloxilo, arilalquioxilo, oxiheterocíclico, alquiloxilo sustituido con heterocíclico, tioalquilo C<sub>1-7</sub>, tiocicloalquilo C<sub>3-10</sub>, tioarilo, tioheterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido con heterocíclico, formilo, hidroxilamino, ciano, ácido carboxílico o ésteres o tioésteres o amidas del mismo, ácido tricarbóxico o ésteres o tioésteres o amidas del mismo; dependiendo del número de insaturaciones en el anillo de 3 a 10 átomos, los radicales heterocíclicos pueden subdividirse en radicales heteroaromáticos (o "heteroarilo") y radicales heterocíclicos no aromáticos; cuando un heteroátomo de dicho radical heterocíclico no aromático es nitrógeno, este último puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo, arilalquilo y alquilarilo.

25 Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, los términos "alcoxilo C<sub>1-7</sub>", "cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>", "ariloxilo", "arilalquioxilo", "oxiheterocíclico", "tioalquilo C<sub>1-7</sub>", "tiocicloalquilo C<sub>3-10</sub>", "ariltio", "arilalquiltio" y "tioheterocíclico" se refieren a sustituyentes en los que un átomo de carbono de un alquilo C<sub>1-7</sub>, respectivamente un cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo, arilalquilo o radical heterocíclico (cada uno de ellos tal como se define en el presente documento), está unido a un átomo de oxígeno o un átomo de azufre divalente a través de un enlace sencillo tal como, pero sin limitarse a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, isopropoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, isopentoxilo, ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, tiometilo, tioetilo, tiopropilo, tiobutilo, tiopentilo, tiociclopropilo, tiociclobutilo, tiociclopentilo, tiofenilo, feniloxilo, benciloxilo, mercaptobencilo, cresoxilo, y similares.

35 Como se usa en el presente documento con respecto a un átomo sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "halógeno" o "halo" significa cualquier átomo seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

40 Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "haloalquilo C<sub>1-7</sub>" significa un radical alquilo C<sub>1-7</sub> (tal como se definió anteriormente) en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente por uno o más halógenos (preferiblemente flúor, cloro o bromo), tal como, pero sin limitarse a, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, octafluoropentilo, dodecafluoroheptilo, diclorometilo y similares.

45 Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, los términos "alquenilo C<sub>2-7</sub>" designan un radical monovalente de hidrocarburo acíclico lineal y ramificado que tiene una o más insaturaciones etilénicas y que tiene desde 2 hasta 7 átomos de carbono tal como, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-hexenilo, 2-hexenilo, 2-heptenilo, 1,3-butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, heptatrienilo y similares, incluyendo todos los isómeros posibles de los mismos.

50 Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "alquinilo C<sub>2-7</sub>" define radicales de hidrocarburo de cadena lineal y ramificada que contienen uno o más triples enlaces y opcionalmente al menos un doble enlace y que tienen desde 2 hasta 7 átomos de carbono tales como, por ejemplo, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 1-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, 3-hexinilo, 2-hexinilo, 1-penten-4-inilo, 3-penten-1-inilo, 1,3-hexadien-1-inilo y similares.

55 Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, los términos "arilalquilo", "arilalquenilo" y "alquilo sustituido con heterocíclico" se refieren a un radical monovalente hidrocarburo alifático saturado o etilénicamente insaturado (preferiblemente un radical alquilo C<sub>1-7</sub> o alquenilo C<sub>2-7</sub> tal como se definió anteriormente) sobre el que ya está unido un radical arilo o heterocíclico (tal como se definió anteriormente) a través de un átomo de carbono, y en el que dicho radical alifático y/o dicho radical arilo o heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, amino, hidroxilo, sulfhidrilo, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxilo C<sub>1-7</sub>, trifluorometilo y nitro, tales como, pero sin limitarse a, bencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-fluorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 2,6-diclorobencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 4-ter-butilbencilo, fenilpropilo, 1-naftilmetilo, feniletilo, 1-amino-2-feniletilo, 1-amino-2-[4-hidroxi-fenil]etilo, 1-amino-2-[indol-2-il]etilo, estirilo, piridilmetilo (incluyendo todos los isómeros del mismo), piridiletilo, 2-(2-piridilo)isopropilo, oxazolilbutilo, 2-tienilmetilo, pirroliletilo, morfoliniletilo, imidazol-1-il-etilo, benzodioxolilmetilo y 2-furilmetilo.

Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "carboxialquilo C<sub>1-7</sub>" se refiere a un grupo de fórmula -C(=O)-O-R<sup>d</sup>, en el que R<sup>d</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub> tal como se definió anteriormente. Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "carboximetilo" se refiere a -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>. Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "carboxietilo" se refiere a -C(=O)-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>.

Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "etileno" se refiere al grupo -CH=CH-.

Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-etileno" se refiere al grupo de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH=CH-, en el que m tiene el mismo significado que el definido en el presente documento.

Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "-etileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>" se refiere al grupo de fórmula -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, en el que m tiene el mismo significado que el definido en el presente documento.

Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "acetileno" se refiere al grupo -C≡C-.

Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-acetileno" se refiere al grupo de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C≡C-, en el que m tiene el mismo significado que el definido en el presente documento.

Como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, el término "-acetileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>" se refiere al grupo de fórmula -C≡C-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, en el que m tiene el mismo significado que el definido en el presente documento.

El "linfoma" es un cáncer de los linfocitos. Normalmente, el linfoma está presente como un tumor sólido de células linfoides. Las células malignas a menudo se originan en ganglios linfáticos, presentándose como un agrandamiento del ganglio (un tumor). También puede afectar a otros órganos, en cuyo caso se denomina linfoma extraganglionar. Los sitios extraganglionares incluyen la piel, cerebro, intestinos y hueso. Los linfomas están estrechamente relacionados con las leucemias linfoides, que también están contemplados por los cánceres que van a prevenirse o tratarse por las composiciones farmacéuticas de esta invención y estas leucemias linfoides también se originan en linfocitos, pero normalmente implican solo a la sangre circulante y la médula ósea y habitualmente no forman tumores estáticos. Hay muchos tipos de linfomas y, a su vez, los linfomas son una parte del amplio grupo de enfermedades denominadas neoplasias hematológicas. Los linfomas pueden dividirse en cuatro grupos amplios: neoplasias de células B maduras, neoplasias de células T maduras y de células citolíticas naturales, linfoma de Hodgkin y trastornos linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencia. Los linfomas incluyen, pero no se limitan a, linfomas de células T y linfomas de células B.

El "linfoma de células T" es una enfermedad en la que células en el sistema linfoide denominadas células T (o linfocitos T) se vuelven malignas. Puede estar asociada con virus de Epstein Barr y virus de la leucemia de células T humanas-1. La enfermedad proliferativa de células T puede ser linfoma periférico de células T, linfoma linfoblástico (células T precursoras), linfoma cutáneo de células T, linfoma de células T citolíticas naturales extraganglionar, leucemia/linfoma de células T adultas, leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL), leucemia linfoblástica crónica de células T (T-CLL), linfoma anaplásico de células grandes, linfoma angioinmunoblástico de células T, linfoma de células T de tipo enteropatía, linfoma hepatoesplénico de células T, micosis fungoide o linfoma cutáneo de células T (CTCL), síndrome de Sezary (la fase leucémica de CTCL) o linfoma subcutáneo de células T de tipo paniculitis.

El "hepatoma" o el "cáncer de hígado" pueden aparecer en muchas formas, aunque muchos cánceres encontrados en el hígado son metástasis de otros tumores, frecuentemente del tracto GI (como cáncer de colon, tumores carcinoides principalmente del apéndice, etc.), pero también de cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer de próstata, etc. Los cánceres de hígado incluyen, pero no se limitan a, los siguientes ejemplos. El carcinoma hepatocelular (HCC, también denominado hepatoma maligno) es el tipo más común de cáncer de hígado. La mayoría de los casos de HCC son secundarios a o bien una infección por hepatitis viral (hepatitis B o C) o bien cirrosis. Este tumor también tiene un tipo variante que consiste en componentes de HCC y colangiocarcinoma. Los cánceres que surgen de células de los vasos sanguíneos en el hígado se conocen como hemangioendotelomas. Así como tumores mixtos, las formas más raras de cáncer de hígado incluyen: tejido mesenquimatoso; sarcoma; hepatoblastoma (un tumor maligno raro, que se desarrolla principalmente en niños); colangiocarcinoma (cánceres del conducto biliar); angiosarcoma y hemangiosarcoma; y linfoma de hígado.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados

para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, geles, aglutinantes, excipientes, agentes de disgregación, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, y/o materiales y combinaciones de los mismos, que conocería un experto en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en la composición terapéutica o farmacéutica.

Como se usa en el presente documento, "que trata" o "tratar" incluye (i) prevenir que se produzca una afección patológica (por ejemplo, profilaxis); (ii) inhibir la afección patológica o detener su desarrollo; (iii) aliviar la afección patológica; y/o disminuir los síntomas asociados con la afección patológica.

## Ejemplos

### Ejemplo 1. Procedimientos experimentales

**Compuestos radioquímicos.** Los precursores radiomarcados [<sup>3</sup>H-metil]dThd (49 Ci/mmol), [5-<sup>3</sup>H]Urd (27 Ci/mmol) y [4,5-<sup>3</sup>H]leu (140 Ci/mmol) se obtuvieron de Moravek Biochemicals (Brea, CA).

**Ensayos citostáticos.** A cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos se le añadieron 5-7,5 x 10<sup>4</sup> células y una cantidad dada del compuesto de prueba. Se permitió que las células proliferaran durante de 48 h a 96 h (dependiendo de la naturaleza de la línea celular) a 37°C en una atmósfera humidificada con CO<sub>2</sub> controlado. Al final del período de incubación, las células se contaron en un instrumento Coulter Counter (Coulter Electronics Ltd, Harpenden Herts, Reino Unido). La CI<sub>50</sub> (concentración inhibitoria al 50 %) se definió como la concentración de compuesto que redujo el número de células viables en un 50 %.

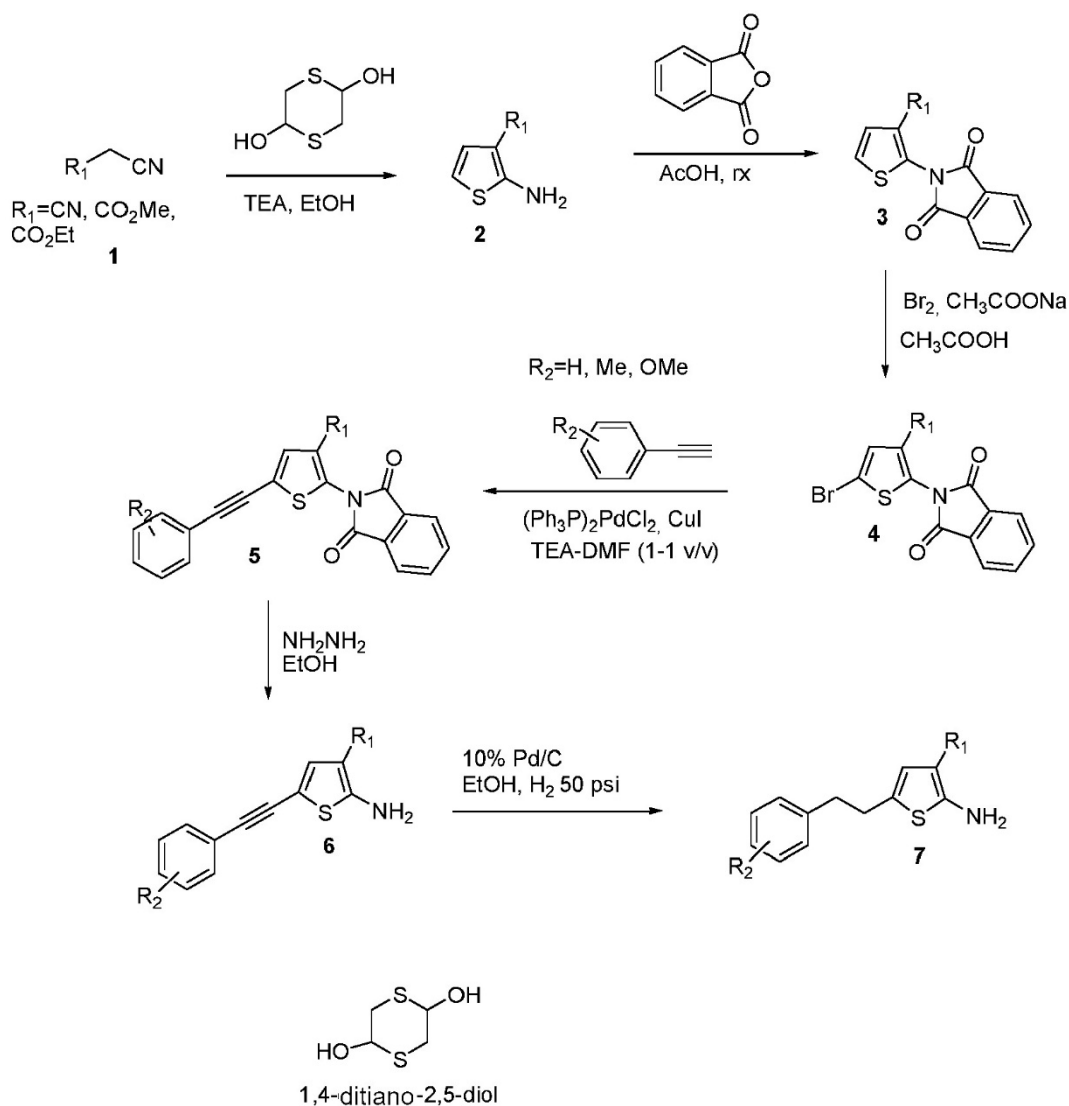
**Análisis de citometría de flujo del ciclo celular.** Se sembraron células CEM a 25.000 células/cm<sup>2</sup> en DMEM con FBS al 10 % en presencia de diferentes concentraciones de TR560 (100 - 10 - 1 μM). En diferentes puntos de tiempo, el ADN de las células se tiñó con yoduro de propidio (PI) usando el kit de reactivo de ADN CycleTEST PLUS (BD Biosciences, San José, CA). En el plazo de 3 h después de la tinción, el contenido de ADN de las células se midió por citometría de flujo en un citómetro de flujo FACSCalibur y se analizó con el software CellQuest (BD Biosciences). Los residuos y agregaciones celulares se excluyeron del análisis mediante la selección apropiada del diagrama de puntos. Se cuantificaron los porcentajes de células sub-G1, G1, S y G2/M usando marcadores de región apropiados.

**Detección por fluorescencia de la actividad caspasa-3 en células vivas.** La caspasa-3 escinde la secuencia DEVD durante la muerte celular por apoptosis. NucView™ 488-DEVD es un sustrato de caspasa fluorogénico permeable a la membrana celular diseñado para detectar la actividad de caspasa-3 dentro de células vivas en tiempo real. Esta sonda es un sustrato no fluorescente hasta que se escinde por la caspasa-3 y permite la obtención de imágenes en tiempo real de la actividad de caspasa-3 en el núcleo de células vivas. Se sembraron células PC-3M, HeLa, U87 o CEM en portaobjetos de μ-angiogénesis (IBIDI, Múnich, Alemania) a 50.000 células/cm<sup>2</sup> en DMEM con FBS al 10 %. Después de 24 h, las células se incubaron en DMEM que contenía 1 μg/ml de Hoechst 33342 (30 min a 37°C) para teñir los ácidos nucleicos (azul). A continuación, las células se lavaron e incubaron en disolución salina tamponada de Hank (HBSS) suplementada con FBS al 10 % y HEPES 10 mM (Invitrogen) que contenía diferentes concentraciones de compuesto 3 y 2 μM del sustrato de caspasa-3 NucView™ 488-DEVD (Biotium, Hayward, CA). Este sustrato no es fluorescente hasta que se escinde por la caspasa-3 para liberar su colorante, que tiñe el núcleo con fluorescencia verde brillante. La obtención de imágenes en tiempo real de la actividad de caspasa-3 en el núcleo de células vivas se realizó cada 30 min usando un microscopio invertido Carl Zeiss Axiovert 200 M (Zeiss, Göttingen, Alemania) y un objetivo 20x.

**Ensayos de actividad antimetabólica.** Se añadieron precursores radiomarcados de la síntesis de ADN ([<sup>3</sup>H-metil]dThd), síntesis de ARN ([5-<sup>3</sup>H]Urd) y síntesis de proteínas ([4,5-<sup>3</sup>H]leu) a cultivos de 10<sup>5</sup> células CEM en los pocillos de 200 μl de una placa de microtitulación a 1 μCi para cada precursor en presencia de concentraciones variables de los compuestos de prueba (serie de dilución de 5 veces). Se dejó que las células proliferaran durante 20 horas a 37°C en una atmósfera humidificada con CO<sub>2</sub> controlado. Al final del período de incubación, los contenidos de los pocillos se llevaron a filtros de fibra de vidrio de 25 mm y se procesaron adicionalmente para medir la radiactividad insoluble en ácido.

### Ejemplo 2. Síntesis química de compuestos de esta invención

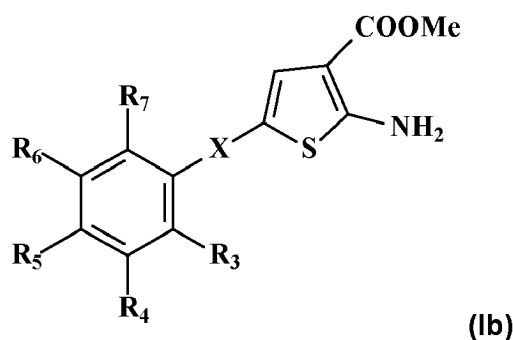
**La síntesis de compuestos de fórmula (Ia) en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>0</sup> es amino- y n es 2 se muestra en el esquema 1.**



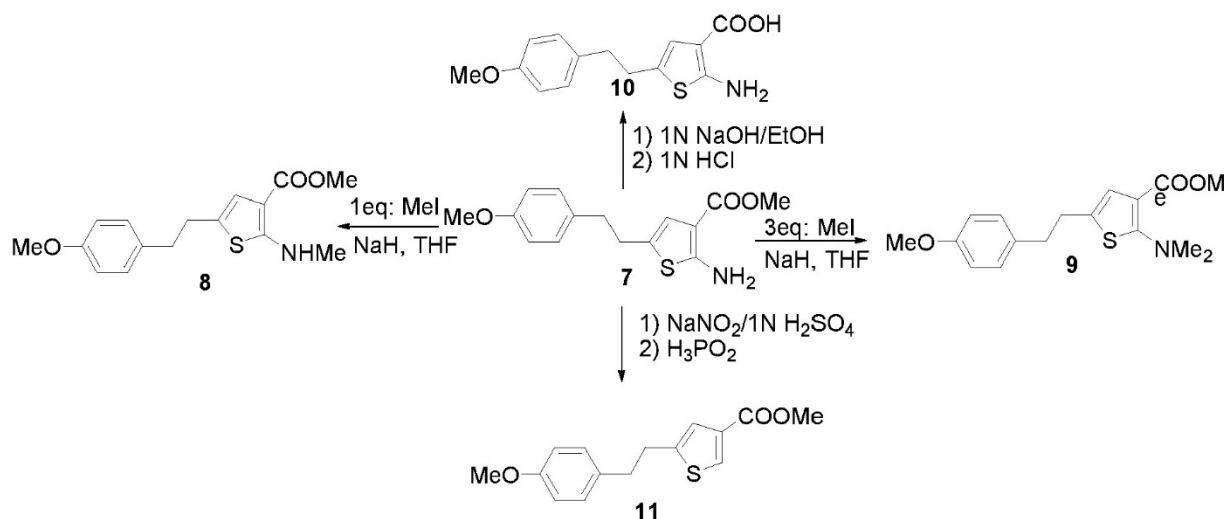
Esquema 1

Se sintetizaron derivados de tiofeno 2-amino-3-sustituido con estructura general 7 como se muestra en la secuencia de reacción notificada en el esquema 1. Se obtuvieron tiofenos 2-amino-3-sustituidos con la fórmula general 2 mediante un procedimiento de una etapa (reacción de Gewald, Huang Y Domling A., 2011 (2)) aplicada a malonitrilo, 2-cianoacetato de metilo o 2-cianoacetato de etilo 1 con el dímero de 2-mercaptoacetaldehído (1,4-ditiano-2,5-diol) y trietilamina (TEA) como base en etanol a reflujo. El derivado de tiofeno 5-no sustituido 2 se transformó casi cuantitativamente en el correspondiente derivado de N-ftalimido 3 usando anhídrido ftálico en ácido acético a reflujo. La posterior bromación regioselectiva de 3 en una mezcla de ácido acético y acetato de sodio, usando una cantidad estequiométrica de bromo, proporcionó el derivado de 5-bromotiofeno intermedio con la estructura general 4 con buen rendimiento. Este último compuesto se acopló mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira convencional con el alquino apropiado en presencia de yoduro cuproso (CuI), cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] y una mezcla de TEA y DMF, para proporcionar el derivado arilacetilénico 5. Se prepararon compuestos con la fórmula general 6, caracterizados por la presencia de un enlazador de etilo flexible, partiendo de los derivados 5, por hidrogenación catalítica del triple enlace sobre paladio al 10 % sobre carbón (Pd/C). La eliminación del grupo ftaloilo N-protegido se logró mediante el uso de hidrazina en etanol a reflujo, para proporcionar los compuestos finales con estructura general 7.

**Síntesis de compuestos adicionales de la presente invención, incluyendo compuestos de fórmula (Ib) (esquemas 2, 3 y 4)**

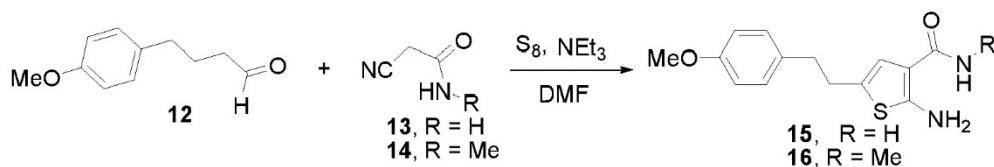


Se modificó el grupo amino libre y el grupo éster del derivado **7** en el esquema 2 (compuesto **3** en la tabla 1a) para estudiar el efecto de estos grupos funcionales sobre la actividad antiproliferativa (esquema 2). La metilación del derivado de 2-aminotiofeno **7** se llevó a cabo usando MeI en presencia de NaH como base. El uso de un equivalente de MeI dio como resultado un derivado de N-metil-2-aminotiofeno **8** (compuesto **28** en la tabla 1a), mientras que un exceso de MeI dio como resultado el derivado N,N-dimetilado **9** (compuesto **29** en la tabla 1a). El derivado de ácido carboxílico libre **10** (compuesto **26** en la tabla 1a) se sintetizó mediante la hidrólisis del derivado **7** usando una disolución 1 N de NaOH como base en metanol a reflujo seguido de acidificación. El derivado de tiofeno 2-no sustituido **11** (compuesto **30** en la tabla 1a) se obtuvo mediante la reducción de la sal de diazonio del derivado **7** a expensas de  $\text{H}_3\text{PO}_2$  como agente reductor.



Esquema 2: Ruta sintética a derivados de 2-aminotiofeno análogos a **7**.

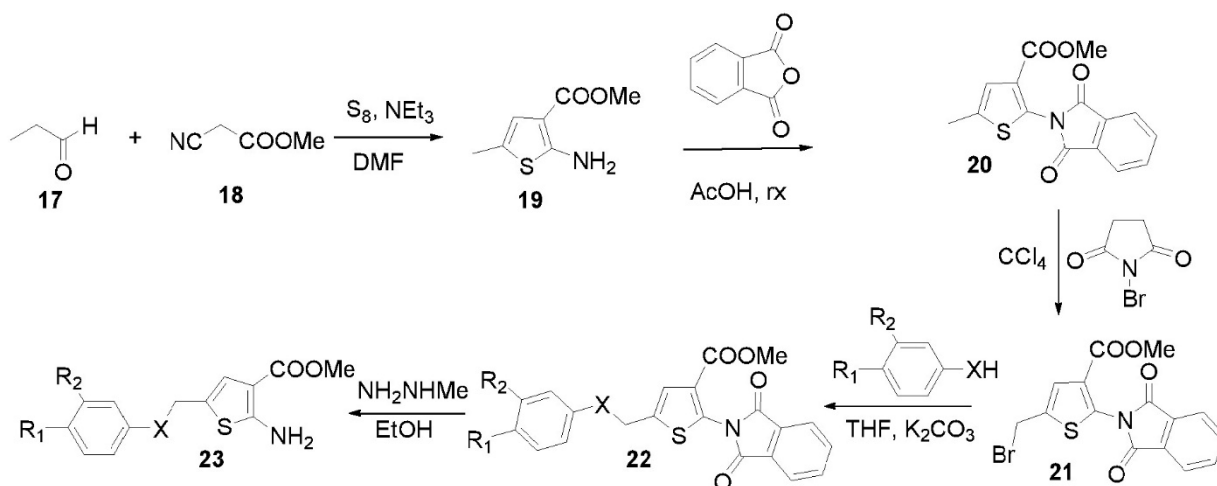
La reacción multicomponente de Gewald entre el aldehído **12** y el azufre elemental con cianoacetamida **13** o N-metilcianoacetamida **14** usando  $\text{NEt}_3$  como base dio como resultado el derivado de 2-aminotiofeno-3-amida **15** correspondiente (compuesto **27** en la tabla 1a) o derivado **16** (compuesto **25** en la tabla 1a) con rendimiento razonable (esquema 3).



Esquema 3. Ruta sintética a derivado **15** y **16**.

Se sintetizaron derivados de éster del ácido 2-aminotiofeno-3-carboxílico que tienen un grupo tiometilo ( $-\text{SCH}_2$ ), oximetilo ( $-\text{OCH}_2$ ), aminometilo ( $-\text{NHCH}_2$ ) o metiltiometilo ( $-\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ) directamente enlazado en la posición C-5 del

anillo de tiofeno en lugar de un puente de etileno tal como se muestra en la secuencia de reacción notificada en el esquema 4. La reacción de Gewald clásica entre propionaldehído **17** y cianoacetato de metilo **18** en presencia de azufre y NEt<sub>3</sub> da 2-amino-5-metiltiofeno-3-carboxilato **19** con buen rendimiento. Posteriormente, el grupo 2-amino de **19** se protegió en N mediante transformación casi cuantitativa en el correspondiente derivado de N-ftalimido **20** usando anhídrido ftálico en ácido acético a reflujo. La bromación de este último compuesto con NBS produjo el bromuro **21** correspondiente con buen rendimiento. Reacción de sustitución adicional sobre este último compuesto con diferentes nucleófilos tales como bencilmercaptano, p-metoxifenol o p-anisidina da los compuestos que tienen la estructura general **22** con rendimientos de razonables a buenos. Finalmente, el grupo ftaloilo N-protégido se eliminó mediante el uso de metilhidrazina en etanol a reflujo, proporcionando compuestos finales con estructura general **23**.

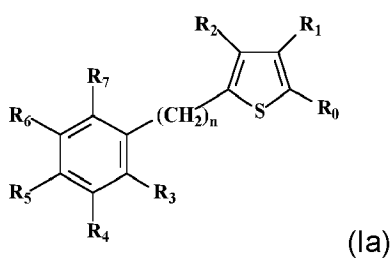


Esquema 4: Ruta sintética a compuestos que tienen la fórmula general **23**.

### Ejemplo 3. Actividades biológicas

Se ha evaluado una serie de 31 derivados de 2-aminotiofeno para determinar su actividad citostática contra una amplia variedad de líneas celulares tumorales en cultivo celular (tabla 1a, tablas 2-4).

Tabla 1a: Derivados de éster del ácido 2-amino-3-carboxílico y 2-amino-3-ciano-tiofeno



N.º y código de compuesto	R <sub>0</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	n	Cl <sub>50</sub> μM (CEM)
<b>3</b> TR560	NH <sub>2</sub>	-COOMe	H	H	H	MeO	H	H	2	0,90
<b>1</b> TR575	NH <sub>2</sub>	-COOMe	H	H	H	H	H	H	2	1,5
TJ109	NH <sub>2</sub>	-COOMe	H	H	H	H	H	H	1	8,4
<b>2</b> TR567	NH <sub>2</sub>	-COOMe	H	MeO	H	H	H	H	2	1,8
<b>7</b> TR583	NH <sub>2</sub>	-COOMe	H	Me	H	MeO	H	H	2	1,5
<b>9</b> TR595 <sup>a</sup>	NH <sub>2</sub>	-COOMe	H	-	-	-	-	-	2	1,7
<b>14</b> TR530	NH <sub>2</sub>	-COOEt	H	H	H	MeO	H	H	2 <sup>d</sup>	0,7
<b>13</b> TR532	NH <sub>2</sub>	-COOEt	H	H	H	MeO	H	H	2	1,9
<b>16a</b> TR525	NH <sub>2</sub>	-COOEt	H	H	H	MeO	H	H	0	40
<b>17</b> TR531	NH <sub>2</sub>	-COOEt	H	H	H	H	H	MeO	0	27
<b>12</b> TR542	NH <sub>2</sub>	-COOEt	H	MeO	H	H	H	H	2	20
<b>18</b> TR547	NH <sub>2</sub>	-COOEt	-COOEt	H	H	MeO	H	H	2	72

15	TR572	NH <sub>2</sub>	-COOMe	H	H	H	MeO	H	H	0	74
4	TR581	NH <sub>2</sub>	-COOMe	H	H	H	H	H	MeO	0	55
23	TR582	NH <sub>2</sub>	-CN	H	H	H	MeO	H	H	0	233
5	TR584	NH <sub>2</sub>	-COOMe	H	MeO	H	H	MeO	H	2	1,6
21	TR585	NH <sub>2</sub>	-CN	H	MeO	H	H	H	H	2	8,3
22	TR586	NH <sub>2</sub>	-CN	H	H	H	MeO	H	H	2	16
16b	TR587	NH <sub>2</sub>	-COOEt	H	MeO	H	H	MeO	H	2	0,76
20	TR588	NH <sub>2</sub>	-CN	H	H	H	H	H	H	2	47
24	TR589	NH <sub>2</sub>	-CN	H	MeO	H	H	MeO	H	2	0,015
19	TR592	NH <sub>2</sub>	-COOEt	-COOEt	MeO	H	H	MeO	H	2	20
10	TR596 <sup>b</sup>	NH <sub>2</sub>	-COOMe	H	-	-	-	-	-	2	63
11	TR597 <sup>c</sup>	NH <sub>2</sub>	-COOMe	H	-	-	-	-	-	2	50
8	TR599	NH <sub>2</sub>	-COOMe	Me	MeO	H	H	MeO	H	2	44
6	TR601	NH <sub>2</sub>	-COOMe	H	MeO	H	H	MeO	H	0	42
25	TJ19	NH <sub>2</sub>	-CONHMe	H	H	H	MeO	H	H	2	31
26	TJ8	NH <sub>2</sub>	-COOH	H	H	H	MeO	H	H	2	31
27	TJ9	NH <sub>2</sub>	-CONH <sub>2</sub>	H	H	H	MeO	H	H	2	39
28	TJ6A	NHCH <sub>3</sub>	-COOMe	H	H	H	MeO	H	H	2	23
29	TJ6B	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-COOMe	H	H	H	MeO	H	H	2	18
30	TJ7	H	-COOMe	H	H	H	MeO	H	H	2	87

<sup>a</sup>fenilo reemplazado por un tiofeno; <sup>b</sup>fenilo reemplazado por una N-2 piridina; <sup>c</sup>fenilo reemplazado por una N-3 piridina; <sup>d</sup>punte de etileno (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>) reemplazado por un puente de acetileno (-C≡C-).

5 Modificaciones estructurales menores dieron como resultado una gran diferencia de actividades antiproliferativas, siendo 24 el agente más potente (intervalo de Cl<sub>50</sub> de entre 0,02 y 0,13 μM) y siendo 23 el agente menos activo (intervalo de Cl<sub>50</sub> de entre 24 y 320 μM), es decir, una diferencia de al menos 3 órdenes de magnitud (tablas 2-4).

10 Cuando se consideran los compuestos citostáticos no selectivos, se ha observado la mayor actividad para el compuesto 24 sustituido con ciano, siendo 50 veces más citostático que el compuesto 16b que contiene -COOEt correspondiente. Sin embargo, el reemplazo del grupo -COO-alquilo en el tiofeno por un grupo -C≡N no garantiza una actividad antiproliferativa mejorada ya que los compuestos 23, 21, 22 y 20 que contienen ciano son inferiores a sus homólogos que contienen -COOMe, respectivamente los compuestos 15, 2, 3 y 1. Por lo tanto, esta invención se refiere a varios y diferentes compuestos con diferentes modificaciones con diferente actividad citostática y selectividad de células tumorales.

15 **Evaluación de la actividad citostática de los compuestos de la tabla 1a contra líneas celulares de leucemia/linfoma/monocíticas.**

20 Los compuestos se evaluaron en primer lugar contra un conjunto de 7 líneas celulares tumorales diferentes derivadas de linfomas de células T (tabla 2). Mientras que la mayoría de los compuestos individuales mostraron variaciones bastante estrechas en su intervalo de actividad antiproliferativa para todas estas líneas celulares tumorales, había siete excepciones notables en esta regla. Estos siete compuestos (3, 1, 2, 7, 9, 14 y 13) estaban dotados de actividad citostática micromolar media moderada contra células MT-4 y HUT-78 (intervalo de Cl<sub>50</sub>: de 8,5 a 60 μM) pero mostraron actividades citostáticas pronunciadas contra células CEM, Molt4/C8, Sup T1, MT-2 y C8166 (intervalo de Cl<sub>50</sub> para estos compuestos contra las 5 líneas celulares tumorales: de 0,22 a 3,4 μM). Tal actividad citostática sorprendentemente aumentada contra esas cinco líneas celulares tumorales de linfocitos T no se observó para ninguno de los otros derivados de 2-aminotiofeno (tabla 2; figura 1A). Las características comunes para estos compuestos inusualmente selectivos son un grupo carboximetilo o carboxietilo en R<sup>1</sup> del anillo de tiofeno, un único metoxilo en la parte arilo de la molécula y un puente entre arilo y tiofeno que consiste en 2 carbonos (o bien un etileno o bien un acetileno). Los compuestos también fueron considerablemente menos citostáticos contra las células de linfoma B Raji y Daudi, así como las células monocíticas U937 y THP-1 y las células promielocíticas HL-60 (tabla 2).

30 Tabla 2: Actividad citostática (μM) de derivados de 2-aminotiofeno contra líneas celulares derivadas de linfoma de células T, linfoma B y monocitos. HL60, células de leucemia humana que pueden diferenciarse en monocitos; U937, células monocíticas humanas, derivado de leucemia mieloide aguda (AML); THP-1, células monocíticas humanas que pueden diferenciarse en células de macrófagos; Raji, células de leucemia no Hodgkin/linfoma B humano; Daudi, células de linfoma B humano.

	CEM	MolK4/C8	Sup T1	MT2	C8166	HUT 78	MT4	HL 60	U937	THP-1	Raji	Daudi	L1210
TR 560	0,90 ± 0,43	0,27 ± 0,08	0,58 ± 0,26	0,57 ± 0,064	1,3 ± 0,87	21 ± 12	25 ± 12	4,7 ± 6,4	40 ± 5,7	36 ± 0	57 ± 16	46 ± 11	11 ± 1
TR 575	1,5 ± 1,3	1,2 ± 0,6	1,1 ± 0,73	0,79 ± 0,092	2,2 ± 0	36 ± 13	27 ± 0,71	5,7 ± 7,2	46 ± 7,1	38 ± 6,4	50 ± 3,5	38 ± 2,1	25 ± 0
TR 567	1,8 ± 0,92	0,81 ± 0,49	1,5 ± 0	2,1 ± 0,071	3,0 ± 0,21	13 ± 4,2	14 ± 2,8	4,0 ± 3,3	10 ± 0,85	13 ± 1,4	19 ± 4,2	13 ± 0,71	17 ± 5
TR 583	1,5 ± 0,28	0,27 ± 0,27	0,95 ± 0,64	1,8 ± 0,64	1,6 ± 0,95	39 ± 27	60 ± 0,71	4,9 ± 5,4	40 ± 2,8	32 ± 4,9	93 ± 11	61 ± 1,4	248 ± 40
TR 595	1,7 ± 1,1	0,56 ± 0,57	1,3 ± 0,21	0,57 ± 0,078	2,2 ± 0,35	38 ± 8,5	30 ± 4,9	6,1 ± 8,6	42 ± 3,5	41 ± 2,8	46 ± 1,4	37 ± 3,5	41 ± 2
TR 530	0,73 ± 0,62	0,22 ± 0	1,5 ± 0,14	1,5 ± 0,21	2,8 ± 0,14	44 ± 6,4	22 ± 15	6,2 ± 8,5	41 ± 1,4	44 ± 1,4	48 ± 1,4	43 ± 2,8	40 ± 2
TR 532	1,9 ± 0,99	0,34 ± 0	1,5 ± 0,071	1,7 ± 0,14	3,4 ± 0,071	22 ± 9,2	8,5 ± 0,92	7,0 ± 8,7	43 ± 1,4	23 ± 3,5	39 ± 2,8	43 ± 2,1	20 ± 10
TR 525	40 ± 1	18 ± 2,1	86 ± 7,1	52 ± 5,7	102 ± 16	117 ± 21	> 100	62 ± 9,9	115 ± 19	102 ± 2,8	> 100		44 ± 3
TR 531	27 ± 10	31 ± 2,1	28 ± 12	27 ± 4,2	133 ± 7,8	108 ± 5,7	44 ± 5,7	17 ± 5,7	73 ± 3,5	25 ± 19	48 ± 13		41 ± 3
TR 542	20 ± 4	6,8 ± 0	23 ± 2,1	79 ± 17	143 ± 32	107 ± 7,0	41 ± 5,7	11 ± 2,2	80 ± 5,7	31 ± 13	55 ± 12		40 ± 0
TR 547	72 ± 6,4	54 ± 6	73 ± 13	31 ± 29	122 ± 12	120 ± 4,4	38 ± 3,5	46 ± 25	80 ± 3,5	26 ± 2,8	58 ± 13		105 ± 48
TR 572	74 ± 3,5	44 ± 9	55 ± 30	12 ± 1,4	179 ± 18	26 ± 17	40 ± 12	11 ± 1,4	63 ± 7,1	21 ± 0,7	61 ± 18		60 ± 12
TR 581	55 ± 0	39 ± 8	45 ± 31	103 ± 52	149 ± 14	152 ± 4,4	36 ± 15	16 ± 3,5	82 ± 7,1	69 ± 13	59 ± 11		204 ± 85
TR 582	233 ± 29	275 ± 89	> 200	≥ 161	> 200	> 200	76 ± 35	≥ 135	> 200	124 ± 25	> 100		230 ± 65
TR 584	1,6 ± 0,071	0,42 ± 0,11	0,61 ± 0,26	4,2 ± 0,79	1,4 ± 0,76	2,6 ± 2,1	1,6 ± 0,21	0,89 ± 0,30	4,2 ± 0,070	3,1 ± 0,070	2,2 ± 0,28		1,8 ± 0,1
TR 585	8,3 ± 2,4	2,0 ± 0,2	4,7 ± 0,38	4,75 ± 0,08	16 ± 6,5	7,1 ± 1,3	8,1 ± 0,78	3,5 ± 0,57	3,4 ± 2,8	3,8 ± 0,60	13 ± 3,5		15 ± 4
TR 586	16 ± 17	1,4 ± 0,8	79 ± 42	6,8 ± 3,7	57 ± 56	17 ± 8,1	74 ± 37	1,9 ± 0,42	17 ± 2,8	4,3 ± 0,60	36 ± 21		14 ± 4
TR 587	0,76 ± 0,48	1,1 ± 1,0	0,54 ± 0,007	0,70 ± 0,30	0,82 ± 0,16	0,43 ± 0,24	1,7 ± 0,59	0,46 ± 0,35	0,92 ± 0,080	0,71 ± 0,18	1,8 ± 0,42		1,2 ± 0,4
TR 588	47 ± 25	8,5 ± 3,4	> 200	6,65 ± 1,9	≥ 200	18 ± 7,1	75 ± 35	3,9 ± 0,50	42 ± 2,1	8,4 ± 0,28	39 ± 21		40 ± 6
TR 589	0,015 ± 0	0,058 ± 0,056	0,017 ± 0,012	0,027 ± 0,001	0,021 ± 0,009	0,062 ± 0,039	0,086 ± 0,048	0,024 ± 0,004	0,036 ± 0,001	0,022 ± 0,003	0,063 ± 0,013		0,064 ± 0,025
TR 592	20 ± 6	24 ± 17	4,1 ± 0,40	8,1 ± 1,2	25 ± 3,5	26 ± 3,5	36 ± 16	17 ± 0,70	20 ± 15	20 ± 1,4	41 ± 7,1		34 ± 3
TR 596	63 ± 7,8	21 ± 4	99 ± 0	48 ± 7,1	≥ 200	142 ± 83	> 100	73 ± 30	> 200	116 ± 49	76 ± 35		101 ± 28
TR 597	50 ± 6,4	47 ± 15	147 ± 66	38 ± 15	≥ 200	59 ± 33	> 100	63 ± 15	> 200	> 200	> 100		235 ± 49
TR 599	44 ± 0	47 ± 16	32 ± 15	37 ± 29	110 ± 31	21 ± 1,4	58 ± 21	18 ± 4,9	68 ± 0,7	9,0 ± 0,60	49 ± 13		46 ± 3
TR 601	42 ± 1,4	28 ± 6	38 ± 25	14 ± 2,8	102 ± 1,4	109 ± 82	50 ± 25	21 ± 0	85 ± 2,8	25 ± 5,7	45 ± 11		50 ± 5

**Evaluación de la actividad citostática de los compuestos de la tabla 1a contra una amplia variedad de líneas celulares tumorales, diferentes de las líneas celulares de leucemia/linfoma/monocíticas.**

5 Se observó un intervalo de actividad citostática moderada (media a superior) contra una variedad de otros tipos de células tumorales, incluyendo osteosarcoma HOS CD4+, carcinoma mamario MCF-7 humano y FM3A murino, carcinoma de cuello uterino HeLa, carcinoma colorrectal HT29, glioma U87 y U87 CD4+.CXCR4+.CCR5+, y fibroblastos de riñón embrionario no tumorigénicos 293T, fibroblastos de pulmón embrionario humano HEL y células  
10 BAEC endoteliales aórticas bovinas (tabla 3; figura 1B). El carcinoma de riñón humano Caki-1 fue en general notablemente más sensible a la actividad citostática de **3, 1, 2, 7, 9, 14 y 13** que las células Caki-2.

15 Tabla 3: Actividad citostática ( $\mu\text{M}$ ) de derivados de 2-aminotiofeno contra una amplia variedad de líneas celulares tumorales. HOS, OST TK; células de osteosarcoma humano; MCF-7, células de carcinoma mamario humano; FM3A, células de carcinoma mamario murino; HeLa, células de carcinoma de cuello uterino humano; 293T, células de riñón embrionario humano; HT19, células de carcinoma de colon humano; U87, células de glioma humano; Caki-1 y Caki-2, células de carcinoma de riñón humano; HEL, células de fibroblastos embrionarios humanos; BAEC, células endoteliales de arterias bovinas.

	HOS CD4 <sup>+</sup>	OST TK-	MCF-7	FM3A	Hela	Caki-1	Caki-2	293T	HT29	U87	U87 CD4+/ CXCR4+/ CCR5+	HEL	BAEC
TR 560	68 ± 25	4,7 ± 3,3	38 ± 2,1	75 ± 36	39 ± 11	1,7 ± 1,1	33 ± 32	33 ± 25	45 ± 5,7	58 ± 6,4	52 ± 3,5	52 ± 25	39 ± 8,5
TR 575	48 ± 1,4	9,8 ± 7,4	36 ± 9,2	67 ± 18	38 ± 2,8	6,5 ± 3,5	43 ± 4,2	45 ± 16	41 ± 2,8	50 ± 3,5	73 ± 3,5	38 ± 12	26 ± 4,2
TR 567	23 ± 4,2	7,6 ± 2,4	22 ± 3,5	37 ± 0,71	17 ± 2,1	3,7 ± 1,8	4,6 ± 1,9	22 ± 15	17 ± 7,8	38 ± 0	32 ± 2,1	20 ± 7,8	20 ± 4,2
TR 583	67 ± 6,4	10 ± 6,9	79 ± 30	49 ± 9,9	105 ± 68	4,5 ± 3,8	≥ 200	84 ± 23	> 100	> 100	48 ± 6,4	87 ± 19	44 ± 22
TR 595	50 ± 12	8,2 ± 6,9	25 ± 11	50 ± 2,8	36 ± 7	2,3 ± 0,14	45 ± 7,1	44 ± 5,7	30 ± 5,7	51 ± 2,1	51 ± 4,9	30 ± 13	27 ± 7,1
TR 530	35 ± 7,1	3,8 ± 1,7	42 ± 0,71	40 ± 3,5	42 ± 5,5	5,3 ± 2,2	88 ± 17	37 ± 0,71	48 ± 23	37 ± 2,8	28 ± 3,5	35 ± 13	16 ± 16
TR 532	25 ± 5,7	5,4 ± 3,3	36 ± 5,7	46 ± 6,0	39 ± 0	4,6 ± 2,1	66 ± 37	41 ± 0,71	27 ± 13	38 ± 1,4	37 ± 9,9	20 ± 8,5	23 ± 0,71
TR 525		7,9 ± 2,8	81 ± 4,9	49 ± 6	39 ± 4	83 ± 36	159 ± 19	> 100	93 ± 11	90 ± 14		43 ± 9,9	74 ± 26
TR 531		18 ± 1,4	48 ± 11	49 ± 1	40 ± 9	17 ± 3,5	17 ± 3,5	58 ± 7,1	43 ± 2,8	38 ± 8,5		25 ± 3,5	31 ± 6,4
TR 542		41 ± 0,71	60 ± 0,7	53 ± 7	45 ± 6	62 ± 12	16 ± 10	> 100	> 100	> 100		43 ± 4,9	> 100
TR 547		71 ± 7,8	87 ± 21	86 ± 5,6	41 ± 7,1	87 ± 21	57 ± 24	58 ± 2,8	46 ± 3,5	81 ± 27		44 ± 3,5	82 ± 26
TR 572		25 ± 2,1	119 ± 52	97 ± 32	63 ± 19	4,4 ± 1,9	9,0 ± 1,4	> 100	42 ± 3,5	71 ± 3,5		34 ± 20	47 ± 3,5
TR 581		45 ± 4,2	29 ± 20	275 ± 206	41 ± 4,9	39 ± 2,1	28 ± 18	72 ± 4,9	43 ± 1,4	42 ± 5,7		24 ± 2,1	38 ± 2,1
TR 582		134 ± 69	117 ± 58	320 ± 14	168 ± 15	19 ± 18	≥ 200	> 100	> 100	> 100		33 ± 0,71	> 100
TR 584		0,68 ± 0,33	0,93 ± 0,23	2,5 ± 0,28	0,83 ± 0,25	2,5 ± 0,6	0,93 ± 0,28	1,9 ± 0	1,8 ± 0,21	1,8 ± 0,071		0,87 ± 0,014	2,0 ± 0,28
TR 585		3,96 ± 1,56	5,42 ± 0,69	25 ± 0,71	8,3 ± 1,5	4,6 ± 1,3	4,8 ± 4,5	10 ± 0,071	8,9 ± 0,92	10 ± 0,78		7,2 ± 0,49	9,7 ± 1,8
TR 586		27 ± 18	114 ± 62	34 ± 23	21 ± 9,9	1,9 ± 0,42	28 ± 27	28 ± 3,5	34 ± 6,4	> 100		> 100	38 ± 2,1
TR 587		0,51 ± 0,42	0,83 ± 0,35	2,0 ± 0,28	0,33 ± 0,028	11,4 ± 0,5	3,2 ± 2,4	1,0 ± 0,11	1,7 ± 0,14	1,6 ± 1,1		0,27 ± 0,22	0,93 ± 0,67
TR 588		27 ± 18	26 ± 2,1	67 ± 23	27 ± 28	1,3 ± 0,4	78 ± 69	34 ± 14	66 ± 6,4	46 ± 7,8		30 ± 6,4	45 ± 4,9
TR 589		0,024 ± 0,013	0,026 ± 0,0014	0,050 ± 0,046	0,13 ± 0,06	0,016 ± 0,001	0,042 ± 0,004	< 0,032	0,046 ± 0,012	0,038 ± 0,008		< 0,032	< 0,032
TR 592		17 ± 5,7	27 ± 19	33 ± 9	11 ± 3	24 ± 0,7	42 ± 2,1	30 ± 7,1	43 ± 4,2	39 ± 2,8		35 ± 6,4	31 ± 4,2
TR 596		135 ± 92	72 ± 45	210 ± 17	45 ± 3	17 ± 13	> 200	> 100	> 100	> 100		43 ± 9,2	> 100
TR 597		≥ 111	71 ± 30	164 ± 30	170 ± 25	7,7 ± 0,5	> 200	> 100	> 100	> 100		≥ 100	> 100
TR 599		34 ± 23	11 ± 8,5	48 ± 3,5	38 ± 11	57 ± 38	52 ± 17	52 ± 2,1	47 ± 2,1	41 ± 4,9		46 ± 3,5	52 ± 46
TR 601		32 ± 18	44 ± 28	59 ± 11	39 ± 9,2	8,8 ± 3,1	24 ± 9,2	43 ± 16	42 ± 0	25 ± 0		17 ± 5,7	26 ± 7,1

**Evaluación de compuestos de la tabla 1a contra líneas celulares de cáncer de próstata y hepatoma.**

5 Sin embargo, cuando los compuestos se evaluaron para determinar su potencial inhibidor contra la proliferación de tres líneas celulares de hepatoma humano (es decir, Huh7, HepG2C3A y PLC/PRF/5) y siete líneas celulares de  
cáncer de próstata diferentes, de nuevo, los mismos compuestos que mostraron inhibición preferente de varias líneas  
celulares tumorales derivadas de linfoma de células T, también mostraron un aumento de la actividad citostática contra  
las células Huh7 y un aumento (incluso más) inusual del potencial citostático contra varias de las líneas celulares de  
10 tumor de próstata (tabla 4; figura 1C). Se observó actividad citostática nanomolar contra dos fuentes de PC3 diferentes  
y contra células LNCaP, se mostró una baja actividad antiproliferativa micromolar para las células de cáncer de  
próstata DU145 y 22Rv1, y se mostró una actividad moderada contra células de cáncer de próstata BPH-1 y PNT1A.  
En contraste con lo que se había observado para las líneas celulares de linfoma, el otro grupo no selectivo de  
compuestos fue preferentemente citostático para las líneas celulares PC3 y LNCaP en comparación con las otras  
15 líneas celulares tumorales de próstata.

Tabla 4: Actividad citostática ( $\mu\text{M}$ ) de derivados de 2-aminotiofeno contra líneas celulares de cáncer de próstata y hepatoma

	PC3 (rega)	BPH-1 (UZ)	DU145 (UZ)	PC-3 (UZ)	LNCaP (UZ)	PNT1A (UZ)	22Rv1 (UZ)	PLC/PRF/5	HepG2C3A	Huh-7
TR 560	0,19 ± 0,035	60 ± 0	5,8 ± 2,8	0,34 ± 0,14	0,22 ± 0,042	36 ± 9,2	3,7 ± 2,2	36 ± 1,4	8,4 ± 2,1	0,95 ± 0,21
TR 575	0,24 ± 0,19	52 ± 1,4	5,4 ± 0,96	0,51 ± 0,064	0,35 ± 0,014	39 ± 3,5	9,1 ± 0,35	44 ± 2,1	10 ± 5,2	1,7 ± 0,21
TR 567	0,71 ± 0,28	39 ± 2,8	11 ± 7,0	1,4 ± 0,071	0,43 ± 0,14	17 ± 2,8	5,7 ± 2,8	18 ± 4,2	8,6 ± 0,28	3,4 ± 1,2
TR 583	0,57 ± 0,30	>100	14 ± 1,2	1,3 ± 0,071	0,35 ± 0,067	> 100	21 ± 17	62 ± 21	13 ± 0,71	4,6 ± 0,28
TR 595	0,25 ± 0,27	46 ± 4,9	15 ± 8,5	0,60 ± 0,071	0,38 ± 0,10	40 ± 7,1	22 ± 9,2	28 ± 2,8	8,1 ± 0,71	1,3 ± 0,28
TR 530	0,29 ± 0,14	41 ± 1,4	9,3 ± 8,4	0,96 ± 0,20	0,26 ± 0,081	38 ± 7,8	6,3 ± 2,5	41 ± 6,4	12 ± 2,1	1,5 ± 0,28
TR 532	0,67 ± 0,14	43 ± 2,8	8,4 ± 1,6	1,1 ± 0,49	0,34 ± 0,050	37 ± 9,9	15 ± 7,9	24 ± 2,1	6,7 ± 0,35	1,6 ± 0,14
TR 525	13 ± 9,6	36 ± 1,4	41 ± 24	20 ± 3,5	2,3 ± 0,071	42 ± 5,7	16 ± 5,5	> 100	> 100	> 100
TR 531	25 ± 6,4	39 ± 0	34 ± 4,2	28 ± 0,71	11 ± 5,0	45 ± 1,4	20 ± 5,1	21 ± 0,71	10 ± 5,2	43 ± 12
TR 542	8,6 ± 3,4	74 ± 4,2	34 ± 7,1	8,5 ± 3,5	3,8 ± 2,9	45 ± 0	33 ± 0,71	39 ± 5,7	30 ± 0,71	28 ± 17
TR 547	38 ± 12	65 ± 9,2	89 ± 16	31 ± 5,7	19 ± 10	56 ± 0	31 ± 4,2	75 ± 35	48 ± 16	51 ± 14
TR 572	5,5 ± 4,0	58 ± 6,4	18 ± 9,2	4,3 ± 1,7	1,1 ± 0,84	53 ± 2,1	69 ± 44	42 ± 2,1	28 ± 8,5	42 ± 7,8
TR 581	26 ± 8,5	50 ± 5,7	35 ± 6,4	28 ± 4,9	9,7 ± 5,1	58 ± 13	42 ± 7,6	36 ± 4,2	38 ± 27	59 ± 17
TR 582	69 ± 21	> 100	> 100	> 100	4,8 ± 3,4	> 100	34 ± 26	49 ± 3,5	≥ 100	> 100
TR 584	0,36 ± 0,18	1,3 ± 0,071	1,6 ± 0	0,81 ± 0,42	0,38 ± 0,11	0,77 ± 0,31	0,31 ± 0,087	1,3 ± 0,21	4,5 ± 1,7	2,2 ± 0,49
TR 585	1,7 ± 0,35	7,0 ± 0,42	6,4 ± 1,8	2,6 ± 0,64	2,7 ± 0,95	8,0 ± 0,42	9,4 ± 5,8	6,7 ± 0,64	7,2 ± 4,0	8,3 ± 0,78
TR 586	1,8 ± 2,0	59 ± 18	8,3 ± 2,5	4,2 ± 0,14	0,83 ± 0,35	38 ± 14	17 ± 8,1	37 ± 0,71	46 ± 13	> 100
TR 587	0,33 ± 0,099	0,39 ± 0,007	1,4 ± 0,21	0,52 ± 0,007	0,35 ± 0,064	0,41 ± 0,028	0,19 ± 0,11	0,26 ± 0,15	1,1 ± 0,49	0,71 ± 0,35
TR 588	3,1 ± 1,2	≥ 100	24 ± 4,9	11 ± 4,2	5,3 ± 4,3	66 ± 31	61 ± 34	41 ± 3,5	64 ± 52	21 ± 7,1
TR 589	< 0,032	< 0,032	0,061 ± 0,016	< 0,032	< 0,032	< 0,032	< 0,032	0,041 ± 0,013	0,29 ± 0,18	< 0,16
TR 592	12 ± 2,1	28 ± 3,5	18 ± 2,1	8,5 ± 0,85	4,1 ± 3,6	31 ± 0,71	14 ± 8,3	25 ± 0	34 ± 12	34 ± 14
TR 596	8,5 ± 7,8	> 100	> 100	8,6 ± 0,21	4,3 ± 3,2	> 100	77 ± 27	> 100	69 ± 45	46 ± 34
TR 597	6,3 ± 4,7	> 100	60 ± 21	12 ± 5,5	7,4 ± 0,75	> 100	≥ 100	> 100	> 100	78 ± 32
TR 599	24 ± 12	43 ± 3,5	35 ± 16	25 ± 5,7	8,7 ± 4,7	46 ± 2,1	28 ± 19	36 ± 2,8	34 ± 22	52 ± 7,8
TR 601	23 ± 14	31 ± 0	37 ± 2,1	25 ± 0	21 ± 8,5	38 ± 5,7	11 ± 4,8	26 ± 0,71	22 ± 18	49 ± 19

Por lo tanto, entre una serie de análogos de 2-aminotiofeno estrechamente relacionados, se han identificado siete derivados que muestran una actividad citostática preferente contra varias líneas celulares derivadas de linfoma de

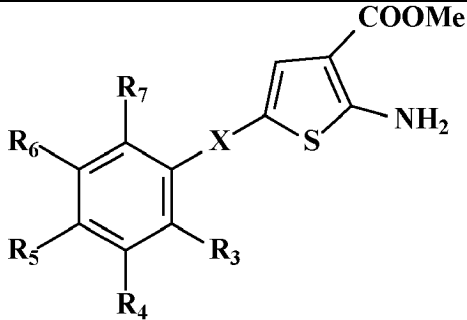
células T, hepatoma y cáncer de próstata, pero no contra ningún otro tipo de línea celular tumoral o no tumorigénica incluida en este estudio.

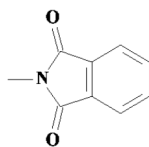
5 La selectividad inusual de los compuestos para varias líneas celulares de linfoma de células T, hepatoma y cáncer de próstata junto con la relación estructura-actividad (SAR) entre los 2-aminotiofenos de este estudio permiten deducir algunos parámetros de SAR. (i) La presencia de un puente de carbono que une el tiofeno y el grupo fenilo parece ser necesaria para la selectividad citostática. Por ejemplo, los compuestos **3**, **13** y **14** que contienen un puente de etileno o acetileno son selectivos, mientras que sus derivados correspondientes sin un puente (**15** y **16a**) ya no son selectivos  
 10 contra las líneas celulares de linfoma, hepatoma y cáncer de próstata. (ii) Fue sorprendente observar que el compuesto **2** que contiene un grupo -COOMe en la posición 3 del tiofeno es selectivo, mientras que el derivado de -COOEt correspondiente **11** no lo es, aunque el grupo -COOEt no destruye necesariamente la selectividad en los compuestos **13** y **14**. Sin embargo, el reemplazo de -COO alquilo por -CN suprime la selectividad (compárense los compuestos **21** con **2**, **22** con **3**, y **20** con **1**). (iii) La presencia de un segundo -COOEt en el tiofeno es perjudicial para la selectividad (compárese el compuesto **18** con **13**). (iv) Cuando el -COOMe en R<sup>1</sup> se reemplazó por una amida (**27**), metilamida (**25**) o el ácido carboxílico libre (**26**), la actividad citostática selectiva disminuyó notablemente. (v) Cuando el -NH<sub>2</sub> en R<sup>0</sup> se reemplazó por H, la actividad/selectividad de NHCH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> también se vio notablemente afectada. (vi) La ubicación del/de los grupo(s) metoxilo también parece desempeñar un papel instrumental en la selectividad de células tumorales. Por ejemplo, cuando el grupo metoxilo está en la posición R<sup>3</sup> (compuesto **3**), está presente selectividad, pero añadir un grupo MeO adicional en R<sup>6</sup> (compuesto **5**) suprime la selectividad. (vii) Finalmente, cuando el arilo se había reemplazado por un tiazol (compuesto **9**), se conserva la selectividad, pero no cuando el arilo se había reemplazado por una piridina (compuestos **10** y **11**).

**Ejemplo 4.** Actividad biológica de compuestos adicionales de esta invención, compuestos de fórmula I(b)

25 También podrían derivarse las siguientes características estructurales adicionales para conservar la selectividad citostática (tabla 1b): (i) el puente de etileno puede reemplazarse por un puente tiometilo (-SCH<sub>2</sub>-) (TJ22), pero no por uno oximetilo (-OCH<sub>2</sub>-) (TJ25) o aminometilo (-NHCH<sub>2</sub>-) (TJ51). También se permite el alargamiento del puente hasta 3 unidades de átomos (es decir, un puente metiltiometilo (-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-) (TJ57)). En varios casos, el grupo MeO en el resto arilo puede reemplazarse por un grupo Me o un átomo de H (es decir, TJ55, TJ54P, TJ57).

30 Tabla 1b: Derivados de éster del ácido 2-amino-3-carboxílico con sustituciones de heteroátomos en la parte de puente, y sustituciones de sustituyentes en la parte arilo

										
		R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	X	Cl <sub>50</sub> (μM)		
									(CEM)	(HeLa)
TJ22		H	H	OMe	H	H	-SCH <sub>2</sub> -	0,62±0,33	58±1	
TJ25		H	H	OMe	H	H	-OCH <sub>2</sub> -	43±13	68±13	
TJ51		H	H	OMe	H	H	-NHCH <sub>2</sub> -	96±16	78±15	
TJ55		H	H	Me	H	H	-SCH <sub>2</sub> -	1,5±0,3	72±30	
TJ54P		H	Me	H	H	H	-SCH <sub>2</sub> -	4,1±1,7	108±0	
TJ57		H	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> -	3,5±1,1	61±38	
TJ4		H	H	H	H	H	-SCH <sub>2</sub> -	1,3±0,6	108±7	
TJ21*		H	H	OMe	H	H	-SCH <sub>2</sub> -	4,9±1,4	112±2	
TJ54SM*		H	Me	H	H	H	-SCH <sub>2</sub> -	6,9±0,7	121±13	
TJ86*		H	H	H	H	H	-SCH <sub>2</sub> -	13±7	184±6	
TJ113**		-	-	-	-	-	-SCH <sub>2</sub> -	0,90±0,04	74±6	
TJ117***		-	-	-	-	-	-CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> -	4,9±0,1	102±6	
TJ130		H	H	OMe	H	H	-CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> -	3,9±1,4	88±10	
TJ118****		-	-	-	-	-	-CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> -	3,3±0,9	99±5	
TJ127*		H	H	OMe	H	H	-CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> -	25±8	111±20	



\* NH<sub>2</sub> en tiofeno reemplazado por un grupo

\*\* Fenilo reemplazado por un naftilo.

5 \*\*\* Fenilo reemplazado por un furanilo.

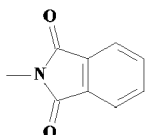
\*\*\*\* Fenilo reemplazado por un tiofeno.

Tabla 1c: Derivados de éster del ácido 2-amino-3-carboxílico sin el resto arilo

10

Y	CEM	Cl <sub>50</sub> (μM)	HeLa	Código de compuesto
	13±5		97±2	TJ108
	0,28±0,10		21	TJ110
	0,13		81	TJ114
	6,6±3,2		104±1	TJ119*
	0,52±0,37		81±5	TJ125

\* punto de unión al tiofeno;



\* NH<sub>2</sub> en tiofeno reemplazado por un grupo

15

**Ejemplo 5.** Actividad antimetabólica de compuestos selectivos y no selectivos de linfoma de células T.

Para revelar conocimientos iniciales en el mecanismo molecular de la acción citostática de los compuestos, los compuestos selectivos de tumores, así como una selección de compuestos no selectivos de tumores, se investigaron para determinar su actividad antimetabólica potencial. El compuesto prototipo **3** y los otros compuestos selectivos de tumores se han evaluado para determinar su actividad antimetabólica midiendo su efecto inhibitor contra la incorporación de dThd en el ADN, uridina en ARN y leucina en proteínas de células Raji de linfocitos B y CEM de linfocitos T (tabla 5). Ninguno de los compuestos mostró actividad inhibitora preferente contra la síntesis de ADN, ARN o proteína. La actividad inhibitora de los compuestos contra la síntesis macromolecular (ADN, ARN y proteína) en células tumorales CEM fue generalmente mucho más pronunciada para los compuestos selectivos de linfoma T (**1**, **2**, **3**, **7**, **9**, **13** y **14**) que para los compuestos no selectivos de tumores. Además, prácticamente ninguno de los compuestos, incluyendo los compuestos selectivos de tumores, mostró actividad inhibitora pronunciada contra las células Raji de linfocitos B (tabla 5).

30 Tabla 5: Efecto inhibitor de los compuestos de prueba contra la incorporación de precursores radiomarcados en macromoléculas celulares

Compuesto	Cl <sub>50</sub> <sup>a</sup> ( μM)	
	CEM	Incorporación de [CH <sub>3</sub> - <sup>3</sup> H]dThd Raji
1	3,1±1,0	≥100
2	6,4±4,1	54±8
3	2,8±1,3	63±34
7	3,1±0,3	>100

9	3,2±1,2	39±33
13	11±4	>100
14	2,3±1,0	≥100
5	7,5±5,5	82±6
12	68±14	≥100
16a	15±3	≥100
19	17±8	25±16
21	>100	≥100
24	>100	≥100
Incorporación de [5- <sup>3</sup> H]Juridina		
	CEM	Raji
1	0,96±0,37	>100
2	2,6±0,6	68±8
3	1,1±0,7	47±19
7	1,0±0,5	>100
9	1,9±0,7	27±14
13	3,0±0,1	>100
14	0,66±0,01	60±57
5	2,4±0,2	≥100
12	39±32	≥100
16a	12±5	82±26
19	31±22	31±19
21	≥100	≥100
24	44±11	90±14
Incorporación de [4,5- <sup>3</sup> H]leucina		
	CEM	Raji
1	0,61±0,04	84±6
2	1,4±0,9	45±8
3	0,19±0,13	52±10
7	1,9±1,6	>100
9	0,66±0,13	43±7
13	1,6±1,1	≥100
14	0,20±0,07	≥100
5	1,1±0,5	62±1
12	23±14	94±7
16a	6,2±7,6	≥100
19	17±0	23±7
21	11±8	≥100
24	20±0,16	39±36

<sup>a</sup>Concentración inhibidora al 50 % o concentración de compuesto requerida para inhibir la incorporación del precursor radiomarcado en el material insoluble en TCA en un 50 %.

5 El análisis de FACS reveló que las células CEM expuestas al compuesto 3 no provocaron selectivamente la acumulación de las células tumorales en una fase celular específica (es decir, mitosis, G1, S o G2) () y, por lo tanto, parece que no provocan la inhibición selectiva de una función celular específica directamente relacionada con ninguna de las fases celulares. Sin embargo, el tratamiento de células PC-3M de carcinoma de próstata con compuesto 3 100 o 10  $\mu$ M dio como resultado la activación de caspasa-3 después de 6 h y 12 h, respectivamente (figura 2). No se observó inducción de apoptosis en presencia de compuesto 3 1  $\mu$ M. En condiciones experimentales idénticas, la

10 activación de caspasa-3 en células HeLa solo se observó después de 12 h en presencia de compuesto 3 100  $\mu$ M. Por lo tanto, el compuesto 3 parecía inducir apoptosis relacionada con caspasa-3 en cultivos de células PC-3.

15 Se observó una selectividad citostática inusual y sorprendente para varios derivados de 2-aminotiofeno sustituidos en la posición 5 del anillo de tiofeno. Estos compuestos mostraron una actividad antiproliferativa preferente contra una variedad de líneas celulares de linfoma de células T, hepatoma y cáncer de próstata. No discriminan para la inhibición de la síntesis de ADN, ARN y proteínas, y no conducen específicamente a una acumulación de las células tumorales expuestas al fármaco en una fase celular bien definida. El compuesto prototipo 3 indujo apoptosis en cultivos de células tumorales de próstata.

20 **Ejemplo 6** Síntesis de los compuestos ejemplificados y su código.

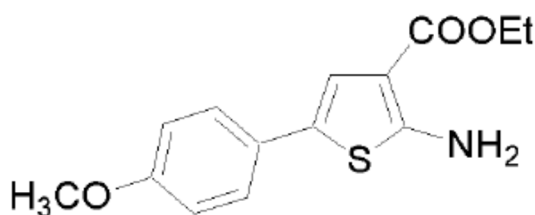
Los siguientes compuestos (con su código) se generan según los procedimientos descritos en la presente invención:

2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TR560)

- 2-amino-5-(2-(feniletil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TR575)
- 5 2-amino-5-(2-(2-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TR567)
- 2-amino-5-(2-(4-metoxi-2-metilfenil)etil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TR583)
- 2-amino-5-(2-(2-tienil)etil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TR595)
- 10 2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etnil)tiofeno-3-carboxilato de etilo (TR530)
- 2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato de etilo (TR532)
- 2-amino-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo (TR525)
- 15 2-amino-5-(2-metoxifenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo (TR531)
- 2-amino-5-(2-(2-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato de etilo (TR542)
- 20 Etilo 2-amino-4-etoxicarbonilo 5-(2-(4-metoxifenilo)etilo)tiofeno-3-carboxilato (TR547)
- 2-amino-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TR572)
- 2-amino-5-((2-metoxifenil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TR581)
- 25 2-amino-3-ciano-5-(4-metoxifenil)tiofeno (TR582)
- 2-amino-5-(2,5-dimetoxifenil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TR584)
- 30 2-amino-3-ciano-5-(2-(2-metoxifenil)etil)tiofeno (TR585)
- 2-amino-3-ciano-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno (TR586)
- 2-amino-5-(2-(2,5-dimetoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato de etilo (TR587)
- 35 2-amino-3-ciano-5-(2-(fenil)etil)tiofeno (TR588)
- 2-amino-3-ciano-5-(2-(2,5-dimetoxifenil)etil)tiofeno (TR589)
- 40 2-amino-4-etoxicarbonilo 5-(2-(2,5-dimetoximetoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato de etilo (TR592)
- 2-amino-5-(2-(2-piridil)etil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TR596)
- 2-amino-5-(2-(3-piridil)etil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TR597)
- 45 2-amino-4-metil-5-(2-(2,5-dimetoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TR599)
- 2-amino-5-(2,5-dimetoxifenil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TR601)
- 50 N-metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxamida (TJ19)
- 2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato (TJ8)
- 2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxamida (TJ9)
- 55 2-metilamino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ6A)
- 2-dimetilamino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ6B)
- 60 5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ7)
- 2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ22)
- 2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)oximetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ25)
- 65 2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)aminometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ51)

- 2-amino-5-(2-(4-metilfenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ55)  
 2-amino-5-(2-(3-metilfenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ54P)  
 5 2-amino-5-(2-(fenil)metilsulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ57)  
 2-amino-5-(2-(fenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ4)  
 10 2-ftalimido-5-(2-(4-metoxifenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ21)  
 2-ftalimido-5-(2-(3-metilfenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ54SM)  
 15 2-amino-5-benciltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ109)  
 2-amino-5-(6-metilhept-5-en-2-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ108)  
 2-amino-5-(non-8-enil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ110)  
 20 2-amino-5-heptiltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ114).  
 2-ftalimido-5-(2-(fenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ86)  
 2-ftalimido-5-(2-(4-metoxibencil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ127)  
 25 2-ftalimido-5-(2-(butil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ119)  
 2-amino-5-((naftalen-2-iltio)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ113)  
 30 2-amino-5-((furan-2-ilmetiltio)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ117)  
 2-amino-5-((tiofeno-2-ilmetiltio)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ118)  
 2-amino-5-(butiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ125)  
 35 2-amino-5-((4-metoxifeniltio)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ130).

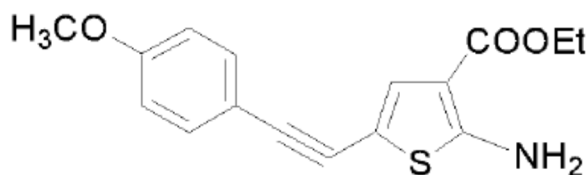
**Éster etílico del ácido 2-amino-5-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-3-carboxílico (TR525).**



Éster etílico del ácido 2-amino-5-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-3-carboxílico

45 El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 2/8) para proporcionar un sólido amarillo (82 % de rendimiento) p.f. 127-129°C <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ<sub>H</sub> 7,36 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,09 (s, 1H), 6,87 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,93 (sa, 2H), 4,29 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,81 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, J = 7,0 Hz), [M+1] 278,3 (M<sup>+</sup> H<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>S requiere 278,08).

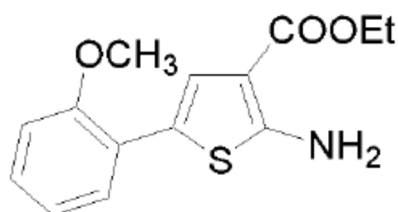
50 **Éster etílico del ácido 2-amino-5-(4-metoxi-feniletinil)-tiofeno-3-carboxílico (TR530).**



Éster etílico del ácido 2-amino-5-(4-metoxi-feniletinil)-tiofeno-3-carboxílico

5 El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 2/8) para proporcionar un sólido amarillo (89 % de rendimiento) p.f. 90-92°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ<sub>H</sub> 7,36 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,16 (s, 1H), 6,84 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,14 (sa, 2H), 4,26 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,81 (s, 3H), 1,33 (t, 3H, J = 7,2 Hz), [M+1] 302,02 (M+ H<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>S requiere 302,08).

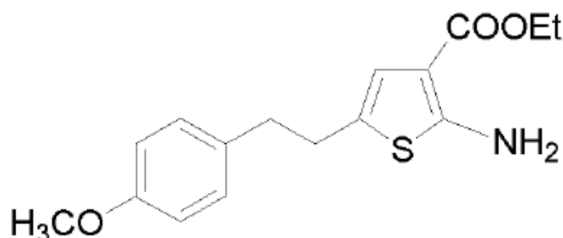
10 **Éster etílico del ácido 2-amino-5-(2-metoxi-fenil)-tiofeno-3-carboxílico (TR531).**



Éster etílico del ácido 2-amino-5-(2-metoxi-fenil)-tiofeno-3-carboxílico

15 El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 2/8) para proporcionar un aceite amarillo (72 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ<sub>H</sub> 7,53 (dd, 1H, J = 7,2 Hz, J = 1,4 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 5,99 (sa, 2H), 4,31 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,89 (s, 3H), 1,37 (t, 3H, J = 7,0 Hz), [M] 277,9 (M<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S requiere 277,08).

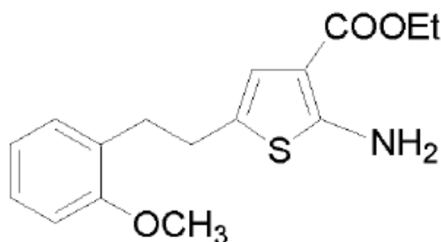
20 **Éster etílico del ácido 2-amino-5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3-carboxílico (TR532).**



Éster etílico del ácido 2-amino-5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3-carboxílico

25 El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 2/8) para proporcionar un aceite incoloro (81 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ<sub>H</sub> 7,10 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,82 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,64 (s, 1H), 5,81 (sa, 2H), 4,23 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,79 (s, 3H), 2,84 (s, 4H), 1,33 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

**Éster etílico del ácido 2-amino-5-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3-carboxílico (TR542).**

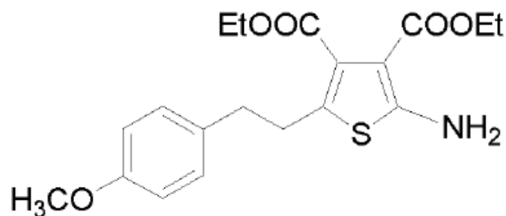


30 Éster etílico del ácido 2-amino-5-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3-carboxílico

El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 2/8) para proporcionar un aceite incoloro (100 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ<sub>H</sub> 7,25 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,67 (s 1H), 5,80

(sa, 2H), 4,25 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 3,83 (s, 3H), 2,87 (s, 4H), 1,33 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz).

**Éster dietílico del ácido 2-amino-5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3,4-dicarboxílico (TR547).**



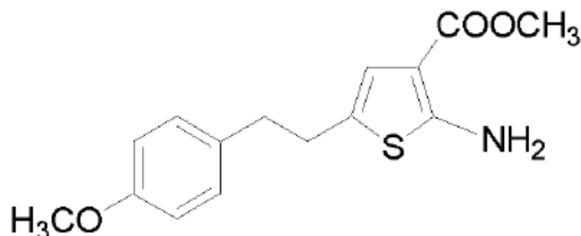
5

Éster dietílico del ácido 2-amino-5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3,4-dicarboxílico

El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 3/7) para proporcionar un aceite amarillo (78 % de rendimiento).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  7,06 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 6,80 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 5,92 (sa, 2H), 4,23 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 2,83 (m, 4H) 1,29 (m, 6H).

10

**Éster metílico del ácido 2-amino-5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3-carboxílico (TR560).**



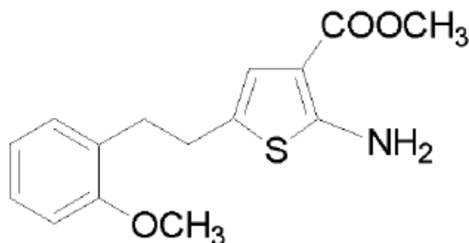
15

Éster metílico del ácido 2-amino-5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3-carboxílico

El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 2/8) para proporcionar un sólido incoloro (100 % de rendimiento).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  7,09 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 6,82 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 6,62 (s 1H), 5,81 (sa, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,87 (s, 4H).

20

**Éster metílico del ácido 2-amino-5-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3-carboxílico (TR567).**



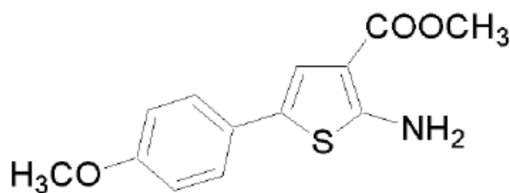
25

Éster metílico del ácido 2-amino-5-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3-carboxílico

El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 3/7) para proporcionar un aceite amarillo (87 % de rendimiento).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  7,15 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,66 (s 1H), 5,83 (sa, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,87 (s, 4H).

30

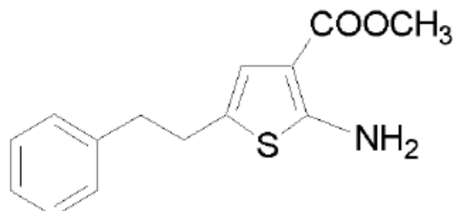
**Éster metílico del ácido 2-amino-5-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-3-carboxílico (TR572)**



Éster metílico del ácido 2-amino-5-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-3-carboxílico

El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 2/8) para proporcionar un sólido amarillo (80 % de rendimiento). p.f. 117-119°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ<sub>H</sub> 7,35 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,08 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 5,94 (sa, 2H), 4,29 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,81 (s, 6H), [M+1] 263,2 (M+ H+, C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>S requiere 263,06).

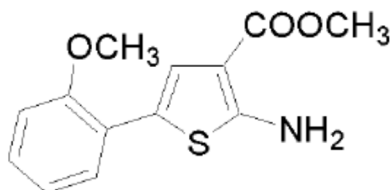
**Éster metílico del ácido 2-amino-5-fenil-tiofeno-3-carboxílico (TR575).**



Éster metílico del ácido 2-amino-5-fenil-tiofeno-3-carboxílico

El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 3/7) para proporcionar un aceite amarillo (87 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ<sub>H</sub> 7,23 (m, 5H), 6,65 (s 1H), 5,83 (sa, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,89 (s, 4H).

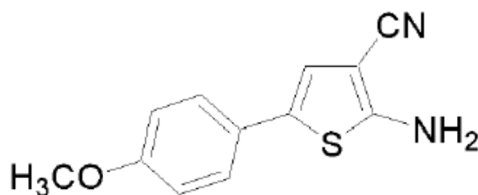
**Éster metílico del ácido 2-amino-5-(2-metoxi-fenil)-tiofeno-3-carboxílico (TR581).**



Éster metílico del ácido 2-amino-5-(2-metoxi-fenil)-tiofeno-3-carboxílico

El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 2/8) para proporcionar un sólido blanco (67 % rendimiento) p.f. 116-118°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ<sub>H</sub> 7,51 (dd, 1H, J = 6,2 Hz, J = 1,4 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 5,94 (sa, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), [M+1] 263,9 (M+, C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S requiere 263,06).

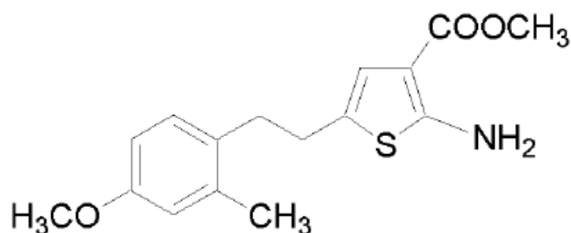
**2-Amino-5-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-3-carbonitrilo (TR582).**



2-Amino-5-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-3-carbonitrilo

El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 2/8) para proporcionar un sólido blanco (63 % de rendimiento) p.f. 204-205°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ<sub>H</sub> 7,33 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,88 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,78 (s, 1H), 4,80 (sa, 2H).

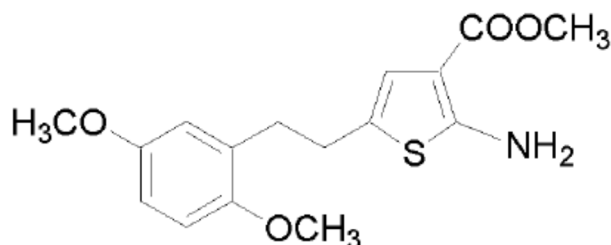
**Éster metílico del ácido 2-amino-5-[2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-etil]-tiofeno-3-carboxílico (TR583).**



Éster metílico del ácido 2-amino-5-[2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-etil]-tiofeno-3-carboxílico

5 El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 3/7) para proporcionar un sólido de color amarillo (71 % de rendimiento) p.f. 110-112°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ<sub>H</sub> 7,06 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,70 (m, 3H), 5,85 (sa, 2H), 3,81 (s, 6H), 2,82 (s, 4H), 2,30 (s, 3H).

Éster metílico del ácido 2-amino-5-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3-carboxílico (TR584).

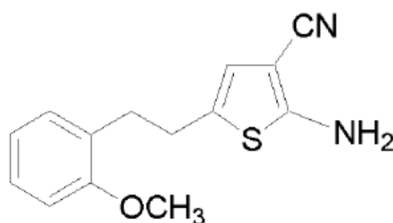


10

Éster metílico del ácido 2-amino-5-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3-carboxílico

15 El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 3/7) para proporcionar un sólido de color amarillo p.f. 107-108°C (77 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ<sub>H</sub> 6,71 (m, 4H), 5,80 (sa, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 2,86 (s, 4H).

2-Amino-5-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3-carbonitrilo (TR585).

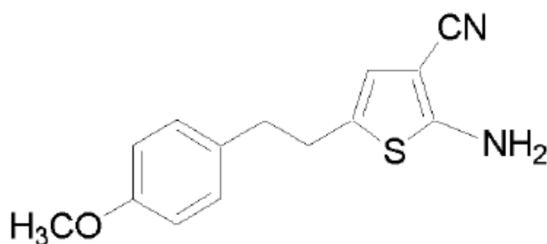


20

2-Amino-5-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3-carbonitrilo

25 El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 3/7) para proporcionar un aceite marrón (51 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ<sub>H</sub> 7,17 (m, 3H), 6,89 (m, 2H), 6,36 (s 1H), 4,64 (sa, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,88 (s, 4H).

2-Amino-5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3-carbonitrilo (TR586).

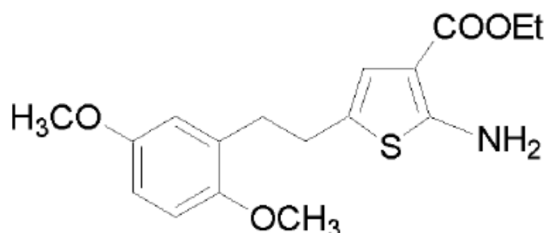


30

2-Amino-5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3-carbonitrilo

El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 3/7) para proporcionar un sólido marrón p.f. 145-147°C (70 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ<sub>H</sub> 7,08 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,83 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,34 (s 1H), 4,62 (sa, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,85 (m, 4H).

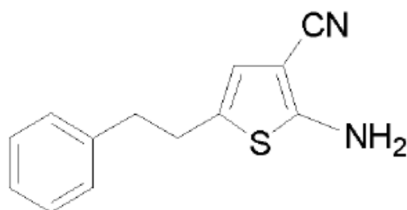
5 **Éster etílico del ácido 2-amino-5-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3-carboxílico (TR587).**



Éster etílico del ácido 2-amino-5-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3-carboxílico

10 El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 3/7) para proporcionar un aceite amarillo (86 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ<sub>H</sub> 6,72 (m, 4H), 5,79 (sa, 2H), 4,26 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,34 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

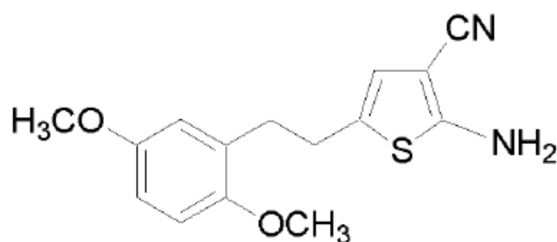
15 **2-Amino-5-fenil-tiofeno-3-carbonitrilo (TR588).**



2-Amino-5-fenil-tiofeno-3-carbonitrilo

20 El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 3/7) para proporcionar un sólido naranja p.f. 127-129°C (65 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ<sub>H</sub> 7,23 (m, 5H), 6,35 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,90 (s, 4H).

**2-Amino-5-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3-carbonitrilo (TR589).**

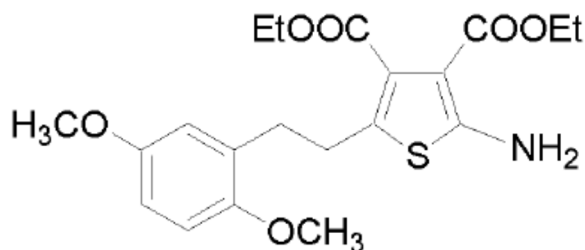


25

2-Amino-5-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3-carbonitrilo

30 El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 3/7) para proporcionar un sólido de color amarillo p.f. 89-91°C (70 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ<sub>H</sub> 6,72 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 2,86 (s, 4H).

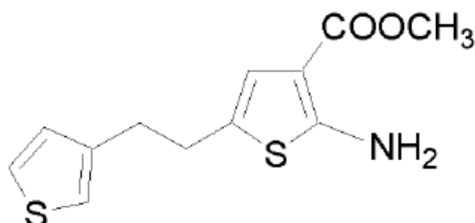
**Éster dietílico del ácido 2-amino-5-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3,4-dicarboxílico (TR592).**



Éster dietílico del ácido 2-amino-5-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil]-tiofeno-3,4-dicarboxílico

5 El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 7/3) para proporcionar un aceite amarillo (81 % de rendimiento).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  6,71 (m, 4H), 6,02 (sa, 2H), 4,24 (m, 4H), 3,74 (m, 6H), 2,86 (m, 4H), 1,27 (m, 6H).

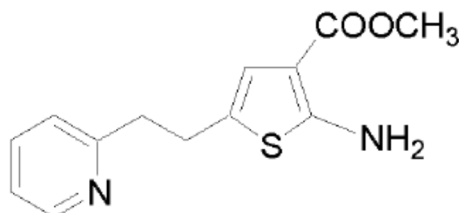
**Éster metílico del ácido 2-amino-5-(2-tiofeno-3-il-etil)-tiofeno-3-carboxílico (TR595).**



10 Éster metílico del ácido 2-amino-5-(2-tiofeno-3-il-etil)-tiofeno-3-carboxílico

15 El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 3/7) para proporcionar un aceite amarillo (79 % de rendimiento).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  7,26 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,82 (sa, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,92 (s, 4H).

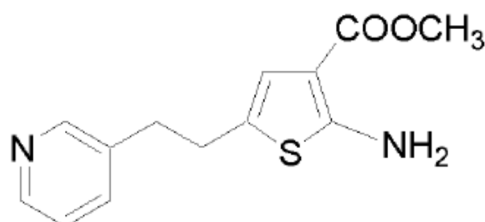
**Éster metílico del ácido 2-amino-5-(2-piridin-2-il-etil)-tiofeno-3-carboxílico (TR596).**



20 Éster metílico del ácido 2-amino-5-(2-piridin-2-il-etil)-tiofeno-3-carboxílico

25 El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 4/6) para proporcionar un aceite amarillo (87% de rendimiento).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  8,52 (d, 1H,  $J = 3,4$  Hz), 7,58 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,93 (sa, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,03 (s, 4H).

**Éster metílico del ácido 2-amino-5-(2-piridin-3-il-etil)-tiofeno-3-carboxílico (TR597).**

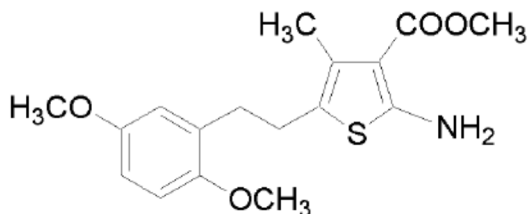


30 Éster metílico del ácido 2-amino-5-(2-piridin-3-il-etil)-tiofeno-3-carboxílico

El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 4/6) para proporcionar un sólido blanco, p.f. 120-122°C (77 % de rendimiento).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,44 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,21 (m,

1H), 6,60 (s, 1H), 5,93 (sa, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,88 (s, 4H).

**Éster metílico del ácido 2-amino-5-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil]-4-metil-tiofeno-3-carboxílico (TR599).**



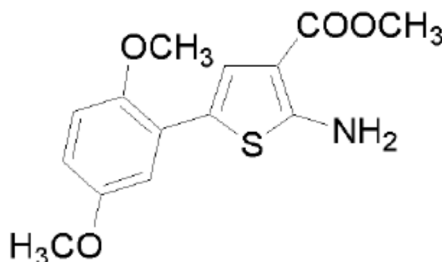
5

**Éster metílico del ácido 2-amino-5-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil]-4-metil-tiofeno-3-carboxílico**

El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 3/7) para proporcionar un aceite amarillo (82 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ<sub>H</sub> 6,72 (m, 3H), 5,93 (sa, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,79 (s, 4H), 2,12 (s, 3H).

10

**Éster metílico del ácido 2-amino-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-tiofeno-3-carboxílico (TR601)**



15

**Éster metílico del ácido 2-amino-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-tiofeno-3-carboxílico**

El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/PE, 2/8) para proporcionar un sólido blanco, p.f. 204-205°C (63 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ<sub>H</sub> 7,39 (s, 1H), 7,08 (d, 1H J = 3,0 Hz), 6,9 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 3,84 (s, 9H).

20

**2-Metilamino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ6A).**

A una disolución de 2-aminotiofeno **TR560** (0,130 g, 0,446 mmol) en THF (2 ml) a 0°C, se le añadió NaH (0,021 g, 0,932 mmol, 2 equiv.) seguido de la adición de Mel (0,095 g, 0,670 mmol, 1,5 equiv.). Después de agitar la mezcla resultante durante 1 h más a temperatura ambiente (TA), la mezcla de reacción se añadió a agua (10 ml). Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y la disolución orgánica se lavó con agua destilada (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y después se evaporó hasta sequedad para proporcionar la mezcla de producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (sílice, eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-heptano 90-10) proporcionó TJ6A (0,075 g, 55 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 2,86 (S<sub>a</sub>, 4H); 2,97 (d, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 6,66 (s, 1H); 6,83 (d, 2H); 7,10 (d, 2H).

30

**2-Dimetilamino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ6B).**

A una disolución de 2-aminotiofeno **TR560** (0,05 g, 0,172 mmol) en THF (2 ml) a 0°C, se le añadió NaH (0,012 g, 0,515 mmol, 3 equiv.) seguido de la adición de Mel (0,073 g, 0,515 mmol, 3 equiv.). Después de agitar la mezcla resultante durante otras 2 h a TA, la mezcla de reacción se añadió a agua (10 ml). Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y la disolución orgánica se lavó con agua destilada (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y después se evaporó hasta sequedad para proporcionar la mezcla de producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (sílice, eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-heptano 90-10) proporcionó **TJ6B** (0,013 g, 23 %) como un semisólido. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 2,88 (S<sub>a</sub>, 4H); 2,96 (d, 6H); 3,79 (s, 6H); 6,82 (d, 2H); 6,90 (s, 1H); 7,10 (d, 2H).

40

**5-(2-(4-Metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ7).**

A una disolución de 2-aminotiofeno **TR560** (0,135 g, 0,4641 mmol) en MeOH (2 ml), se le añadió ácido sulfúrico concentrado (0,12 ml) y hielo (0,5 g). Cuando la mezcla se enfrió hasta 0°C, se añadió nitrito de sodio saturado (0,0383 g; 0,555 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Después de 30 min, se añadió gota a gota H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> al 50 % (0,122 g; 0,924 mol) en 0,5 ml de agua. Después de agitar la mezcla resultante durante otras 5 h a TA, la mezcla de reacción se añadió a agua (10 ml). Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y la disolución orgánica se lavó con agua

45

destilada (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y después se evaporó hasta sequedad para proporcionar la mezcla de producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (sílice, eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-heptano 95-5) proporcionó **TJ7** (0,035 g, 27 %) como un semisólido. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 2,91 (t, 2H); 3,07 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 6,82 (d, 2H); 7,14 (d, 2H); 7,19 (s, 1H); 7,87 (s, 1H).

#### 2-Amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato (TJ8).

A una disolución de 2-aminotiofeno **TR560** (0,210 g, 0,721 mmol) en MeOH (10 ml) a TA, se le añade 1 ml de disolución 10 N de NaOH. Después de agitar la mezcla resultante a temperatura de reflujo durante 12 h, la mezcla de reacción se añadió a agua (5 ml) seguido de acidificación con disolución 2 N de HCl. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y la disolución orgánica se lavó con agua destilada (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y después se evaporó hasta sequedad para proporcionar la mezcla de producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (sílice, eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 97-3) proporcionó **TJ8** (0,065 g, 32 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 2,84 (S<sub>a</sub>, 4H); 3,78 (s, 6H); 6,64 (s, 1H); 6,82 (d, 2H); 7,04 (d, 2H).

#### 2-Amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxamida (TJ9).

A una mezcla de 4-(4-metoxifenil)butanal **6** (0,5 g, 2,805 mmol), 2-cianoacetamida **7** (0,236 g, 2,805 mmol) y azufre (0,090 g, 2,805 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió NEt<sub>3</sub> (0,851 g, 8,451 mmol, 3 equiv.). Después de agitar la mezcla resultante a 60°C durante 30 h, la mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml). Se añadió acetato de etilo (20 ml) y la disolución orgánica se lavó con agua destilada (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y después se evaporó hasta sequedad para proporcionar la mezcla de producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (sílice, eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-acetato de etilo 60-40) proporcionó **TJ9** (0,202 g, 26 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 2,83 (S<sub>a</sub>, 4H); 3,78 (s, 6H); 5,44 (s, 2H); 6,30 (s, 1H); 6,82 (d, 2H); 7,10 (d, 2H).

#### N-metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxamida (TJ19).

A una mezcla de 4-(4-metoxifenil)butanal **6** (0,5 g, 2,805 mmol), 2-ciano-N-metilacetamida **8** (0,275 g, 2,805 mmol) y azufre (0,090 g, 2,805 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió NEt<sub>3</sub> (0,851 g, 8,451 mmol, 3 equiv.). Después de agitar la mezcla resultante a 60°C durante 30 h, la mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml). Se añadió acetato de etilo (20 ml) y la disolución orgánica se lavó con agua destilada (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y después se evaporó hasta sequedad para proporcionar la mezcla de producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (sílice, eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-acetato de etilo 90-10) proporcionó **TJ19** (0,27 g, 33 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 2,86 (m, 7H); 3,78 (s, 3H); 5,57 (s, 2H); 6,64 (s, 1H); 6,81 (d, 2H); 7,06 (d, 2H).

#### 2-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)-5-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (14).

A una suspensión de compuesto **13** (5 g, 29,23 mmol) en ácido acético (80 ml) se le añadió anhídrido ftálico (6,4 g, 43,24 mmol). Después de agitar durante 30 horas a reflujo, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). La disolución orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml), agua (50 ml), se secó y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (sílice, eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó **14** (7,7 g, 87 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 2,51 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 7,19 (s, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,87 (m, 2H).

#### 5-(Bromometil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo (15).

Una disolución de 2-aminotiofeno **14** protegido (2,5 g; 8,33 mmol), N-bromosuccinimida (1,55 g; 8,74 mmol) y peróxido de benzoílo (20 mg) en CCl<sub>4</sub> (50 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 20 h en atmósfera de argón. El CCl<sub>4</sub> se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a presión reducida (sílice, eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). La purificación por cromatografía en columna proporcionó **15** (1,9 g, 60 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3,72 (s, 3H); 4,66 (s, 2H); 7,51 (s, 1H); 7,84 (m, 2H); 7,97 (m, 2H).

#### 2-Ftalimido-5-(2-(3-metilfenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ54SM).

A una mezcla de (5-(bromometil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo **15** (0,2 g, 0,5263 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,108 g, 0,7894 mmol, 1,5 equiv.) en THF (6 ml) se le añadió 3-metilbencenotiol (0,065 g, 0,5263 mmol). Después de agitar la mezcla resultante durante otras 24 h a TA, la mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml). Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y la disolución orgánica se lavó con agua destilada (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y después se evaporó hasta sequedad para proporcionar la mezcla de producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (sílice, eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó **TJ54SM** (0,143 g, 64 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 2,33 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 4,24 (s, 2H); 7,06 (m, 1H); 7,19 (d, 2H); 7,27 (d, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,96 (m, 3H).

**2-Ftalimido-5-(2-(4-metoxifenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ21).**

A una mezcla de (5-(bromometil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo (**15**) (0,2 g, 0,5263 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,108 g, 0,7894 mmol, 1,5 equiv.) en THF (6 ml) se le añadió 4-metoxilbencenotiol (0,073 g, 0,5263 mmol). Después de agitar la mezcla resultante durante otras 24 h a TA, la mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml). Se añadió  $CH_2Cl_2$  (20 ml) y la disolución orgánica se lavó con agua destilada (3 x 20 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y después se evaporó hasta sequedad para proporcionar la mezcla de producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (sílice, eluyente  $CH_2Cl_2$ ) proporcionó **TJ21** (0,167 g, 72 %) como un sólido blanquecino.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  3,68 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,13 (s, 2H); 6,85 (d, 2H); 7,18 (s, 1H); 7,37 (d, 2H); 7,81 (m, 2H); 7,96 (m, 2H).

Se usó un procedimiento similar al de **TJ54SM** y **TJ21** en la síntesis de **TJ86**, **TJ127** y **TJ119**.

**2-Ftalimido-5-(2-(fenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ86).**  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 3,68 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 7,26 (m, 4H); 7,39 (d, 2H); 7,80 (m, 2H); 7,96 (m, 2H).

**2-Ftalimido-5-(2-(4-metoxibencil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ127).**  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 3,71 (s, 5H); 3,72 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 6,80 (d, 2H); 7,24 (m, 3H); 7,81 (m, 2H); 7,96 (m, 2H).

**2-Ftalimido-5-(2-(butil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ119).**  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 0,92 (t, 3H); 1,42 (m, 2H); 1,58 (m, 2H); 2,53 (t, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,787 (s, 2H); 7,33 (s, 1H); 7,81 (m, 2H); 7,96 (m, 2H).

Se usó un procedimiento similar al de **TJ54SM** y **TJ21** en la síntesis de análogos protegidos de **TJ4**, **TJ22**, **TJ25**, **TJ51**, **TJ57**, **TJ55** y **TJ54P**.

Procedimiento general para la síntesis de **TJ22**, **TJ25**, **TJ51**, **TJ57**, **TJ55**, **TJ54P**, **TJ113**, **TJ117**, **TJ118**, **TJ125** y **TJ130**. A una suspensión agitada del compuesto que tiene la fórmula general **16** en 5 ml de EtOH, se le añadió metilhidrazina (1,5 equiv.). En el caso del derivado de tiofeno, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h mientras que en el caso de compuesto de p-metoxifenol o p-anisidina, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (10 ml). Se añadió  $CH_2Cl_2$  (10 ml) y la disolución orgánica se lavó con agua destilada (3 x 10 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y después se evaporó hasta sequedad para proporcionar la mezcla de producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (sílice, eluyente  $CH_2Cl_2$ ) proporcionó el producto correspondiente como un semisólido.

**2-Amino-5-(2-(fenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ4).**  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  3,76 (s, 3H); 4,07 (s, 2H); 5,89 (s, 2H); 6,71 (s, 1H); 6,729 (m, 2H); 7,32 (d, 2H).

**2-Amino-5-(2-(4-metoxifenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ22).**  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  3,65 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,96 (s, 2H); 5,85 (s, 2H); 6,62 (s, 1H); 6,82 (d, 2H); 7,32 (d, 2H).

**2-Amino-5-(2-(4-metoxifenil)aminometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ51).**  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  3,74 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,22 (s, 2H); 5,90 (s, 2H); 6,63 (d, 2H); 6,78 (d, 2H); 6,84 (s, 1H).

**2-Amino-5-(2-(fenil)metilsulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ57).**  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  3,57 (d, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 5,93 (s, 2H); 6,74 (s, 1H); 7,28 (m, 5H).

**2-Amino-5-(2-(4-metilfenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ55).**  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  2,31 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 4,03 (s, 2H); 5,88 (s, 2H); 6,68 (s, 1H); 7,07 (d, 2H); 7,24 (d, 2H).

**2-Amino-5-(2-(3-metilfenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ54P).**  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  2,30 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 4,07 (s, 2H); 5,89 (s, 2H); 6,72 (s, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,15 (m, 3H).

**2-Amino-5-((naftalen-2-iltio)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ113).**  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  3,71 (s, 3H); 4,16 (s, 2H); 5,88 (s, 2H); 6,73 (s, 1H); 7,42 (m, 3H); 7,76 (d, 2H).

**2-Amino-5-((furan-2-ilmetil)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ117).**  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  3,65 (s, 2H); 3,67 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 5,98 (s, 2H); 6,16 (d, 1H); 6,31 (t, 1H); 6,79 (s, 1H); 7,31 (d, 1H).

**2-Amino-5-((tiofeno-2-ilmetil)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ118).**  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  3,65 (s, 2H); 3,67 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,85 (s, 2H); 5,95 (s, 2H); 6,76 (s, 1H); 6,91 (s, 2H); 7,21 (s, 1H).

**2-Amino-5-(butiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ125).**  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 0,87 (t, 3H); 1,39 (m, 2H); 1,54 (m, 2H); 2,46 (t, 2H); 3,68 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 5,92 (s, 2H); 6,75 (s, 1H).

**2-Amino-5-((4-metoxifeniltio)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ130).**  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 3,58 (s,

2H); 3,61 (s, 2H); 3,79 (s, 6H); 5,94 (s, 2H); 6,73 (s, 1H); 6,84 (d, 2H); 7,20 (d, 2H).

La ruta sintética para los compuestos que tienen la fórmula general 23 se describe en el esquema 4 (ejemplo 2), en el que para la fórmula general 23 los valores para los siguientes compuestos son:

5 **TJ21**, R<sub>1</sub> = OMe, R<sub>2</sub> = H, X = S, 89 %

**TJ55**, R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub> = H, X = S, 82 %

10 **TJ54P**, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = M, X = S, 93 %

**TJ4**, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, X = CH<sub>2</sub>S, 86 %

15 **TJ25**, R<sub>1</sub> = OMe, R<sub>2</sub> = H, X = O, 1 %

**TJ51**, R<sub>1</sub> = OMe, R<sub>2</sub> = H, X = NH, 3 %

20 **2-Amino-5-benciltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ109)**. A una mezcla de 3-fenilpropanal (0,261 g, 1,95 mmol), cianoacetato de metilo (0,192 g, 1,95 mmol) y azufre (0,062 g, 1,95 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió NEt<sub>3</sub> (0,196 g, 1,95 mmol). Después de agitar la mezcla resultante a reflujo durante 15 h, la mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml). Se añadió acetato de etilo (20 ml) y la disolución orgánica se lavó con agua destilada (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y después se evaporó hasta sequedad para proporcionar la mezcla de producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (sílice, eluyente heptano-acetato de etilo 50-50) proporcionó TJ109 (0,385 g, 80 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3,77 (s, 3H); 3,89 (s, 2H); 5,78 (s, 2H); 6,66 (s, 1H); 7,27 (m, 5H).

30 **2-Amino-5-(6-metilhept-5-en-2-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ108)**. A una mezcla de citronelal (0,3 g, 1,95 mmol), cianoacetato de metilo (0,192 g, 1,95 mmol) y azufre (0,062 g, 1,95 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió NEt<sub>3</sub> (0,196 g, 1,95 mmol). Después de agitar la mezcla resultante a reflujo durante 15 h, la mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml). Se añadió acetato de etilo (20 ml) y la disolución orgánica se lavó con agua destilada (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y después se evaporó hasta sequedad para proporcionar la mezcla de producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (sílice, eluyente heptano-acetato de etilo 50-50) proporcionó **TJ108** (0,38 g, 73 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 1,22 (d, 3H); 1,52 (m, 2H); 1,56 (s, 3H); 1,67 (s, 3H); 1,97 (q, 2H); 2,74 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 5,08 (t, 1H); 5,80 (s, 2H); 6,61 (s, 1H).

35 **2-Amino-5-(non-8-enil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ110)**. A una mezcla de undec-10-enal (0,326 g, 1,95 mmol), cianoacetato de metilo (0,192 g, 1,95 mmol) y azufre (0,062 g, 1,95 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió NEt<sub>3</sub> (0,196 g, 1,95 mmol). Después de agitar la mezcla resultante a reflujo durante 15 h, la mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml). Se añadió acetato de etilo (20 ml) y la disolución orgánica se lavó con agua destilada (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y después se evaporó hasta sequedad para proporcionar la mezcla de producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (sílice, eluyente heptano-acetato de etilo 50-50) proporcionó **TJ110** (0,465 g, 85 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 1,30 (m, 8H); 1,58 (m, 2H); 2,04 (q, 2H); 2,56 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 5,49 (m, 2H); 5,79 (m, 3H); 6,60 (s, 1H).

45 **2-Amino-5-heptiltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ114)**. A una mezcla de nonanal (0,275 g, 1,95 mmol), cianoacetato de metilo (0,192 g, 1,95 mmol) y azufre (0,062 g, 1,95 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió NEt<sub>3</sub> (0,196 g, 1,95 mmol). Después de agitar la mezcla resultante a reflujo durante 15 h, la mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml). Se añadió acetato de etilo (20 ml) y la disolución orgánica se lavó con agua destilada (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y después se evaporó hasta sequedad para proporcionar la mezcla de producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (sílice, eluyente heptano-acetato de etilo 50-50) proporcionó **TJ114** (0,365 g, 73 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 0,89 (t, 3H); 1,28 (m, 8H); 1,57 (q, 2H); 2,56 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 5,77 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,60 (s, 1H).

55 **Ejemplo 7** Síntesis de compuestos ejemplificados y su actividad.

#### Síntesis:

Los siguientes compuestos (con su código) se generan según los procedimientos descritos en la presente invención:

60 **Procedimiento general para la síntesis de derivados de 2-amino-5-alciltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ15 a TJ161)**. A una mezcla del correspondiente aldehído alifático (1,95 mmol), cianoacetato de metilo (0,192 g, 1,95 mmol) y azufre (0,062 g, 1,95 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió NEt<sub>3</sub> (0,196 g, 1,95 mmol). Después de agitar la mezcla resultante a reflujo durante 15 h, la mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml). Se añadió acetato de etilo (40 ml) y la disolución orgánica se lavó con agua destilada (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y después se evaporó hasta sequedad para proporcionar la mezcla de producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (sílice, eluyente heptano-acetato de etilo 50-50) proporcionó el correspondiente derivado de 2-amino-5-

alquiltiofeno-3-carboxilato de metilo (70 %-91 %).

**2-Amino-5-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ15).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 2,45 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 5,89 (s, 2H); 7,20 (s, 1H).

**2-Amino-5-etiltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ157).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 1,22 (t, 3H); 2,60 (q, 2H); 3,79 (s, 3H); 5,82 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,61 (s, 1H).

**2-Amino-5-propiltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ190).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 0,95 (t, 3H); 1,59 (m, 2H); 2,55 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 5,71 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,61 (s, 1H).

**2-Amino-5-(3-cloropropil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ168D).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 2,35 (m, 2H); 2,76 (t, 2H); 3,79 (t, 3H); 4,09 (t, 2H); 5,84 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,67 (s, 1H).

**2-Amino-5-butiltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ154).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 0,91 (t, 3H); 1,36 (m, 2H); 1,56 (m, 2H); 2,57 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 5,80 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,61 (s, 1H).

**2-Amino-5-pentiltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ156).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 0,89 (t, 3H); 1,31 (m, 4H); 1,57 (m, 2H); 2,56 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 5,80 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,60 (s, 1H).

**2-Amino-5-hexiltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ155).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 0,88 (t, 3H); 1,29 (m, 4H); 1,56 (m, 2H); 2,56 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 5,79 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,60 (s, 1H).

**2-Amino-5-heptiltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ191 o TJ114).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 0,89 (t, 3H); 1,28 (m, 8H); 1,57 (m, 2H); 2,56 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 5,77 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,60 (s, 1H).

**2-Amino-5-octiltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ144).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 0,88 (t, 3H); 1,27 (m, 10H); 1,55 (m, 2H); 2,56 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 5,77 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,60 (s, 1H).

**2-Amino-5-(non-8-enil)tiofeno-3-carbonitrilo (TJ145).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 1,30 (m, 8H); 1,56 (m, 2H); 2,04 (q, 2H); 2,57 (t, 2H); 4,62 (m, 2H); 4,95 (m, 2H); 5,82 (m, 1H); 6,36 (s, 1H).

**2-Amino-4-metil-5-octiltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ163).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 0,88 (t, 3H); 1,26 (m, 10H); 1,50 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 2,53 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 5,91 (s<sub>a</sub>, 2H).

**2-Amino-5-noniltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ198).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 0,88 (t, 3H); 1,27 (m, 12H); 1,56 (m, 2H); 2,56 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 5,80 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,60 (s, 1H).

**2-Amino-5-deciltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ158).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 0,88 (t, 3H); 1,26 (m, 14H); 1,56 (m, 2H); 2,56 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 5,78 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,60 (s, 1H).

**2-Amino-5-dodeciltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ159).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 0,88 (t, 3H); 1,26 (m, 18H); 1,56 (m, 2H); 2,56 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 5,78 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,60 (s, 1H).

**2-Amino-5-trideciltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ160).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 0,88 (t, 3H); 1,26 (m, 20H); 1,56 (m, 2H); 2,56 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 5,78 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,60 (s, 1H).

**2-Amino-5-tetradeciltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ188).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 0,88 (t, 3H); 1,25 (m, 22H); 1,56 (m, 2H); 2,56 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 5,79 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,60 (s, 1H).

**2-Amino-5-pentadeciltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ153).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 0,88 (t, 3H); 1,25 (m, 24H); 1,56 (m, 2H); 2,56 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 5,80 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,60 (s, 1H).

**2-Amino-5-hexadeciltiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ161).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 0,88 (t, 3H); 1,25 (m, 26H); 1,56 (m, 2H); 2,56 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 5,80 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,60 (s, 1H).

**Procedimiento general para la síntesis de derivados de 2-amino-3-carboximetiltiofeno sustituidos con 5-alquilo o ariltiofeno (TJ125 a TJ117).** A una suspensión agitada del compuesto que tiene la fórmula general **16** en 5 ml de EtOH, se le añadió metilhidrazina (1,5 equiv.). Después de agitar la mezcla resultante a reflujo durante 6 h, la mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml). Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y la disolución orgánica se lavó con agua destilada (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y después se evaporó hasta sequedad para proporcionar la mezcla de producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (sílice, eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó el producto correspondiente como un semisólido.

**2-Amino-5-(pentiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ172).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,89 (t, 3H); 1,31

(m, 4H); 1,56 (m, 2H) 2,45 (t, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 5,92 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,75 (s, 1H).

**2-Amino-5-(isopentiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ173).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,80 (d, 6H) 1,39 (m, 2H) 1,53 (m, 1H) 2,39 (t, 2H); 3,61 (s, 2H); 3,72 (s, 3H); 5,84 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,68 (s, 1H).

**2-Amino-5-(hexiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ171).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,88 (t, 3H); 1,26 (m, 6H) 1,55 (m, 2H) 2,46 (t, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 5,90 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,75 (s, 1H).

**2-Amino-5-(heptiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ177).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,88 (t, 3H); 1,26 (m, 8H) 1,55 (m, 2H) 2,46 (t, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 5,92 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,75 (s, 1H).

**2-Amino-5-(octiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ178).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,88 (t, 3H); 1,26 (m, 10H) 1,55 (m, 2H) 2,45 (t, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 5,92 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,75 (s, 1H).

**2-Amino-5-(ciclopentiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ179).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 1,53 (m, 4H); 1,72 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 3,03 (m, 1H); 3,71 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 5,93 (s<sub>a</sub>, 4H); 6,75 (s, 1H).

**2-Amino-5-(ciclohexiltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (D8).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 1,27 (m, 2H); 1,29 (m, 2H); 1,59 (m, 2H); 1,74 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 2,62 (m, 1H); 3,72 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 5,89 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,75 (s, 1H).

**2-Amino-5-(o-toliltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (D3).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 2,37 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 4,05 (s, 2H); 5,89 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,73 (s, 1H); 7,14 (m, 3H); 7,29 (m, 1H).

**2-Amino-5-((2-aminofeniltio)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ122).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3,74 (s, 3H); 3,89 (s, 2H); 4,33 (s<sub>a</sub>, 2H); 5,89 (s<sub>a</sub>, 2H); 6,59 (s, 1H); 6,67 (m, 2H); 7,17 (t, 1H); 7,27 (d, 1H).

**2-Amino-5-((2-metoxifeniltio)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (D6).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3,75 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 4,07 (s<sub>a</sub>, 2H); 5,87 (s, 2H); 6,71 (s, 1H); 6,87 (m, 2H); 7,22 (m, 1H); 7,29 (m, 1H).

**2-Amino-5-((2-(metoxicarbonil)feniltio)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (D7).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3,78 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 4,15 (s, 2H); 5,88 (s, 2H); 6,89 (s, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,39 (m, 2H); 7,92 (m, 1H).

**Ácido 3-((5-amino-4-(metoxicarbonil)tiofeno-2-il)metiltio)benzoico (TJ53).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3,68 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 6,07 (s, 2H); 6,71 (s, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,92 (m, 1H); 8,09 (s, 1H).

**2-Amino-5-((4-fluorofeniltio)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (D10).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3,76 (s, 3H); 4,00 (s, 2H); 5,92 (s, 2H); 6,62 (s, 1H); 6,97 (m, 2H); 7,32 (m, 2H).

**2-Amino-5-((4-clorofeniltio)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (D4).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3,77 (s, 3H); 4,04 (s, 2H); 5,91 (s, 2H); 6,69 (s, 1H); 7,25 (m, 4H).

**2-Amino-5-((4-nitrofeniltio)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ126).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3,78 (s, 3H); 4,22 (s, 2H); 5,95 (s, 2H); 6,86 (s, 1H); 7,36 (d, 2H); 8,12(d, 2H).

**2-Amino-5-((4-metilfeniltio)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ55).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 2,31 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 4,03 (s, 2H); 5,88 (s, 2H); 6,68 (s, 1H); 7,07 (d, 2H); 7,24 (d, 2H).

**2-Amino-5-((4-etilfeniltio)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ185).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 1,20 (t, 3H); 2,60 (q, 2H); 3,75 (s, 3H); 4,03 (s, 2H); 5,89 (s, 2H); 6,67 (s, 1H); 7,12 (d, 2H); 7,25 (d, 2H).

**2-Amino-5-((4-isopropilfeniltio)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ186).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 1,22 (d, 6H); 2,87 (q, 1H); 3,75 (s, 3H); 4,04 (s, 2H); 5,89 (s, 2H); 6,67 (s, 1H); 7,13(d, 2H); 7,27 (d, 2H).

**2-Amino-5-(feniltiometil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ187).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 2,71 (t, 2H); 2,83 (t, 2H); 3,67 (s, 2H); 3,79 (s, 2H); 5,93 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 7,18 (m, 5H).

**2-Amino-5-((bifenil-4-iltio)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ184).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,75 (s, 3H); 4,10 (s, 2H); 5,91 (s, 2H); 6,73 (s, 1H); 7,04(m, 5H); 7,52 (m, 4H).

**2-Amino-5-((piridin-4-iltio)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ129).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3,78 (s, 3H); 4,19 (s, 2H); 6,06 (s, 2H); 6,89 (s, 1H); 7,15 (d, 2H); 8,41 (d, 2H).

**Procedimiento general para la síntesis de TJ170 y TJ169.** A una mezcla de **TJ168D** (50 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.0 equiv.)

en THF (4 ml) se le añadió 4-metoxibencenotiol o ciclohexanotiol (1,0 equiv.). Después de agitar la mezcla resultante durante otras 24 h a 45°C, la mezcla de reacción se añadió a agua (10 ml). Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) y la disolución orgánica se lavó con agua destilada (3 x 15 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y después se evaporó hasta sequedad para proporcionar la mezcla de producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (sílice, eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó **TJ170** o **TJ169** como un semisólido.

**2-Amino-5-(3-(ciclohexiltio)propil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ170)**. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 1,25 (m, 12H); 1,56 (q, 3H); 2,54 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 5,77 (s, 2H); 6,60 (s, 1H).

**2-Amino-5-(3-(4-metoxifeniltio)propil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (TJ169)**. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 1,82 (m, 2H); 2,70 (t, 2H); 2,83 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 5,79 (s, 2H); 6,60 (s, 1H), 6,83 (d, 2H), 7,34 (d, 2H).

Actividad y selectividad de células tumorales: La actividad y selectividad de células tumorales de los compuestos se muestran en la tabla 6 y la tabla 7.

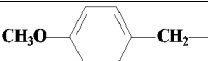
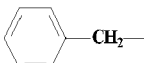
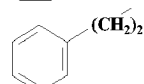
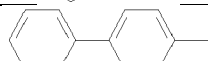

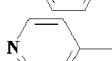
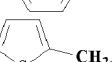
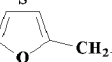

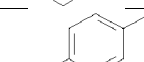
Tabla 6. Selectividad de células tumorales de 2-aminotiofenos sustituidos con 5-alkilo

Código	-X-A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Cl <sub>50</sub> (μM)		Razón
				CEM	HeLa	
TJ15	-CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	>250	>250	>1<
TJ157	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	175	180	1
TJ190	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	6,9	61	9
TJ168D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	-COOMe	-H	26	150	6
TJ154	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	4,6	77	17
TJ156	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	0,98	83	85
TJ155	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	0,20	73	365
TJ191	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	0,13	81	623
TJ144	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	0,27	86	319
TJ108	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-COOMe	-H	13	97	7
TJ145	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-C≡N	-H	0,19	60	111
TJ110	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-COOMe	-H	0,28	21	214
TJ163	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-CH <sub>3</sub>	16	84	5
TJ198	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	0,20	171	855
TJ158	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	0,33	68	206
TJ159	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	0,56	187	334
TJ160	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	1,3	>250	>192
TJ188	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	1,0	>250	>250
TJ153	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	6,1	>250	>41
TJ161-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	6,4	>250	>39
TJ125	-(CH <sub>2</sub> S)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	0,52	81	156
TJ172	-(CH <sub>2</sub> S)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	0,83	73	88
TJ173	-(CH <sub>2</sub> S)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-COOMe	-H	0,91	71	78
TJ171	-(CH <sub>2</sub> S)(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	7,5	≥250	33
TJ177	-(CH <sub>2</sub> S)(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	-COOMe	-H	1,5	71	47

ES 2 900 519 T3

Tabla 7. Selectividad de células tumorales de 2-amino-3-carboximetiltiofenos sustituidos con 5-ariltiometilo:

Código	Y <sup>1</sup>	n	Cl <sub>50</sub> (μM)		Razón
			CEM	HeLa	
TJ179		1	1,8	80	44
D8		1	2,1	81	39
TJ4		1	1,3	108	83
TJ55		1	1,5	72	48
D3		1	2	71	36
TJ54P		1	4,1	108	26
TJ122		1	39	46	1
TJ22		1	0,62	58	93
D6		1	17	94	6
D7		1	27	190	7
TJ53		1	124	75	≤1
D10		1	3,1	102	33
D4		1	1,7	42	25
TJ126		1	12	16	1
TJ55		1	1,5	72	48
TJ185		1	0,34	49	144
TJ186		1	0,46	46	100

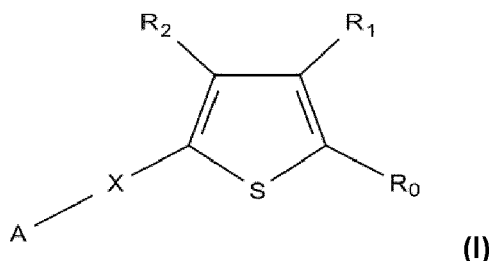
TJ130		1	3,9	88	23
TJ57		1	3,5	61	17
TJ187		1	1,2	74	62
TJ184		1	1,2	55	46
TJ113		1	0,9	74	82
TJ129		1	111	93	1
TJ118		1	3,3	99	30
TJ117		1	4,9	102	21
TJ170		3	0,57	55	96
TJ169		3	0,97	59	61

### Bibliografía

1. Romagnoli R, Baraldi PG, Pavani MG, Cruz-Lopez O, Hamel E, Balzarini J, Brognara E, Zuccato C, Gambari R. 2010. Synthesis and cellular pharmacology studies of a series of 2-amino-3-aryl-4-substituted thiophene derivatives. *Med. Chem.* 6: 329-343.
2. Huang Y, Dömling A. 2011. The Gewald multicomponent reaction. *Mol. Divers.* 15: 3-33.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general I:



en la que

- A se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub>; alqueno C<sub>2-7</sub>; alquino C<sub>2-7</sub>; haloalquilo C<sub>1-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; alcoilo C<sub>1-7</sub>; cicloalcoilo C<sub>3-10</sub>; ariloxilo; arilalquioxilo; oxiheterocíclico; tioalquilo C<sub>1-7</sub>; tiocicloalquilo C<sub>3-10</sub>; ariltio; arilalquiltio; alquilo sustituido con heterocíclico; alquioxilo sustituido con heterocíclico; grupos heteroarilo y arilo, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alquino C<sub>2-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoilo C<sub>1-7</sub>, cicloalcoilo C<sub>3-10</sub>, ariloxilo, arilalquioxilo, oxiheterocíclico, alquioxilo sustituido con heterocíclico, y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido;

- R<sup>0</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en amino; (mono o di)alquilamino C<sub>1-7</sub>; (mono o di)arilamino; azido; 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,2-il-;

- R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxi-*n*-butilo, carboxi-1-metiletilo, carboxi-2-metilpropilo, carboxi-2-metilbutilo, carboxi-*n*-pentilo, carboxidimetilpropilo, carboxi-*n*-hexilo, carboxi-2-metilpentilo, carboxi-3-metilpentilo, carboxi-*n*-heptilo; ciano; -COOH; -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -SO<sub>2</sub>R; -SO<sub>2</sub>NHR; -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -SO<sub>2</sub>OR; -PO(XR)<sub>2</sub>; y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde R<sup>b</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

en el que R y R<sup>a</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

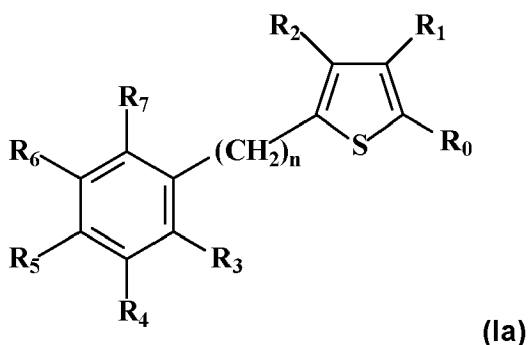
- R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; carboxialquilo C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>; ciano; -CONHMe; -COOH; -CONH<sub>2</sub>

- X se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-acetileno, -acetileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-etileno, -etileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>, en donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde n es 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

y/o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un estereoisómero del mismo y/o un solvato del mismo;

con la condición de que dicho compuesto no sea 2-amino-5-(3-benciloxipropil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(4-benciloxibutil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-*n*-hexil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-*n*-pentil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-*n*-heptil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-metil-4-(*n*-pentil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-*n*-hexil-4-metil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(2-feniletíl)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-*n*-decil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-*n*-nonil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-*n*-propil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-heptiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-butiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-3-ciano-5-[2-(2',5'-dimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-3-ciano-5-[2-(3',4',5'-trimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-4-metil-5-fenil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-4-metil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(2-naftalen-1-il-etil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(2-naftalen-2-iletíl)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(3-fenil-propil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(3-naftalen-1-il-propil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(3-naftalen-2-il-propil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(4-fenil-butíl)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-4-metil-5-(5-fenilpentil)-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-propil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; ácido 2-amino-5-hexil-4-metil-tiofeno-3-carboxílico; 2-amino-5-butil-tiofeno-3-carboxilato de metilo.

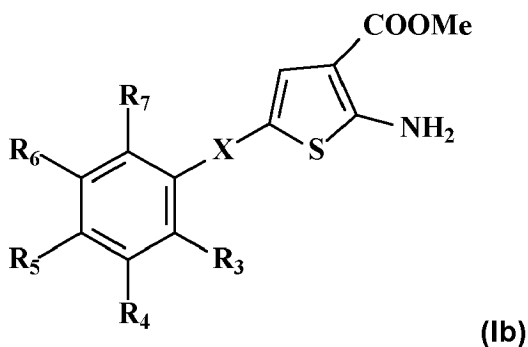
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula general Ia:



en la que R<sup>0</sup>, R<sup>1</sup> R<sup>2</sup> y n son como se definen en la reivindicación 1;

5 - R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-7</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; halógeno; amino; hidroxilo; y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido.

10 3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula general Ib:



en la que X es como se define en la reivindicación 1; y

15 - R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-7</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; halógeno; amino; hidroxilo; y donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido.

20 4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que A es alquilo C<sub>1-7</sub> o alqueno C<sub>2-7</sub>.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que A es fenilo o tiofeno.

25 6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4 a 5, en el que R<sup>1</sup> es un grupo carboximetilo o carboxietilo.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 y 6, en el que A es un grupo arilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo metoxilo y un grupo metilo.

30 8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 7, en el que X se selecciona del grupo que consiste en un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, un etileno y un acetileno.

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que n es 2.

35 10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4 a 9, en el que R<sup>0</sup> es amino.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4 a 10, en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno.

40 12. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(feniletíl)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(2-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(4-metoxi-2-metilfenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(2-tienil)etil)tiofeno-3-carboxilato; etil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; etil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; etil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; etil-2-amino-

- 5-(2-(2-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; 5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato de etil-2-amino-4-etoxicarbonilo; 2-amino-3-ciano-5-(2-(2-metoxifenil)etil)tiofeno; 2-amino-3-ciano-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno; etil-2-amino-5-(2-(2,5-dimetoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; 2-amino-3-ciano-5-(2-(fenil)etil)tiofeno; 2-amino-3-ciano-5-(2-(2,5-dimetoxifenil)etil)tiofeno; etil-2-amino-4-etoxicarbonil-5-(2-(2,5-dimetoximetoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(2-piridil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(3-piridil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-4-metil-5-(2-(2,5-dimetoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; N-metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxamida; 2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-metilamino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-dimetilamino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)oximetil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)aminometil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(4-metilfenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(3-metilfenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(fenil)metilsulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(fenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato; y metil-2-ftalimido-5-(2-(3-metilfenil)sulfanilmetil)tiofeno-3-carboxilato.
13. El compuesto según la reivindicación 1 o 12, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: metil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(feniletal)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(2-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(4-metoxi-2-metilfenil)etil)tiofeno-3-carboxilato; metil-2-amino-5-(2-(2-tienil)etil)tiofeno-3-carboxilato; etil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)etil)tiofeno-3-carboxilato; y etil-2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxilato.
14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o un compuesto seleccionado de 2-amino-5-(3-benciloxipropil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(4-benciloxibutil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-pentil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-heptil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-metil-4-(n-pentil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-4-metiltiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5(7-acetoxi;n-heptil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(2-feniletal)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-bencil-4-metil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-decil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-nonil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-propil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-feniltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-bencitiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-isopropiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-(terc-butil)tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-heptiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-butiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-N-ciclopropil-5-(metilsulfanilmetil)tiofeno-3-carboxamida; 2-amino-3-ciano-5-[2-(2',5'-dimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-3-ciano-5-[2-(3',4',5'-trimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-4-metil-5-fenetil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-4-metil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxamida; 2-amino-5-propil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; para su uso como medicamento.
15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o un compuesto seleccionado de 2-amino-5-(3-benciloxipropil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(4-benciloxibutil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-pentil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-heptil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-metil-4-(n-pentil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-4-metiltiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5(7-acetoxi;n-heptil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(2-feniletal)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-bencil-4-metil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-decil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-nonil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-propil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-feniltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-bencitiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-isopropiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-(terc-butil)tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-heptiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-butiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-N-ciclopropil-5-(metilsulfanilmetil)tiofeno-3-carboxamida; 2-amino-3-ciano-5-[2-(2',5'-dimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-3-ciano-5-[2-(3',4',5'-trimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-4-metil-5-fenetil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-4-metil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxamida; 2-amino-5-propil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; para su uso como medicamento para la prevención o el tratamiento del cáncer en un sujeto.
16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o un compuesto seleccionado de 2-amino-5-(3-benciloxipropil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(4-benciloxibutil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-pentil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-heptil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-metil-4-(n-pentil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-hexil-4-metiltiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5(7-acetoxi;n-heptil)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-(2-feniletal)-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-bencil-4-metil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-decil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-nonil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-n-propil-tiofeno-3-carboxilato de etilo; 2-amino-5-feniltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-bencitiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-isopropiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-(terc-butil)tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-heptiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-butiltiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-N-ciclopropil-5-(metilsulfanilmetil)tiofeno-3-carboxamida; 2-amino-3-ciano-5-[2-(2',5'-dimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-3-ciano-5-[2-(3',4',5'-

trimetoxifenil)etil]-4-metiltiofeno; 2-amino-4-metil-5-fenetil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-4-metil-tiofeno-3-carbonitrilo; 2-amino-5-(2-(4-metoxifenil)etil)tiofeno-3-carboxamida; 2-amino-5-propil-tiofeno-3-carboxilato de metilo; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

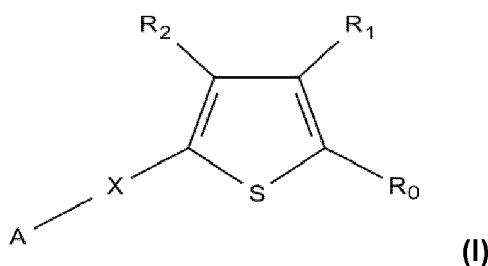
5 17. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende las etapas de:

(a) una reacción de Gewald de un compuesto enolizable (aldehído o cetona), azufre y un metileno activo que contiene un grupo ciano;

10 (b) protección del grupo 5-amino como ftalimida y transformaciones adicionales en la posición 2 del tiofeno partiendo de derivados de bromo o 2-bromometilo; introduciendo así la cadena lateral aromática, heterocíclica o lipófila; y

15 (c) desprotección de la función ftalimida por hidrazina o metilhidrazina para liberar el 5-aminotiofeno.

18. Un compuesto que tiene la fórmula general I: para su uso como medicamento;



20 en la que

25 - A se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub>; alquenilo C<sub>2-7</sub>; alquinilo C<sub>2-7</sub>; haloalquilo C<sub>1-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>; ariloxilo; arilalquiloxilo; oxiheterocíclico; tioalquilo C<sub>1-7</sub>; tiocicloalquilo C<sub>3-10</sub>; ariltio; arilalquiltio; alquilo sustituido con heterocíclico; alquiloxilo sustituido con heterocíclico; grupos heteroarilo y arilo, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>, alquinilo C<sub>2-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxilo C<sub>1-7</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>, ariloxilo, arilalquiloxilo, oxiheterocíclico, alquiloxilo sustituido con heterocíclico, y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido;

30 - R<sup>0</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en amino; (mono o di)alquilamino C<sub>1-7</sub>; (mono o di)arilamino; azido; 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,2-il-;

35 - R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en carboxialquilo C<sub>1-7</sub>; ciano; -COOH; -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -SO<sub>2</sub>R; -SO<sub>2</sub>NHR; -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -SO<sub>2</sub>OR; -PO(XR)<sub>2</sub>; y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde R<sup>b</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

40 en el que R y R<sup>a</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

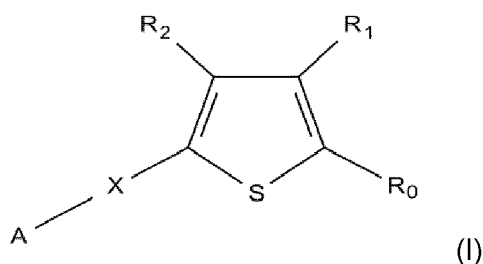
- R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; carboxialquilo C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>; ciano; -CONHMe; -COOH; -CONH<sub>2</sub>

45 - X se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-acetileno, -acetileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-etileno, -etileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>, en donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

50 y/o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un estereoisómero del mismo y/o un solvato del mismo.

19. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula general I; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

55



en la que

5 - A se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub>; alqueno C<sub>2-7</sub>; alquino C<sub>2-7</sub>; haloalquilo C<sub>1-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; alcoxilo C<sub>1-7</sub>; cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>; ariloxilo; arilalquioxilo; oxiheterocíclico; tioalquilo C<sub>1-7</sub>; tiocicloalquilo C<sub>3-10</sub>; ariltio; arilalquiltio; alquilo sustituido con heterocíclico; alquioxilo sustituido con heterocíclico; grupos heteroarilo y arilo, en donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>,  
 10 alqueno C<sub>2-7</sub>, alquino C<sub>2-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxilo C<sub>1-7</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-10</sub>, ariloxilo, arilalquioxilo, oxiheterocíclico, alquioxilo sustituido con heterocíclico, y en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, azido;

15 - R<sup>0</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en amino; (mono o di)alquilamino C<sub>1-7</sub>; (mono o di)arilamino; azido; 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,2-il-;

20 - R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en carboxialquilo C<sub>1-7</sub>; ciano; -COOH; -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -SO<sub>2</sub>R; -SO<sub>2</sub>NHR; -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -SO<sub>2</sub>OR; -PO(XR)<sub>2</sub>; y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde R<sup>b</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

en la que R y R<sup>a</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

25 - R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; carboxialquilo C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>; ciano; -CONHMe; -COOH; -CONH<sub>2</sub>

30 - X se selecciona independientemente del grupo que consiste en -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-acetileno, -acetileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-etileno, -etileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>, en donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, y en donde n es 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

y/o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de la misma y/o un estereoisómero de la misma y/o un solvato de la misma.

35 20. El compuesto según la reivindicación 18 o la composición farmacéutica según la reivindicación 19, para su uso como medicamento para la prevención o el tratamiento del cáncer en un sujeto.



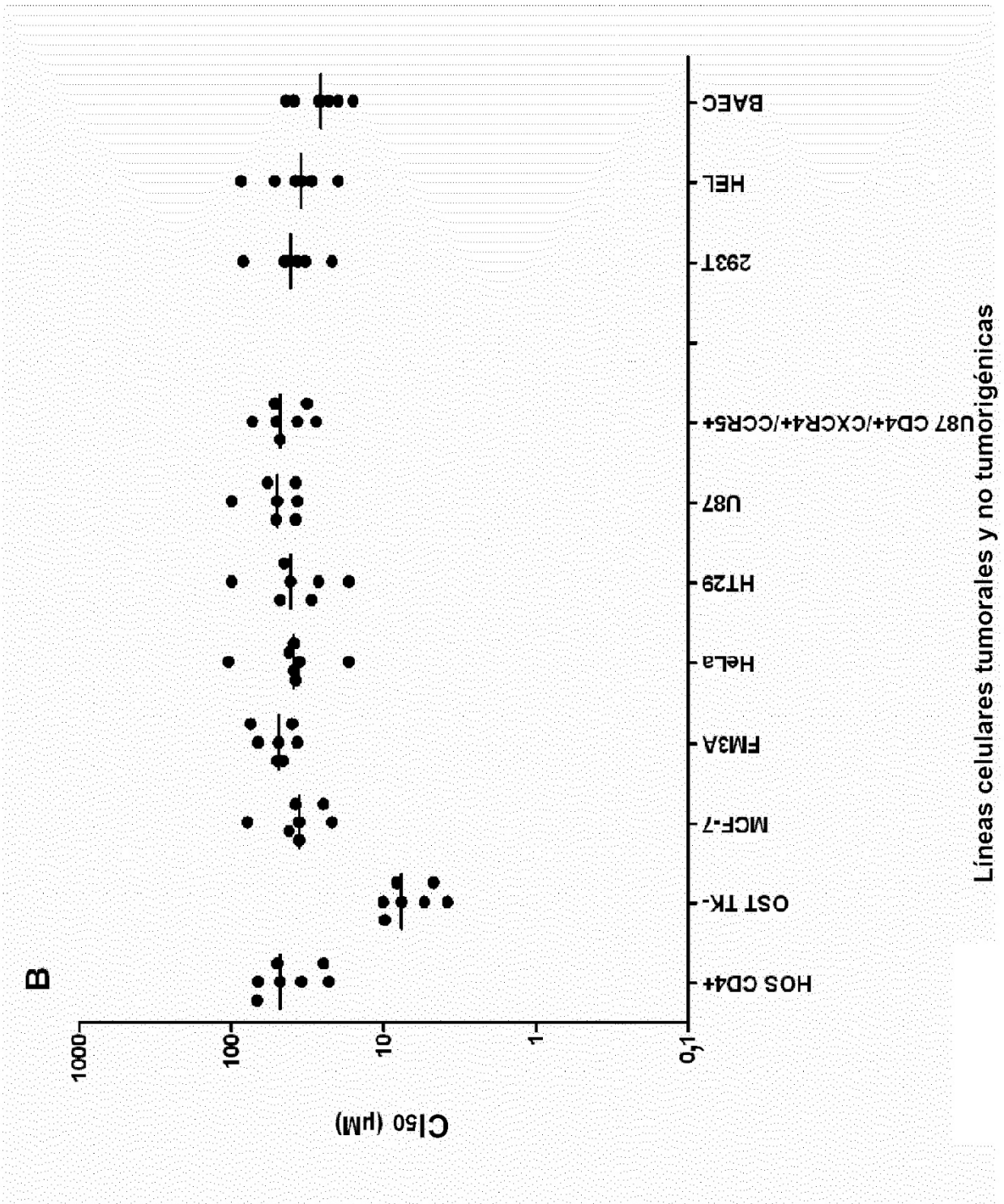


Fig. 1B



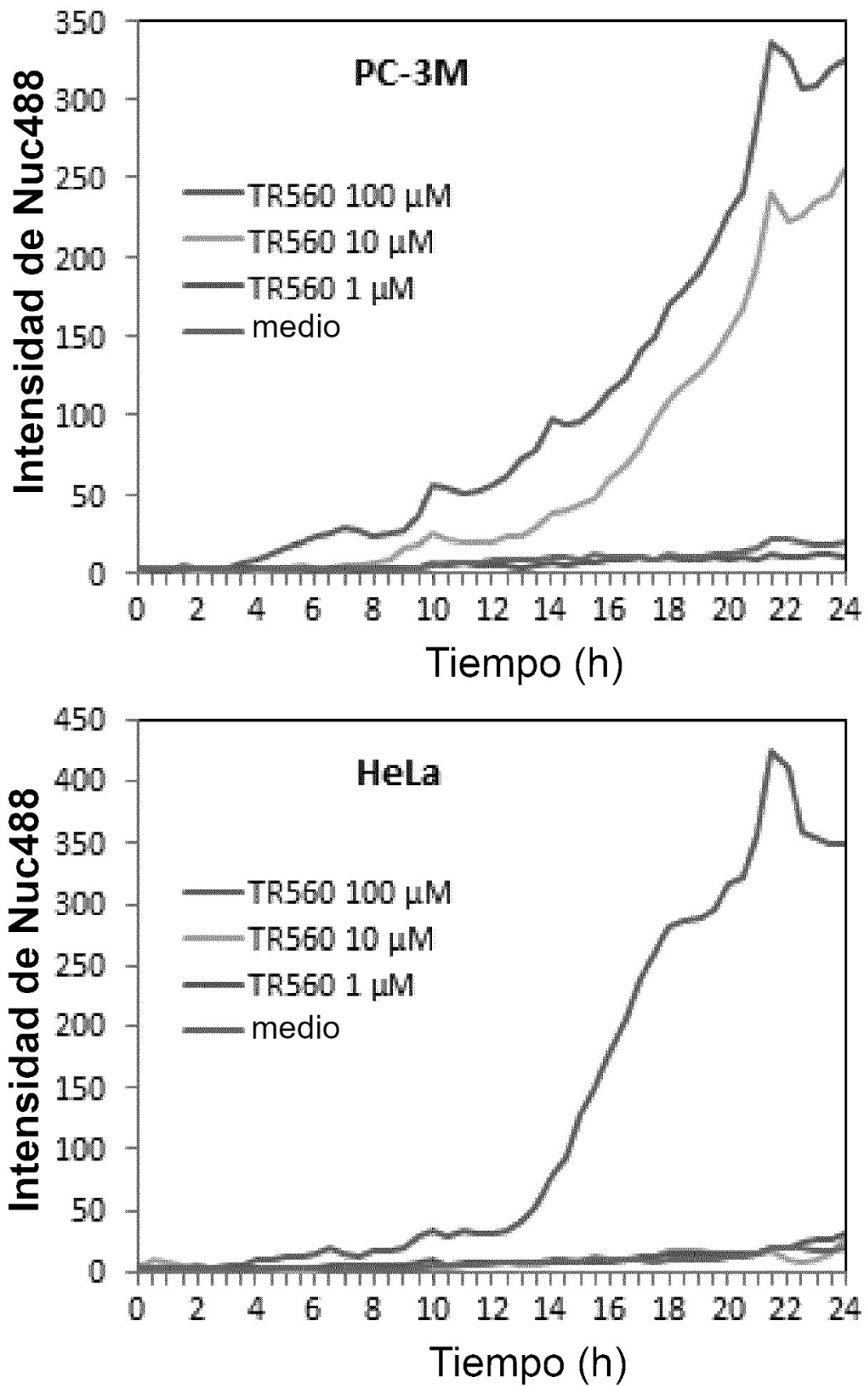


Fig. 2