

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 690**

51 Int. Cl.:

C07D 333/20 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2011 E 18199830 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2024 EP 3470407**

54 Título: **Compuestos útiles como moduladores de la TRPM8**

30 Prioridad:

05.11.2010 US 41063410 P

16.02.2011 US 201161443490 P

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

01.07.2024

73 Titular/es:

**FIRMENICH INCORPORATED (100.0%)
250 Plainsboro Road
Plainsboro, NJ 08536, US**

72 Inventor/es:

**PRIEST, CHAD;
NONCOVICH, ALAIN;
PATRON, ANDREW y
UNG, JANE**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 974 690 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 útiles como moduladores de la TRPM8

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura de fórmula (I).

5 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La presente invención proporciona compuestos útiles como moduladores del Canal 8 del Potencial Receptor Transitorio de Melastatina (TRPM8). El TRPM8 es un canal implicado en la sensación quimiotáctica, como la de frío a temperaturas bajas, así como en la sensación de agentes refrescantes conocidos, como el mentol y el Icilin. Sin embargo, muchos de los moduladores TRPM8 actualmente conocidos presentan deficiencias en cuanto a la potencia y/o la duración del efecto, la irritación de la piel y/o las mucosas, el olor, el sabor, la solubilidad y/o la toxicidad.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición tal como se define en la reivindicación 1. La presente invención también se refiere a un compuesto seleccionado del grupo definido en la reivindicación 6. Además, la presente invención se refiere a una composición que comprende un portador y un compuesto como se define en la reivindicación 6.

Descripción detallada de la invención**Definiciones**

Los términos "un" y "uno, una" no denotan una limitación de cantidad, sino más bien la presencia de al menos uno de los elementos referenciados. El término "o" o "y/o" se utiliza como palabra funcional para indicar que dos palabras o expresiones deben tomarse juntas o por separado. Los términos "que comprenda", "que tenga", "que incluya" y "que contenga" deben interpretarse como términos abiertos (es decir, que significan "que incluya, pero no se limite a"). Los puntos finales de todos los rangos dirigidos al mismo componente o propiedad son inclusivos e independientemente combinables.

El término "compuesto(s) presente(s)" o "compuesto(s) de la presente invención" se refiere a compuestos englobados por fórmulas estructurales divulgadas en el presente documento e incluye cualquier subgénero y compuestos específicos dentro de estas fórmulas cuya estructura se divulga en el presente documento. Los compuestos pueden identificarse por su estructura química y/o su nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante para la identidad del compuesto. Los compuestos aquí descritos pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, como isómeros de doble enlace(es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas aquí representadas abarcan todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos ilustrados, incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geoméricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en los enantiómeros o estereoisómeros que las componen utilizando técnicas de separación o técnicas de síntesis quirales bien conocidas por el experto. Los compuestos también pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma enol, la forma ceto y sus mezclas. Por consiguiente, las estructuras químicas aquí representadas abarcan todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos ilustrados. Los compuestos descritos también incluyen compuestos marcados isotópicamente en los que uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra convencionalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , etc. Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas y como N-óxidos. En general, los compuestos pueden ser hidratados, solvatados o N-óxidos. Algunos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en el presente documento y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención. Además, debe entenderse que, cuando se ilustran estructuras parciales de los compuestos, los corchetes indican el punto de unión de la estructura parcial al resto de la molécula. El término "tautómero", tal como se utiliza aquí, se refiere a isómeros que se transforman entre sí con gran facilidad, de modo que pueden existir juntos en equilibrio.

"Alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado, de cadena recta o cíclico derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano padre. El término "alquilo" incluye el "cicloalquilo" tal como se define a continuación. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo; etilo; propilos como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos como butan-1-ilo, butan-2-ilo (*sec-butilo*), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (*t-butilo*), ciclobutan-1-ilo, etc.; y similares. En algunas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$). En otras realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 10 átomos de

carbono (alquilo C_1-C_{10}). En otras realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C_1-C_6). El alquilo C_1-C_6 también se conoce como "alquilo inferior".

Se observa que cuando un grupo alquilo se conecta además a otro átomo, se convierte en un grupo "alquilenilo". En otras palabras, el término "alquilenilo" se refiere a un alquilo divalente. Por ejemplo, $-CH_2CH_3$ es un etilo, mientras que $-CH_2CH_2-$ es un etileno. Es decir, "alquilenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado o insaturado, ramificado, de cadena recta o cíclico, derivado de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un único átomo de carbono o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano, alqueno o alquino padre. El término "alquilenilo" incluye el "cicloalquilenilo", tal como se define a continuación. El término "alquilenilo" incluye específicamente grupos con cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces carbono-carbono simples, grupos que tienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles, grupos que tienen uno o más enlaces carbono-carbono triples y grupos que tienen mezclas de enlaces carbono-carbono simples, dobles y triples. En algunas realizaciones, un grupo alquilenilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono (alquilenilo C_1-C_{20}). En otras realizaciones, un grupo alquilenilo comprende de 1 a 10 átomos de carbono (alquilenilo C_1-C_{10}). En otras realizaciones, un grupo alquilenilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono (alquilenilo C_1-C_6).

"Alqueniilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado ramificado, de cadena recta o cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alqueno padre. El término "alqueniilo" incluye el "cicloalqueniilo" tal como se define a continuación. El grupo puede estar en conformación *cis* o *trans* respecto al doble enlace. Los grupos alqueniilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, y similares.

"Alquiniilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado ramificado, de cadena recta o cíclico que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alquino padre. Los grupos alquino típicos incluyen, pero no se limitan a, etileno; propinilos como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

"Alcoxi", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de la fórmula $-OR^{199}$, donde R^{199} es alquilo o alquilo sustituido como se define en el presente documento.

"Acilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-C(O)R^{200}$, donde R^{200} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzilo, bencilcarbonilo y similares.

"Ariilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático parental, tal como se define en el presente documento. Los grupos ariilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, *as-indaceno*, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadenio, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. En algunas realizaciones, un grupo ariilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono (ariilo C_6-C_{20}). En otras realizaciones, un grupo ariilo comprende de 6 a 15 átomos de carbono (ariilo C_6-C_{15}). En otras realizaciones, un grupo ariilo comprende de 6 a 15 átomos de carbono (ariilo C_6-C_{10}).

"Ariilalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se sustituye por un grupo ariilo como, según se define en el presente documento. Es decir, el ariilalquilo también puede considerarse un alquilo sustituido por ariilo. Los grupos ariilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se trate de fracciones alquilo específicas, se utilizará la nomenclatura ariilalqueniilo, ariilalqueniilo y/o ariilalquiniilo. En algunas realizaciones, un grupo ariilalquilo es (C_6-C_{30}) ariilalquilo, por *ejemplo*, la fracción alqueniilo, alqueniilo o alquiniilo del grupo ariilalquilo es (C_1-C_{10}) alquilo y la fracción ariilo es (C_6-C_{20}) ariilo. En otras realizaciones, un grupo ariilalquilo es (C_6-C_{20}) ariilalquilo, por *ejemplo*, la fracción alqueniilo, alqueniilo o alquiniilo del grupo ariilalquilo es (C_1-C_8) alquilo y la fracción ariilo es (C_6-C_{12}) ariilo. En otras realizaciones, un grupo ariilalquilo es (C_6-C_{15}) ariilalquilo, por *ejemplo*, la fracción alqueniilo, alqueniilo o alquiniilo del grupo ariilalquilo es (C_1-C_5) alquilo y la fracción ariilo es (C_6-C_{10}) ariilo.

"Carbocíclico" o "Carbocíclico", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente cíclico saturado o parcialmente saturado, buy noy aromático, incluyendo cicloalquilo, cicloalqueniilo y cicloalquiniilo como se define en el presente documento. Los grupos carbocíclicos típicos incluyen, entre otros, grupos derivados del ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y similares. En algunas realizaciones, el grupo

cicloalquilo comprende de 3 a 10 átomos de anillo (cicloalquilo C₃.C₁₀). En otras realizaciones, el grupo cicloalquilo comprende de 3 a 7 átomos de anillo (cicloalquilo C₃.C₇). El carbociclilo puede estar además sustituido por uno o más heteroátomos incluyendo, pero sin limitarse a, N, P, O, S y Si, que se unen a los átomos de carbono del cicloalquilo mediante enlace monovalente o multivalente.

- 5 Los "heteroalquilos", por sí mismos o como parte de otros sustituyentes, se refieren a grupos alquilo, en los que uno o más de los átomos de carbono están sustituidos, cada uno independientemente del otro, por heteroátomos o grupos heteroatómicos iguales o diferentes. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos típicos que pueden sustituir a los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NH-, -S(O)₂NH- y similares y combinaciones de los mismos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos pueden colocarse en cualquier
- 10 posición interior del alquilo o alqueno. Los grupos heteroatómicos típicos que pueden incluirse en estos grupos incluyen, pero no se limitan a, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR²⁰¹R²⁰²-, =N-N-, -N=N-, -N=N-NR²⁰³R²⁰⁴-, -PR²⁰⁵-, -P(O)₂-, -POR²⁰⁶-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -SnR²⁰⁷ R²⁰⁸- y similares, donde -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR²⁰¹R²⁰²-, =N-N-, -N=N-, -N=N-NR²⁰³R²⁰⁴-, -PR²⁰⁵-, -P(O)₂-, -POR²⁰⁶-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -SnR²⁰⁷ R²⁰⁸- son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo,
- 15 cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, o un grupo protector.

"Heterociclo" o "heterociclilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical carbocíclico en el que uno o más átomos de carbono se sustituyen independientemente por el mismo heteroátomo o por otro diferente. El heterociclilo puede estar además sustituido por uno o más heteroátomos, incluidos, entre otros, N, P, O, S y Si, que se unen a los átomos de carbono del heterociclilo mediante enlaces monovalentes o multivalentes. Los heteroátomos típicos para sustituir al átomo o átomos de carbono incluyen, entre otros, N, P, O, S, Si, *etc.* Los grupos heterociclilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de epóxidos, azirinas, tiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidona, quinuclidina y similares. En algunas realizaciones, el grupo heterociclilo comprende de 3 a 10 átomos de anillo (heterociclilo de 3-10 miembros). En otras realizaciones, el grupo heterociclilo

20 comprende de 5 a 7 átomos de anillo (heterociclilo de 5-7 miembros). Un grupo cicloheteroalquilo puede estar sustituido en un heteroátomo, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, con un grupo alquilo (C₁.C₆). Como ejemplos específicos, el N-metil-imidazolidinilo, el N-metil-morfolinilo, el N-metil-piperazinilo, el N-metil-piperidinilo, el N-metil-pirazolidinilo y el N-metil-pirrolidinilo se incluyen dentro de la definición de "heterociclilo" Un grupo heterociclilo puede estar unido al resto de la molécula *mediante* un átomo de carbono del anillo o un heteroátomo del anillo.

30 "Halo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical -F, -Cl, -Br o -I.

"Heteroarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de un sistema de anillos heteroaromáticos padre, tal como se define en el presente documento. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, entre otros, grupos derivados de acridina, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinoleína, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo comprende de 5 a 20 átomos de anillo (heteroarilo de 5-20 miembros). En otras realizaciones, el grupo heteroarilo comprende de 5 a 10 átomos de anillo (heteroarilo de 5-10 miembros). Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen los derivados de furano, tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, indol, piridina, pirazol, quinoleína, imidazol, oxazol, isoxazol y pirazina.

"Heteroarilalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o *sp*³, se sustituye por un grupo heteroarilo. Cuando se trata de fracciones alquilo específicas, se utiliza la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-21 miembros, por *ejemplo*, la fracción alquenilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es un alquilo (C₁.C₆) y la fracción heteroarilo es un heteroarilo de 5-15 miembros. En otras realizaciones, el heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-13 miembros, por *ejemplo*, la fracción de alquenilo, alquenilo o alquinilo es un alquilo (C₁.C₃) y la fracción de heteroarilo es un heteroarilo de 5-10 miembros.

El "grupo protector" se refiere a una agrupación de átomos que cuando se une a un grupo funcional reactivo en una molécula enmascara, reduce o impide la reactividad del grupo funcional. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores en Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2ª ed. 1991) y Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Los grupos protectores amino representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), *tert-butoxicarbonilo* ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("SES"), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitroveratrilocarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado o alquilado, tal como los éteres de bencilo y de tritilo, así como los éteres de alquilo, los éteres de tetrahidropiranilo, los éteres de trialkilsililo y los éteres de alilo.

"Sal" se refiere a una sal de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) sales de adición ácida, formadas con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares o formadas con ácidos orgánicos como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido hexanoico, el ácido ciclopentanopropiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido láctico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido málico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanfor sulfónico, 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original es sustituido por un ion metálico, por *ejemplo* un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica como la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

"Solvato" significa un compuesto formado por solvatación (la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto), o un agregado que consiste en un ion o molécula de soluto, es decir, un compuesto de la presente invención, con una o más moléculas de disolvente. Cuando el agua es el disolvente, el solvato correspondiente es "hidrato".

"N-óxido", también conocido como óxido de amina o amina-N-óxido, significa un compuesto que deriva de un compuesto de la presente invención a través de la oxidación de un grupo amina del compuesto de la presente invención. Un N-óxido contiene típicamente el grupo funcional $R^3N^+O^-$ (a veces escrito como $R_3N=O$ o $R_3N_{-}O$).

El término "sustituido", cuando se utiliza para modificar un grupo o radical especificado, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado son sustituidos cada uno, independientemente de los demás, con el mismo o diferente sustituyentes. Los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado incluyen, pero no se limitan a $-R^a$, halo, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R^b es independientemente hidrógeno o R^a ; y cada R^c es independientemente R^b o, alternativamente, los dos R^c se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Como ejemplos específicos, $-NR^cR^c$ incluye $-NH_2$, $-NH$ -alquilo, N-pirrolidinilo y N-morfolinilo. Como otro ejemplo específico, se entiende que un alquilo sustituido incluye $-alquilen-O$ -alquilo, $-alquilenO$ -heteroalquilo, $-alquilenO$ -cicloheteroalquilo, $-alquilenO$ -C(O)OR^b, $-alquilenO$ -C(O)NR^bR^b, y $-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$. El uno o más grupos sustituyentes, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo cíclico, incluyendo el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo.

Del mismo modo, los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono insaturados en el grupo o radical especificado incluyen, pero no se limitan a, R^a ,

halo, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a , R^b y R^c son los definidos anteriormente.

Los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, $-R^a$, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ and $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a , R^b y R^c son como se han definido anteriormente.

Los grupos sustituyentes de las listas anteriores útiles para sustituir otros grupos o átomos especificados serán evidentes para los expertos en la materia.

El término "sustituido" contempla y permite específicamente una o más sustituciones que son comunes en la técnica. Sin embargo, los expertos en la materia suelen entender que los sustituyentes deben seleccionarse de forma que no afecten negativamente a las características útiles del compuesto ni interfieran negativamente en su función. Los

sustituyentes adecuados pueden incluir, por ejemplo, grupos halógenos, grupos perfluoroalquilo, grupos perfluoroalcoxi, grupos alquilo, grupos alquenilo, grupos alquínilo, grupos hidroxilo, grupos oxo, grupos mercapto, grupos alquiltio, grupos alcoxi, grupos arilo o heteroarilo, grupos ariloxi o heteroariloxi, grupos arilalquilo o heteroarilalquilo, grupos arilcoxi o heteroarilcoxi, grupos amino, grupos alquil- y dialquilamino, grupos carbamoilo, grupos alquilcarbonilo, grupos carboxilo, grupos alcoxycarbonilo, grupos alquilaminocarbonilo, grupos dialquilaminocarbonilo, grupos arilcarbonilo, grupos ariloxycarbonilo, grupos alquilsulfonilo, grupos arilsulfonilo, grupos cicloalquilo, grupos ciano, grupos alquiltio C₁-C₆, grupos ariltio, grupos nitro, grupos ceto, grupos acilo, grupos boronato o boronilo, grupos fosfato o fosfonilo, grupos sulfamilo, grupos sulfonilo, grupos sulfinilo y combinaciones de los mismos. En el caso de combinaciones sustituidas, como "arilalquilo sustituido", el grupo arilo o el grupo alquilo pueden estar sustituidos, o ambos grupos, arilo y alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes. Además, en algunos casos, los sustituyentes adecuados pueden combinarse para formar uno o más anillos, como saben los expertos en la materia.

El término "opcionalmente sustituido" denota la presencia o ausencia del grupo sustituyente. Por ejemplo, el alquilo opcionalmente sustituido incluye tanto el alquilo no sustituido como el alquilo sustituido. Los sustituyentes utilizados para sustituir a un grupo especificado pueden ser sustituidos adicionalmente, normalmente con uno o más grupos iguales o diferentes seleccionados de entre los diversos grupos especificados anteriormente.

"Portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto.

Un "producto personal", tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier producto que es utilizado por o útil para una persona o animal, opcionalmente en contacto con la persona o animal durante su uso previsto, por ejemplo, en contacto superficial como el contacto de la piel o mucosa con la persona o animal durante su uso previsto.

Tal y como se utiliza en el presente documento, una "composición ingerible" incluye cualquier composición que, sola o junto con otra sustancia, es adecuada para ser tomada por vía oral, esté destinada al consumo o no. La composición ingerible incluye tanto los "productos alimenticios o bebidas" como los "productos no comestibles". Por "productos alimenticios o bebidas" se entiende cualquier producto comestible destinado al consumo humano o animal, incluidos los sólidos, semisólidos o líquidos (por ejemplo, bebidas). La expresión "productos no alimenticios o bebidas" o "composición no comestible" incluye cualquier producto o composición que pueda ser introducido en la boca por personas o animales con fines distintos al consumo o como alimento o bebida. [Por ejemplo, la composición de producto no alimenticio o no comestible incluye suplementos, nutracéuticos, productos alimenticios funcionales (por ejemplo, cualquier alimento fresco o procesado del que se afirma que tiene propiedades promotoras de la salud y/o preventivas de la enfermedad más allá de la función nutricional básica de suministrar nutrientes), medicamentos farmacéuticos y de venta libre, producto de cuidado oral, productos cosméticos como bálsamos labiales endulzados, y otros productos de cuidado personal que pueden contener o no algún edulcorante..

Un "portador o excipiente ingeriblemente aceptable" es un medio y/o composición que se utiliza para preparar una forma de dosificación dispersa deseada del compuesto inventivo, con el fin de administrar el compuesto inventivo en una forma dispersa/diluida, de modo que se maximice la eficacia biológica del compuesto inventivo. El ingrediente aceptable puede estar en cualquier forma dependiendo del uso previsto del producto, por ejemplo, sólido, semisólido, líquido, pasta, gel, loción, crema, material espumoso, suspensión, solución, o cualquier combinación de los mismos (como un líquido con contenido sólido). Los ingredientes ingeribles incluyen muchos ingredientes alimenticios comunes, como el agua con pH neutro, ácido o básico, los zumos de frutas o verduras, el vinagre, los adobos, la cerveza, el vino, las emulsiones naturales de agua y grasa, como la leche o la leche condensada, los aceites y mantecas comestibles, los ácidos grasos y sus ésteres alquílicos, oligómeros de bajo peso molecular de propilenglicol, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, y dispersiones o emulsiones de dichas sustancias hidrofóbicas en medios acuosos, sales como el cloruro de sodio, harinas de trigo, disolventes como el etanol, diluyentes sólidos comestibles como polvos o harinas vegetales, u otros vehículos líquidos; auxiliares de dispersión o suspensión; agentes tensioactivos; agentes isotónicos; agentes espesantes o emulsionantes, conservantes; aglutinantes sólidos; lubricantes y similares.

Un "sabor" se refiere aquí a la percepción del gusto en un sujeto, que incluye el dulce, el ácido, el salado, el amargo y el umami. El sujeto puede ser un humano o un animal.

Un "agente saborizante" se refiere aquí a un compuesto o a la sal o solvato aceptable para la ingestión del mismo que induce un sabor o gusto en un animal o en un ser humano. El agente saborizante puede ser natural, semisintético o sintético.

Un "modulador" se refiere aquí a un compuesto que puede regular la actividad de TRPM8. Dicha regulación incluye la activación de TRPM8, el bloqueo de TRPM8 o la potenciación/reducción de la activación de TRPM8. Es decir, los moduladores incluyen agonistas, antagonistas, potenciadores, etc.

El término "quimiestesia" o "sensación quimiestésica" se refiere aquí a la sensibilidad de la superficie corporal, por ejemplo, la piel y/o las superficies mucosas, que surge cuando la superficie corporal se expone al calor o al frío o cuando los compuestos químicos activan los receptores asociados con los sentidos que median en el dolor, el tacto y la percepción térmica/fría. En particular, estas reacciones inducidas por sustancias químicas no encajan en las categorías sensoriales tradicionales del gusto y el olfato. Algunos ejemplos de sensaciones quimiestésicas son la

irritación parecida a la quemadura que produce el chile, el frescor del mentol de los enjuagues bucales y las cremas analgésicas tópicas, el escozor u hormigueo de la carbonatación en la nariz y la boca, y la inducción a la lágrima de la cebolla. Es decir, las sensaciones quimiéstésicas pueden surgir por la activación química directa de los canales iónicos de las fibras nerviosas sensoriales, por ejemplo el TRPM8. Dado que las fibras nerviosas quimiorresonantes están presentes en todos los tipos de piel, las sensaciones quimioéstésicas pueden despertarse desde cualquier parte de la superficie corporal, así como desde las superficies mucosas de la nariz, la boca, los ojos, etc.

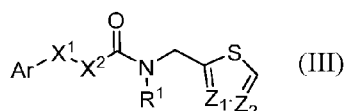
Un "modificador de la sensación quimiéstésica" o "agente modificador de la sensación quimiéstésica" se refiere aquí a un compuesto o a una sal aceptable para la ingestión o a un solvato del mismo que modula, incluyendo el aumento o la potenciación, la inducción o el bloqueo del sabor dulce de un agente saborizante dulce en un animal o en un ser humano.

Una "cantidad moduladora de la sensación quimiéstésica" se refiere aquí a una cantidad de un compuesto de la presente invención que es suficiente para alterar (ya sea inducir, aumentar o disminuir) la sensación quimiéstésica en un producto personal, lo suficiente como para ser percibida por un sujeto animal o humano. En muchas realizaciones de la invención, al menos alrededor de 0,001 ppm del presente compuesto tendría que estar presente para que la mayoría de los sujetos animales o humanos perciban una modulación de la sensación quimiéstésica en un producto personal que comprenda el presente compuesto. Una amplia gama de concentración que se emplearía típicamente para proporcionar económicamente un grado deseable de modulación de la sensación quimiéstésica puede ser de aproximadamente 0,001 ppm a 1000 ppm, o de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 500 ppm, o de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 300 ppm, o de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 200 ppm, o de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 150 ppm, o de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 100 ppm.

Una "cantidad que induce la sensación quimiéstésica" o "cantidad que aumenta la sensación quimiéstésica" se refiere aquí a una cantidad de un compuesto que es suficiente para inducir o aumentar una sensación quimiéstésica percibida por un animal o un ser humano. Una gama amplia de una cantidad inductora/aumentadora de la sensación quimiéstésica puede ser de aproximadamente 0,001 ppm a 100 ppm, o una gama estrecha de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 10 ppm. Los rangos alternativos de las cantidades inductoras/incrementadoras de la sensación química pueden ser de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 30 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 15 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 5 ppm, o de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 3 ppm.

Realizaciones de las composiciones/compuestos

La presente invención también se refiere a una composición ingerible, que comprende un ingrediente aceptable para la ingestión y uno o más compuestos que tienen la estructura de la fórmula (I):



o una sal o un solvato del mismo; en la que

Ar es arilo opcionalmente sustituido;

X¹-X² es O-CR^{2a}R^{2b} o CH=CH;

R¹ es un alquilo C₁₋₁₀, un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidilo y triazinilo, o un arilo opcionalmente sustituido;

R^{2a} y R^{2b} son hidrógeno; y

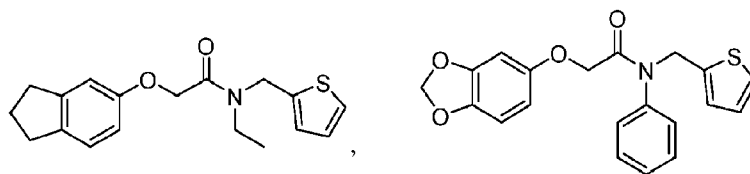
Z₁ y Z₂ son independientemente nitrógeno o CH, siempre que Z₁ y Z₂ no sean ambos nitrógeno;

en el que el sustituyente opcional de Ar es uno o más de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alqueno seleccionado del grupo que consiste en etenilo, propenilo y butenilo, alcoxi representado por -O-R¹⁹⁹, en el que R¹⁹⁹ es un alquilo C₁₋₁₀, hidroxilo, halo, nitro, ciano, o dos sustituyentes, junto con los átomos a los que están unidos, forman un carbociclilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 5-7 miembros que contiene uno o más heteroátomo(s) seleccionado(s) entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

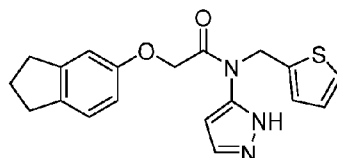
donde el sustituyente opcional de R¹ es uno o más de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alqueno seleccionado del grupo que consiste en etenilo, propenilo y butenilo, alcoxi representado por -O-R¹⁹⁹, donde R¹⁹⁹ es un alquilo C₁₋₁₀, hidroxilo, halo, nitro o ciano.

En una realización de la Fórmula (III), Ar es fenilo opcionalmente sustituida.

En una realización, el compuesto de fórmula (III) es



o



- 5 En algunas realizaciones específicas de la presente invención, el compuesto de Fórmula (III) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de la Tabla A y la Tabla B a continuación:

Tabla A.

Tabla A

Tabla A

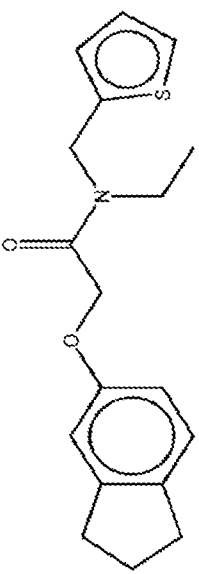
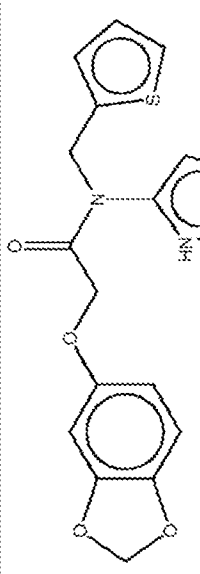
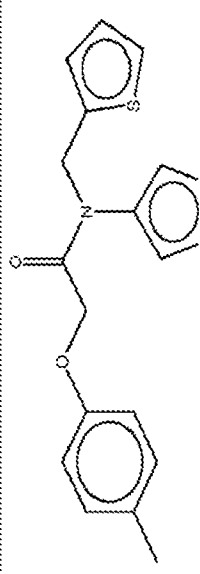
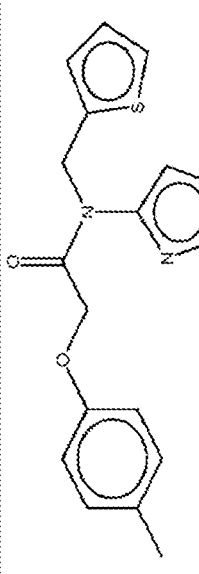
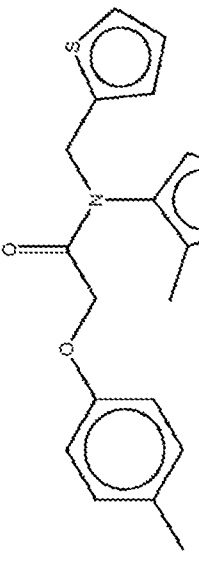
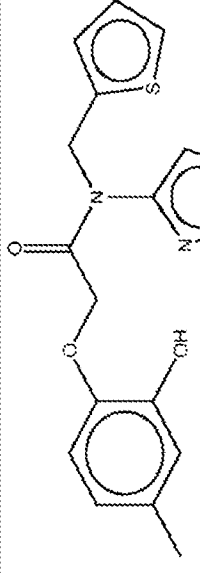

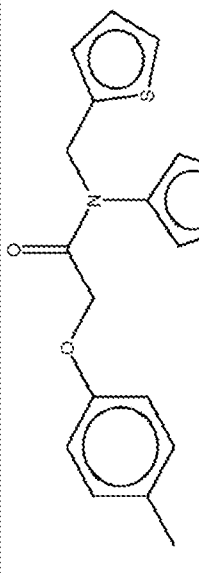
			
			

Tabla A

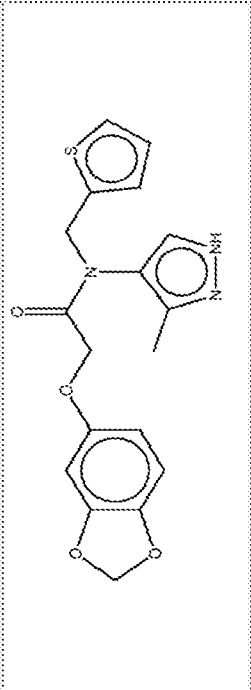
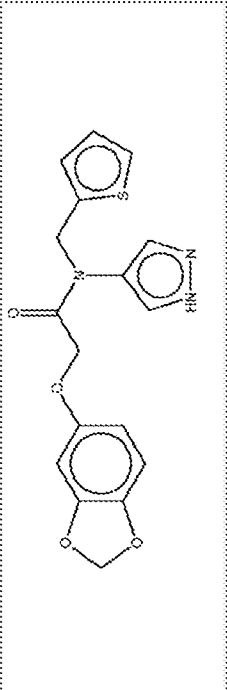
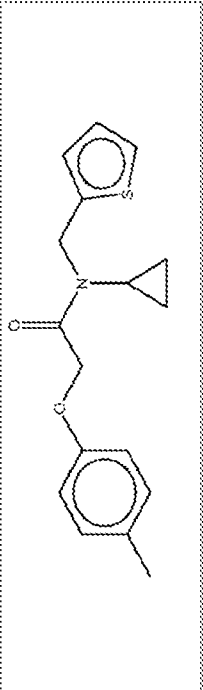
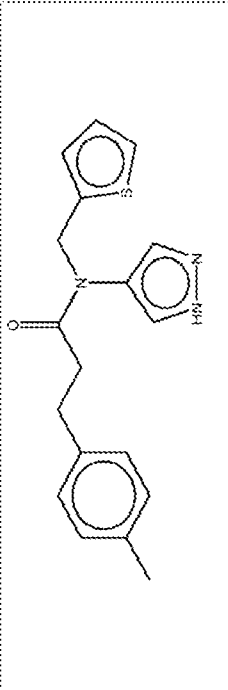
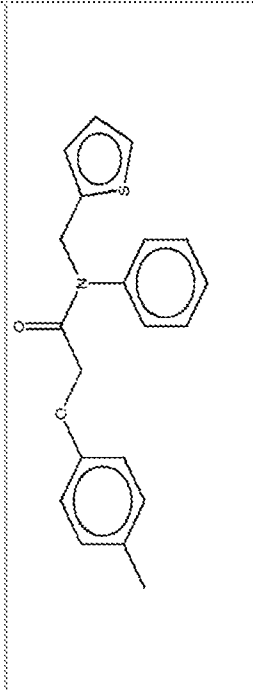
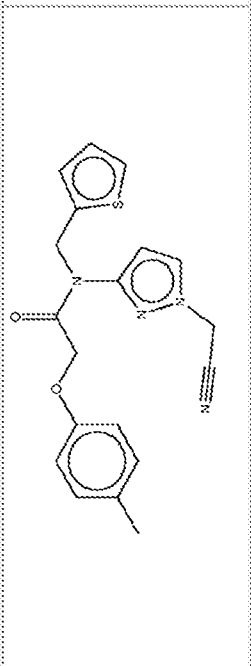
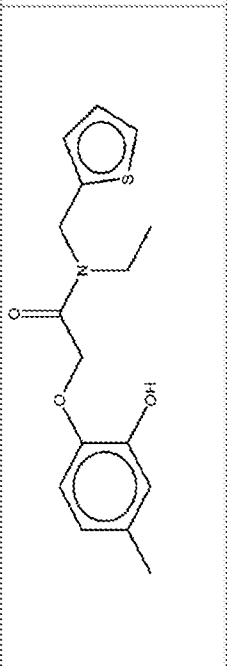
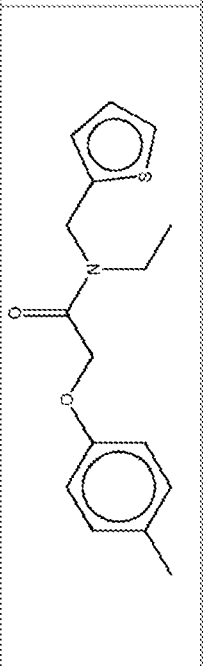
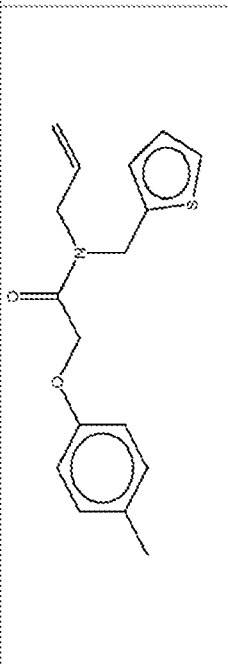
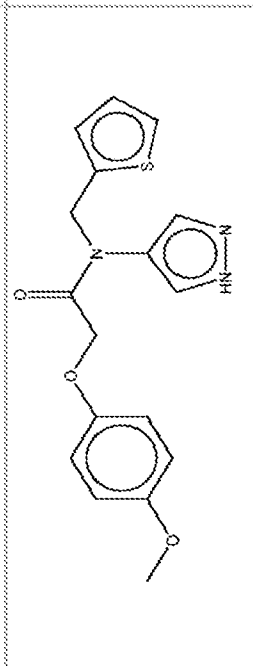
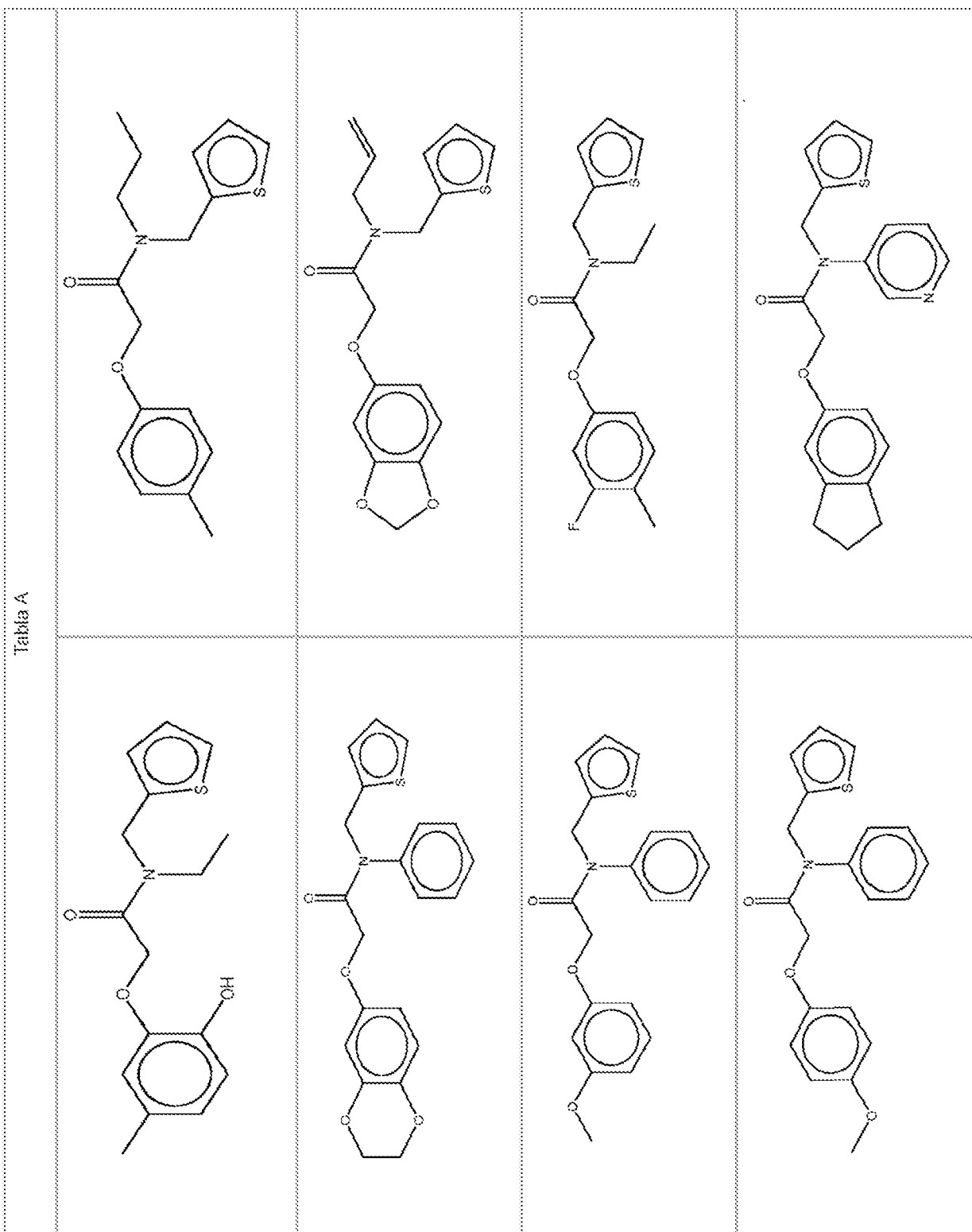
				
				

Tabla A



Takia A

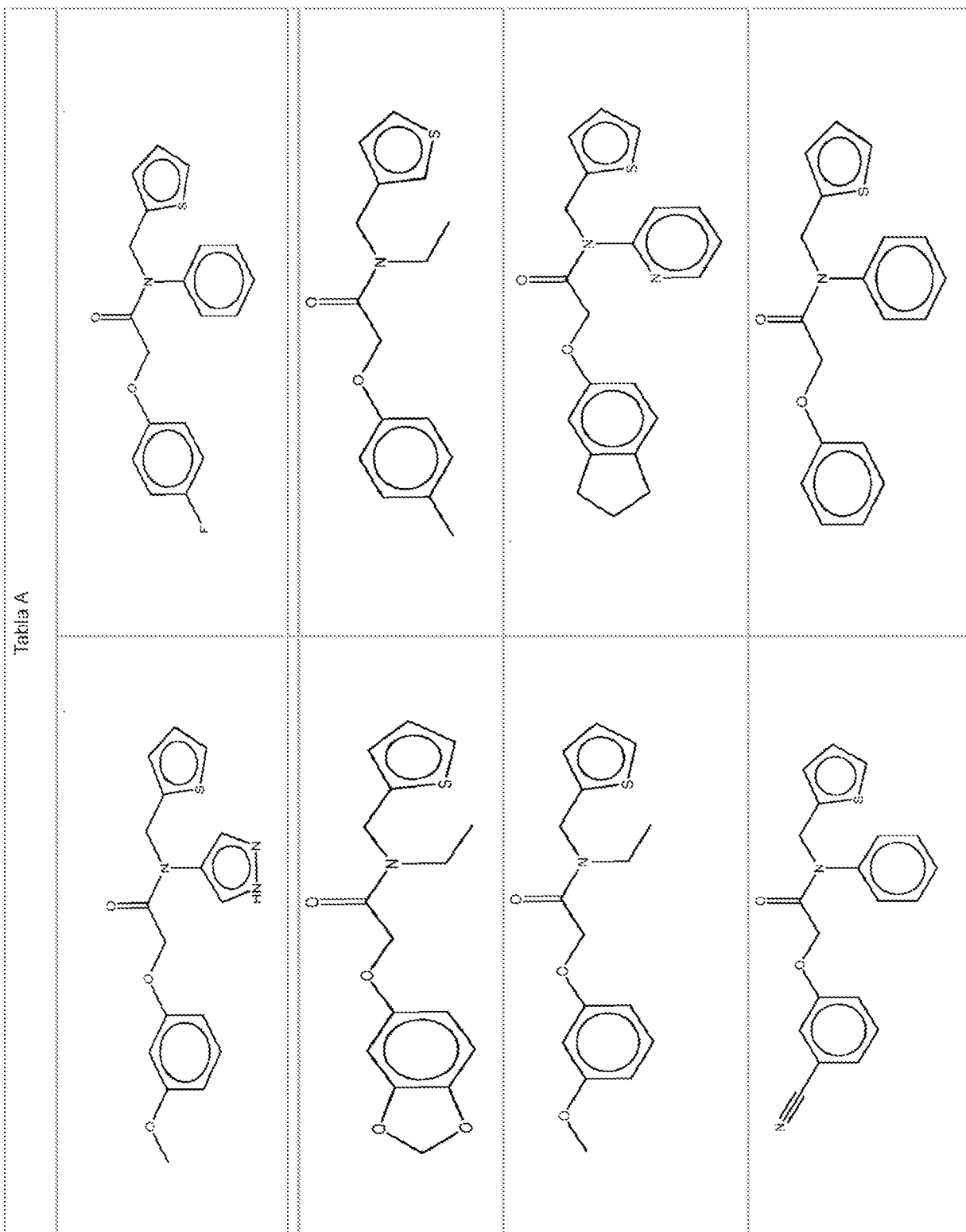


Tabla A

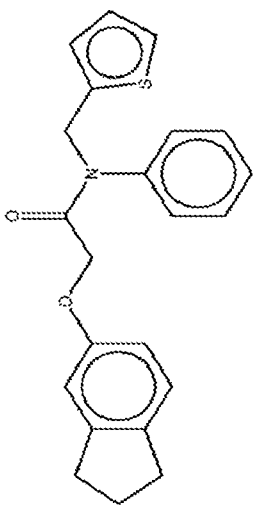
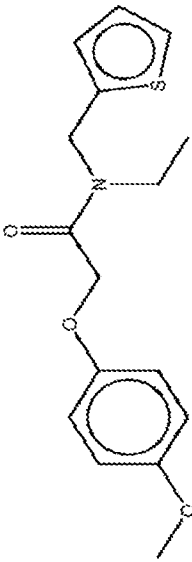
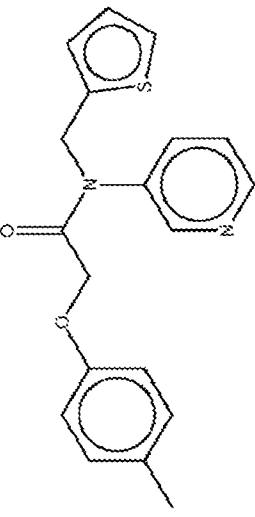
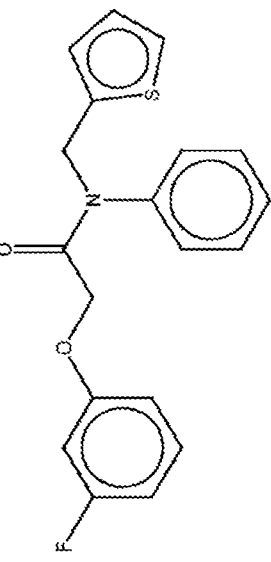
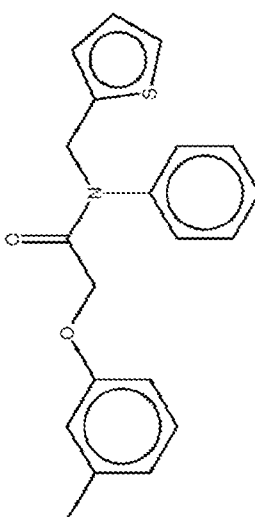


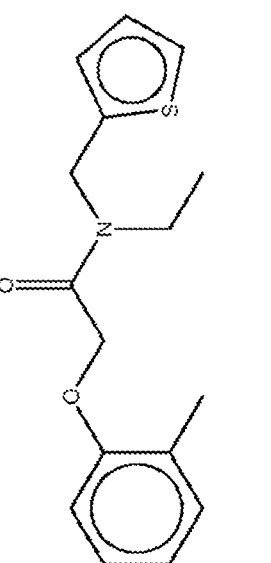
			
			

Tabla A

<chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C2=CC=CC=C2)CC3=CC=CS3</chem>	<chem>CCN(CC)C(=O)CCOC1=CC=C(C=C1)CC2=CC=CS2</chem>	<chem>CCN(CC)C(=O)CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=N2</chem>	<chem>CCN(CC)C(=O)CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=N2</chem>
<chem>CCN(CC)C(=O)CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C)S2</chem>	<chem>CCN(CC)C(=O)CCOC1=CC=C(C=C1)CC2=CC=CS2</chem>	<chem>CCN(CC)C(=O)CCOC1=CC=C(C=C1)CC2=CC=CS2</chem>	<chem>CCN1C=NC=C1C(=O)CCOC1=CC=C(C=C1)CC2=CC=CS2</chem>

Tabla A

Tabla A

Tabla A

Tablita A

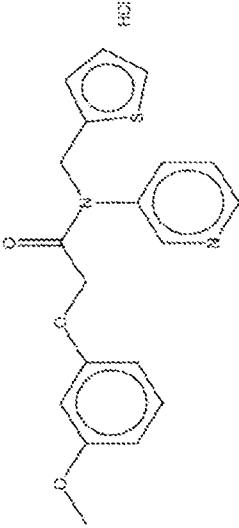
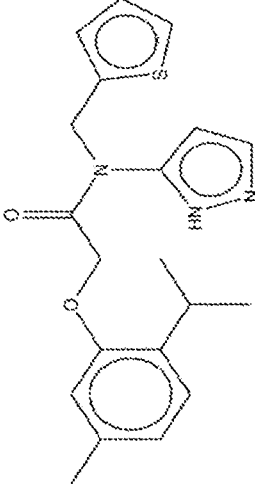
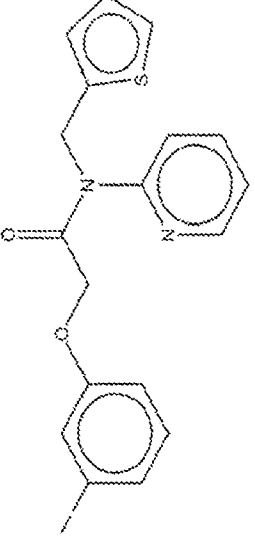
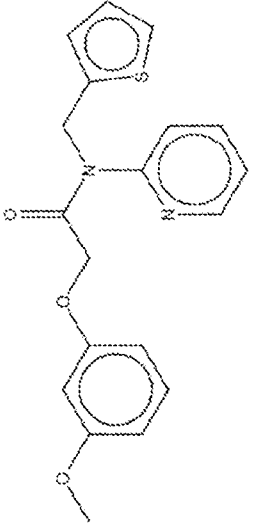
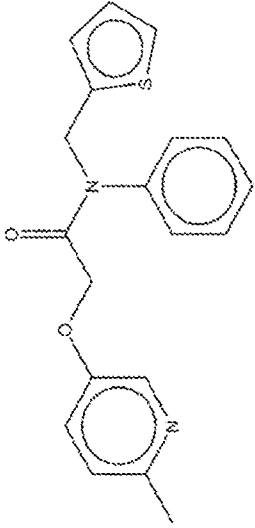
			
			

Tabla A

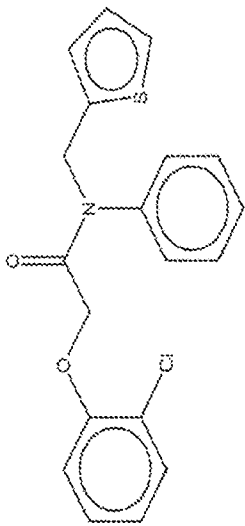
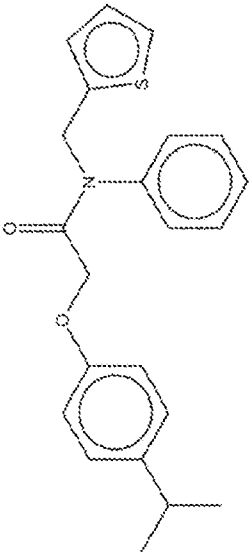
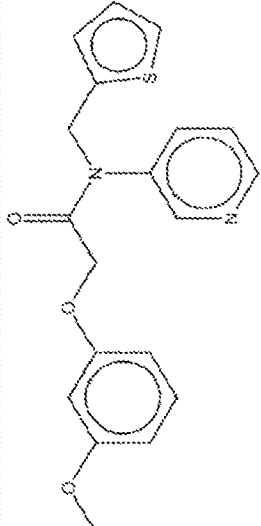
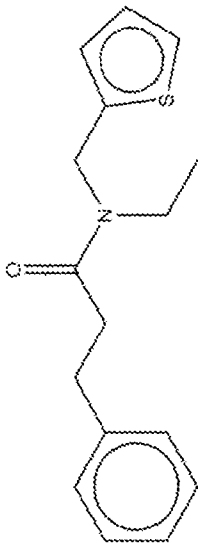
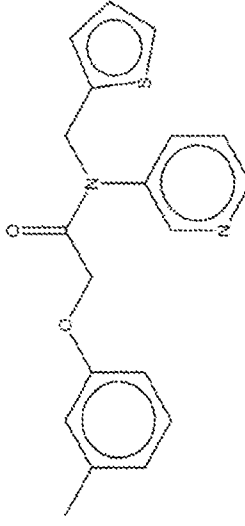
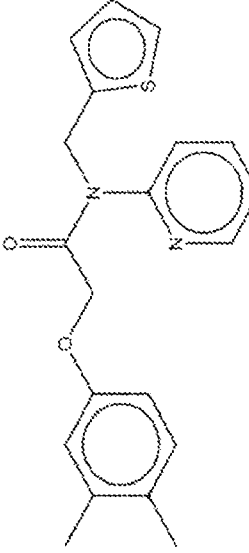
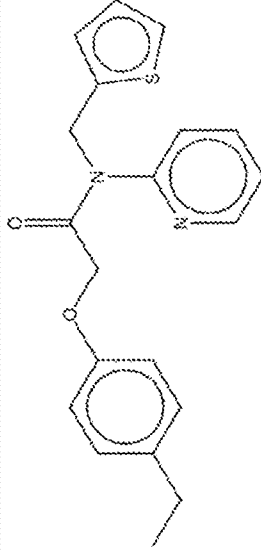
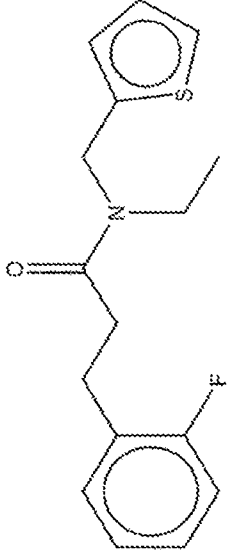
			
			

Tabla A

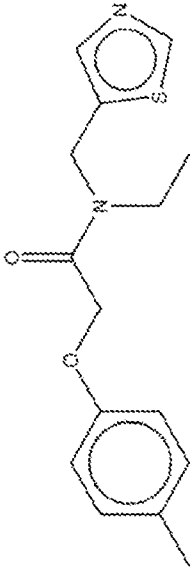
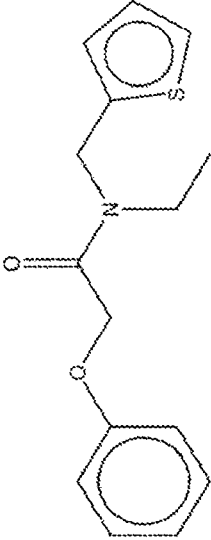
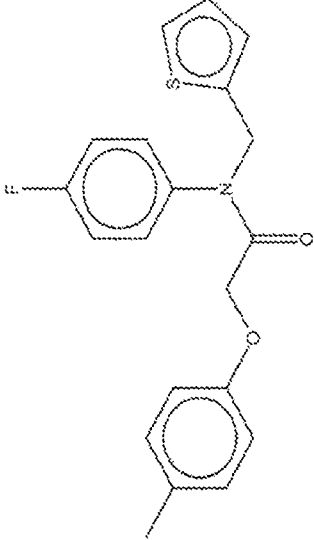
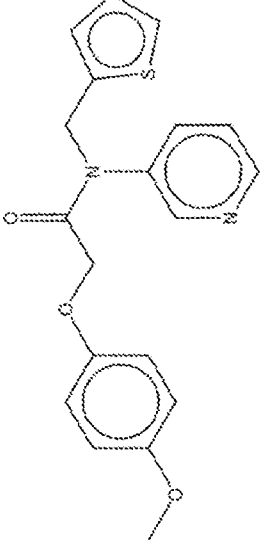
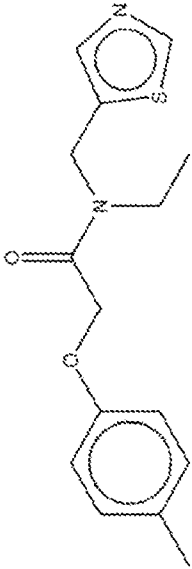
			
			

Tabla A

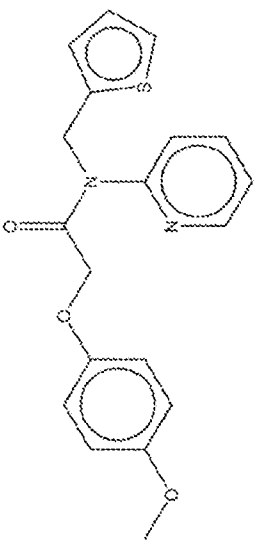
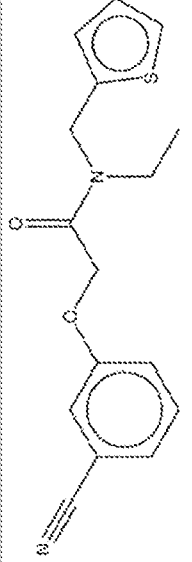
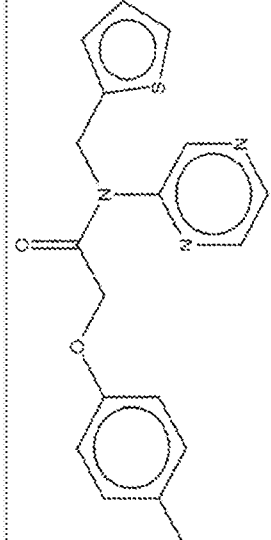
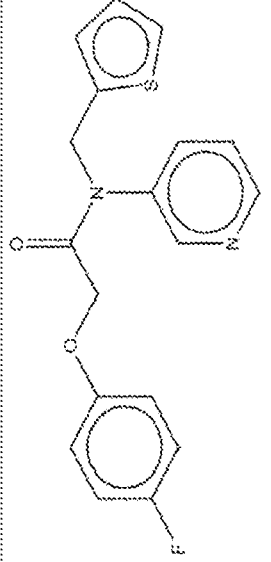
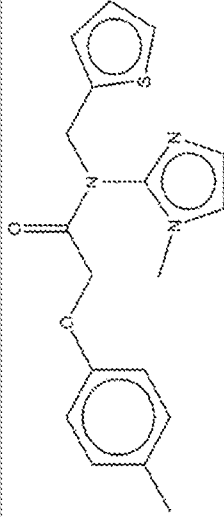
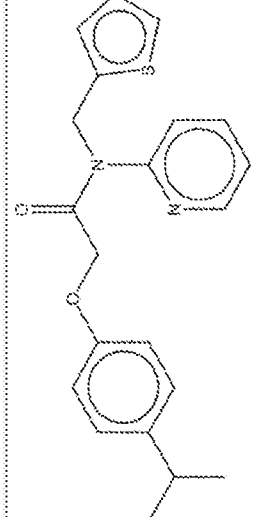
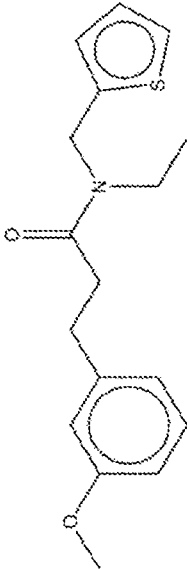
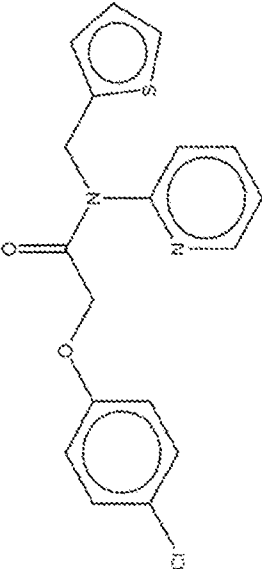
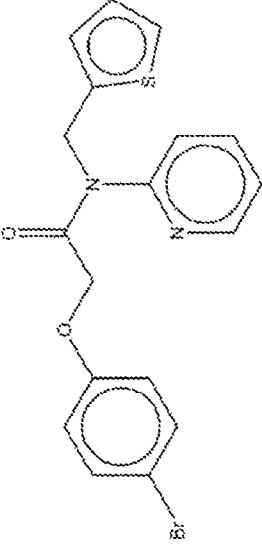
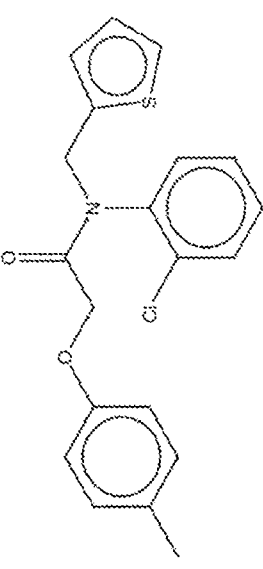
 <chem>COc1ccc(OCC(=O)N2C=CN=C2C3=CC=CC=C3)cc1</chem>	 <chem>CCN(C)C(=O)C3=CC=CC=C3OCC4=CC=CC=C4C#N</chem>	 <chem>CC1=CC=C(OCC(=O)N2C=CC=C2C3=CC=CC=C3)C=C1</chem>	 <chem>Fc1ccc(OCC(=O)N2C=CC=C2C3=CC=CC=C3)cc1</chem>
 <chem>CC1=CC=C(OCC(=O)N2C=CC=C2C3=CC=CC=C3)C=C1</chem>	 <chem>CC(C)c1ccc(OCC(=O)N2C=CC=C2C3=CC=CC=C3)cc1</chem>		

Tabla A

 <chem>CCN(CC)C(=O)CCCc1ccc(OC)cc1</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)CCCc2ccc(Cl)cc2</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)CCCc2ccc(Cl)cc2</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)CCCc2ccc(Cl)cc2</chem>
--	---	--	---

Tablita A

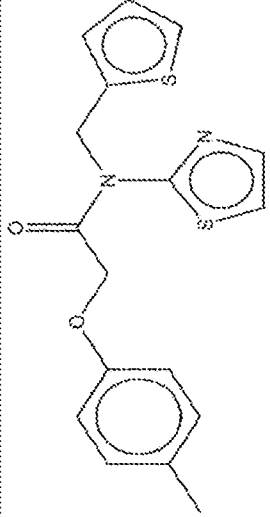
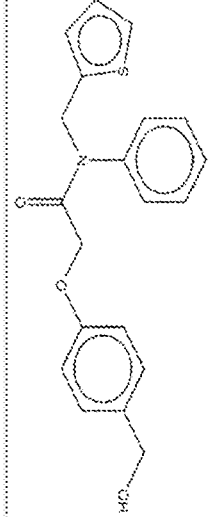
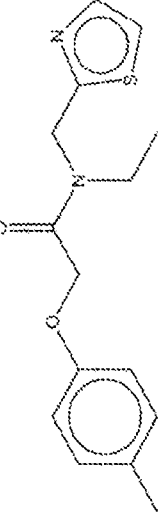
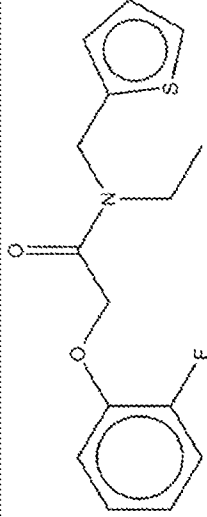
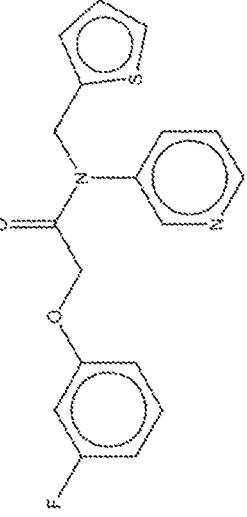
		
		

Tabla A

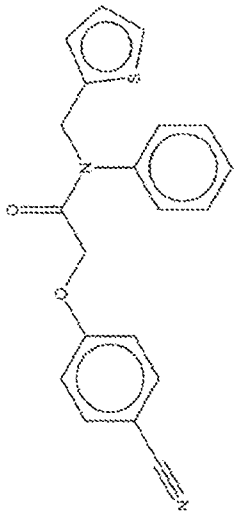
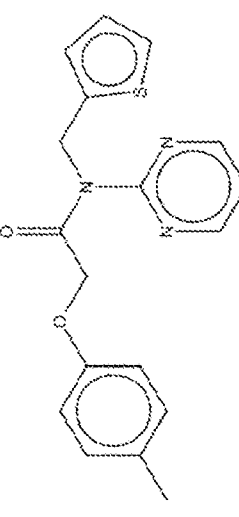
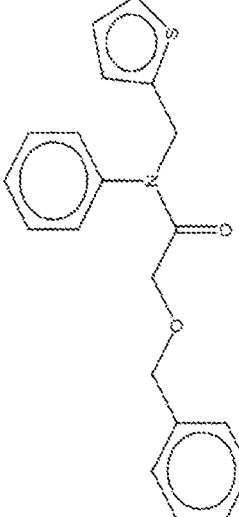
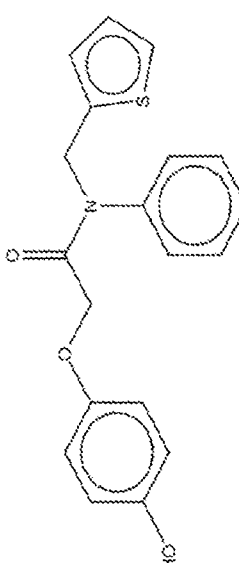
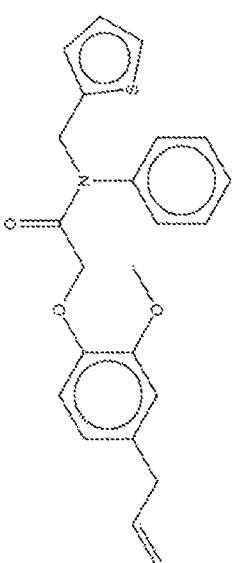
			
			

Tabla A

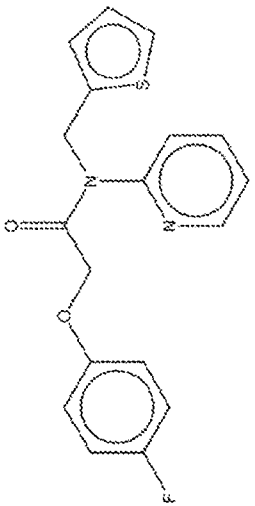
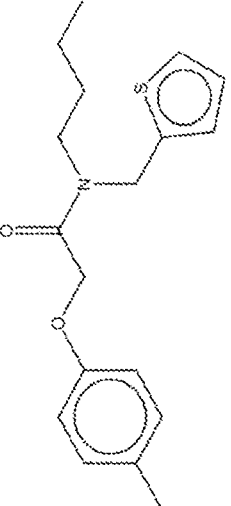
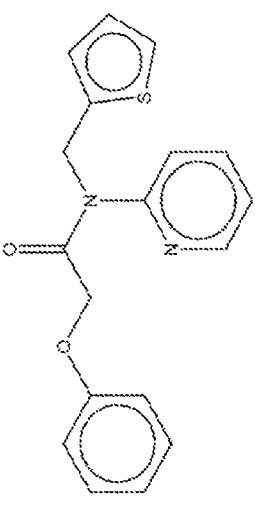
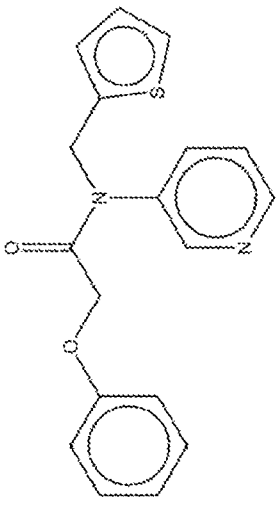
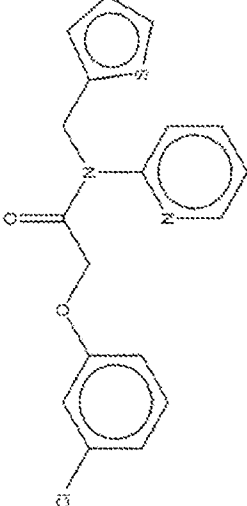
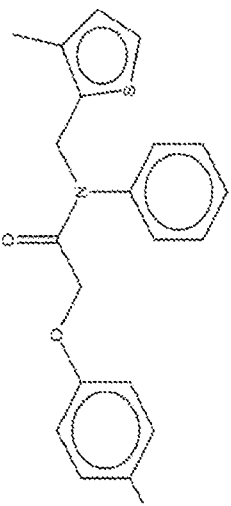
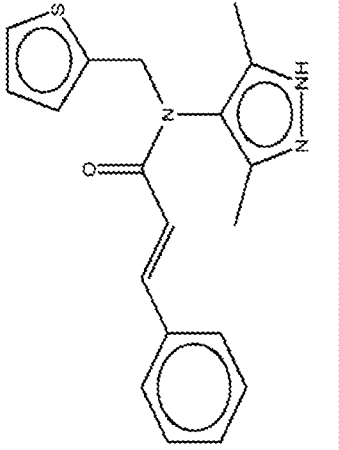
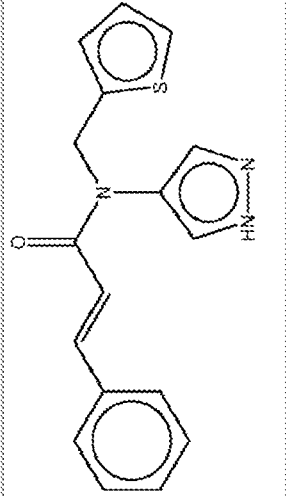
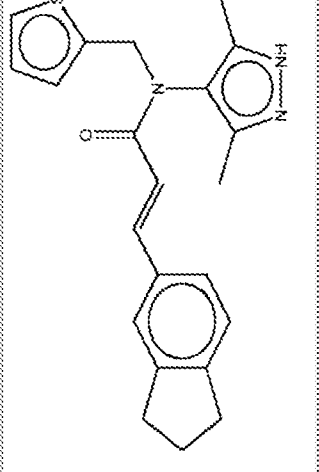
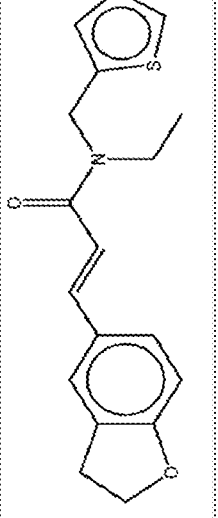
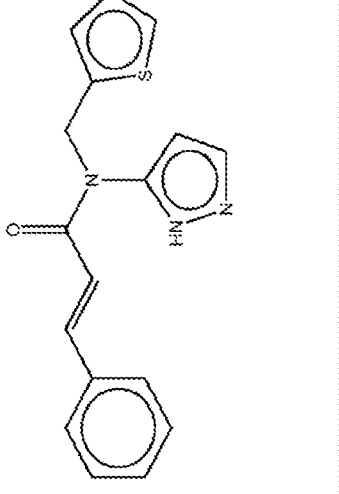
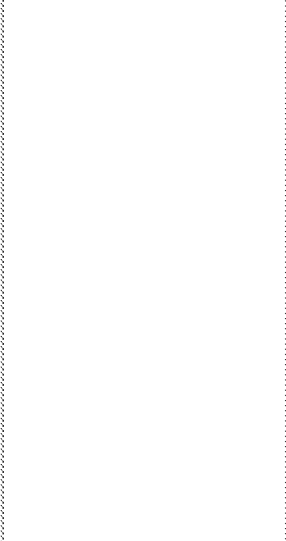
			
			

Tabla B.

Tabla B.

Tabla B

Tabia B

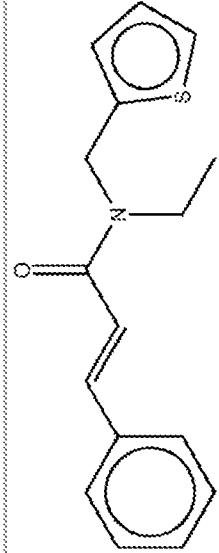
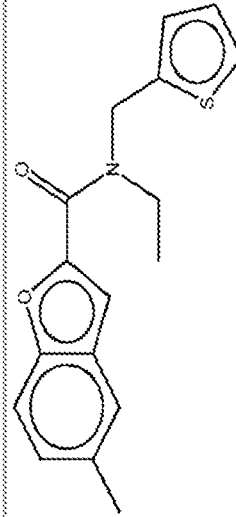
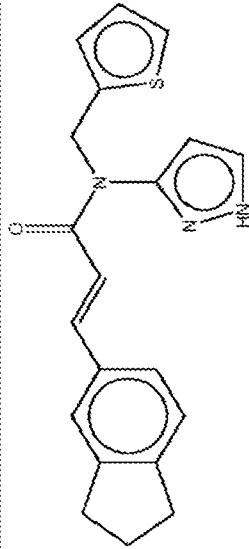
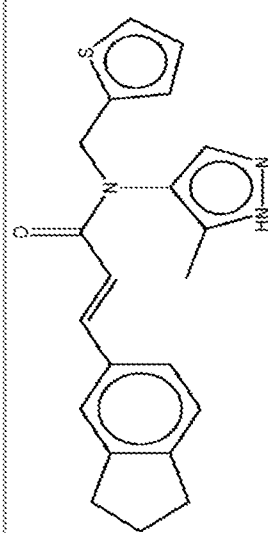
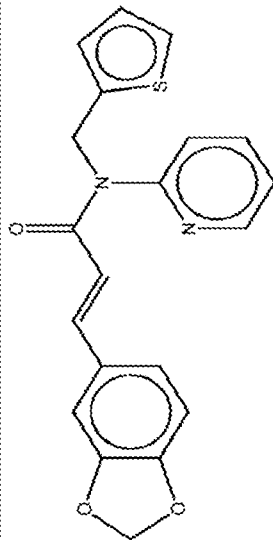
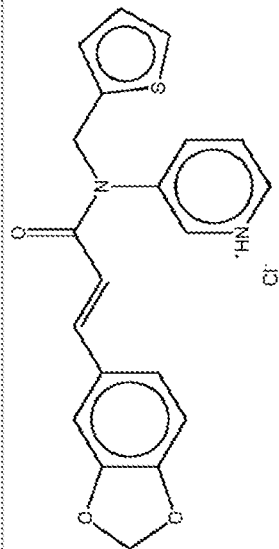


Tabla B

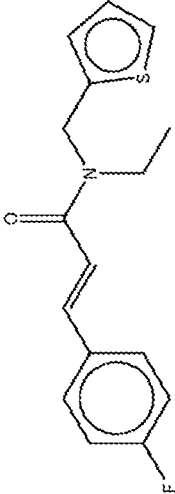
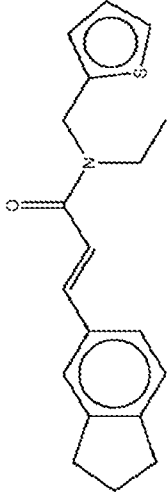
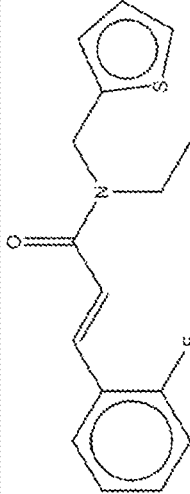
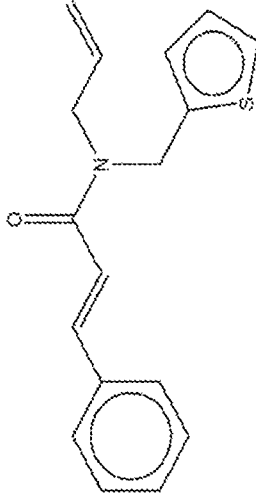
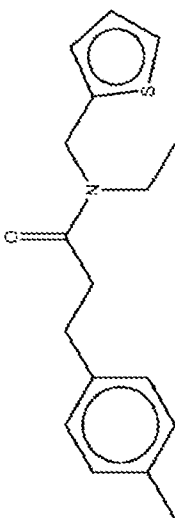
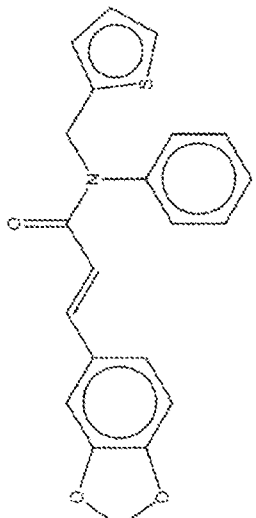
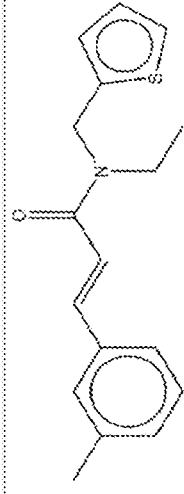
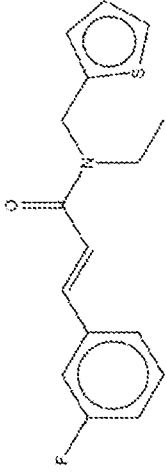
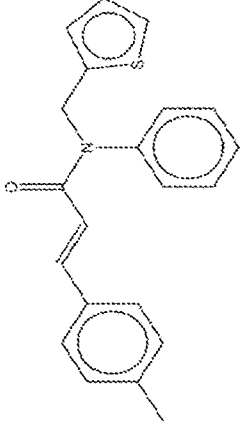
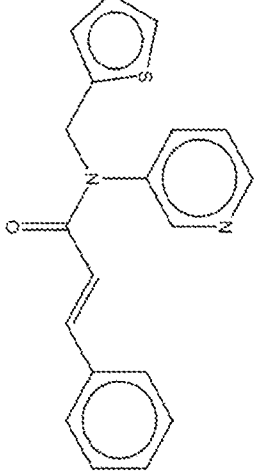
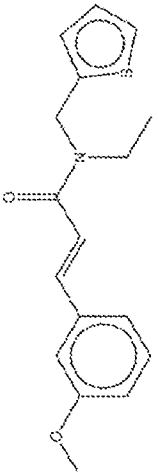
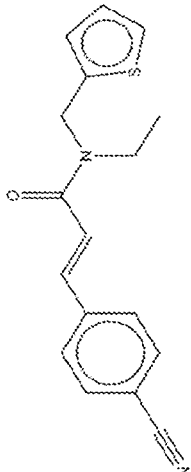
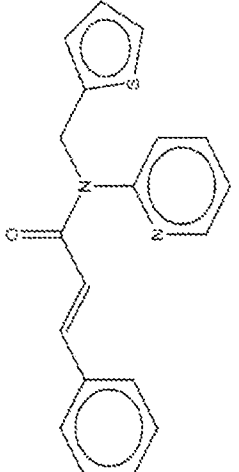
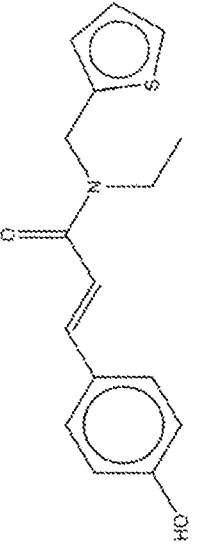
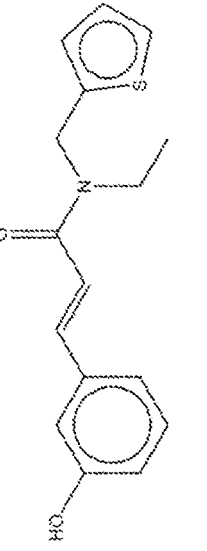
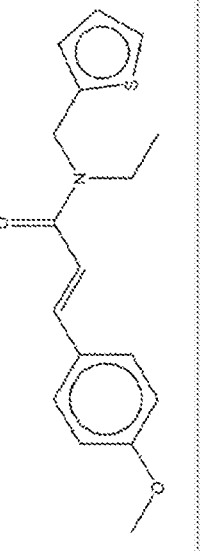
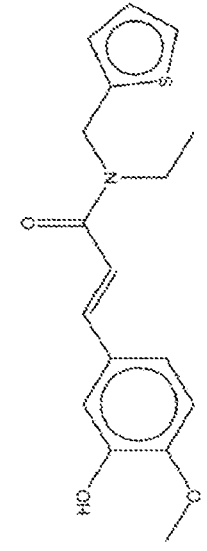
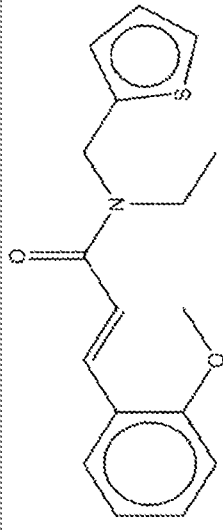
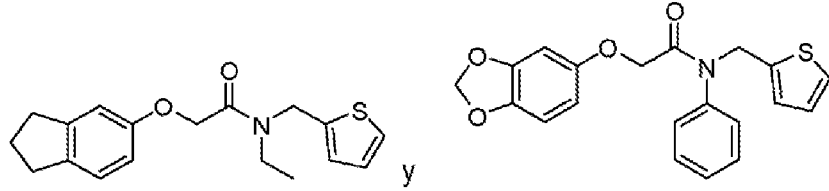
			
			
			

Tabla B

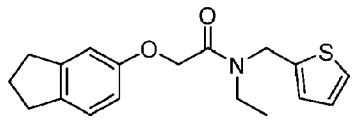
				
<p>Table 8</p>				

La presente invención también se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en las estructuras de



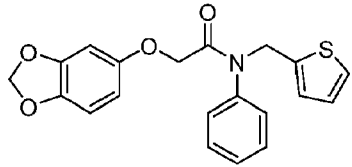
o una sal o solvato del mismo.

- 5 En una realización, el compuesto tiene la estructura



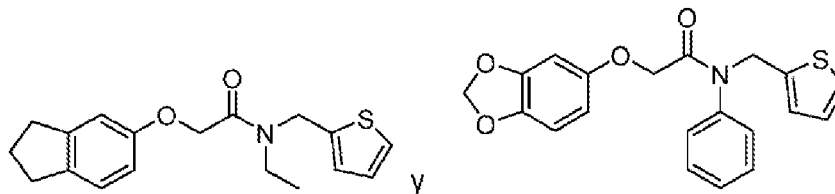
o una sal o solvato del mismo.

En una realización, el compuesto tiene la estructura



- 10 o una sal o solvato del mismo.

La presente invención también se refiere a una composición que comprende un portador y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en las estructuras de



o una sal o solvato del mismo.

15 **Realizaciones de las Utilidades de los Compuestos Presentes**

Los compuestos de la presente invención y los descritos anteriormente, o una sal o solvato de los mismos, pueden utilizarse como moduladores, por ejemplo, agonistas, del receptor TRPM8 en productos personales para modular, por ejemplo, inducir, sensaciones quimiestésicas, en particular las sensaciones de frío o frescor.

- 20 Los presentes compuestos son importantes para la industria de los aromas y las fragancias porque pueden aumentar o inducir/generar una sensación de enfriamiento o frío que a menudo se asocia con la frescura y la limpieza.

Como moduladores del receptor TRPM8, los presentes compuestos también tienen efecto repelente sobre los insectos, efecto terapéutico en tratamientos antitumorales (por ejemplo, una influencia sobre los tumores de próstata), actividad en el tratamiento del dolor inflamatorio/hiperalgesia, y eficacia (como antagonistas de TRPM8) en el tratamiento del síndrome de vejiga o vejiga hiperactiva.

- 25 El producto personal puede proporcionarse como una composición, que comprende uno o más de los presentes compuestos y al menos un portador. La composición puede presentarse en cualquier forma física, como sólido, semisólido, emplastro, solución, suspensión, loción, crema, espuma, gel, pasta, emulsión o una combinación de los mismos. Ejemplos de la composición incluyen, pero no se limitan a, una composición farmacéutica, una composición

ingerible, un concentrado quimiotáctico, una composición de cuidado personal, y una combinación de los mismos. En una realización de la presente invención, la composición comprende una cantidad moduladora de la sensación quimiostésica del presente compuesto. En otra realización de la presente invención, la composición comprende una cantidad inductora de sensación quimiostésica del presente compuesto. En ciertas realizaciones, la sensación quimiostésica es una sensación de frío o enfriamiento. En una realización de la composición, el presente compuesto se encuentra en una concentración que oscila entre aproximadamente 0,0001 ppm y 100,000 ppm. En otra realización de la composición, el presente compuesto se encuentra en una concentración que oscila entre aproximadamente 0,001 ppm y 10,000 ppm. En otra realización de la composición, el presente compuesto se encuentra en una concentración que oscila entre aproximadamente 0,01 ppm y 1,000 ppm. En otra realización de la composición, el presente compuesto se encuentra en una concentración que oscila entre aproximadamente 0,1 ppm y 500 ppm. En otra realización de la composición, el presente compuesto se encuentra en una concentración que oscila entre aproximadamente 1 ppm y 500 ppm. En otra realización de la composición, el presente compuesto se encuentra en una concentración que oscila entre aproximadamente 10 ppm y 500 ppm. En otra realización de la composición, el presente compuesto se encuentra en una concentración que oscila entre aproximadamente 1 ppm y 400 ppm.

La presente composición ingerible comprende uno o más de los presentes compuestos y al menos un portador ingeriblemente aceptable. La composición ingerible incluye tanto los "productos alimenticios o bebidas" como los "productos no comestibles". Por "productos alimenticios o bebidas" se entiende cualquier producto comestible destinado al consumo humano o animal, incluidos los sólidos, semisólidos o líquidos (por ejemplo, bebidas). El término "productos no comestibles" o "composición no comestible" incluye las composiciones nutracéuticas, los suplementos dietéticos, las composiciones nutricionales y los productos alimenticios funcionales (por ejemplo, cualquier alimento fresco o procesado del que se afirma que tiene propiedades que promueven la salud y/o previenen enfermedades más allá de la función nutricional básica de aportar nutrientes).

En una realización, los presentes compuestos se añaden a productos o formulaciones de alimentos o bebidas. Los ejemplos de productos o formulaciones de alimentos y bebidas incluyen, pero no se limitan a los recubrimientos dulces, escarchas o glaseados para productos ingeribles o cualquier entidad incluida en la categoría de Sopas, la categoría de Alimentos Procesados Secos, la categoría de Bebidas, la categoría de Platos Preparados, la categoría de Alimentos Enlatados o Conservados, la categoría de Alimentos Procesados Congelados, la categoría de Alimentos Procesados Refrigerados, la categoría de alimentos en tentempiés, la categoría de Productos de Pastelería, la categoría de Productos Lácteos, la categoría de Helados, la categoría de Sustitutivos de Comidas, la categoría de Pastas y Fideos, y la categoría de Salsas, Aderezos, Condimentos, la categoría de Alimentos para Bebés y/o la categoría de Pastas para Untar.

En general, la categoría Sopa se refiere a la sopa enlatada/conservada, deshidratada, instantánea, refrigerada, UHT y congelada. A efectos de esta definición, se entiende por sopa(s) un alimento preparado a partir de carne, aves, pescado, verduras, cereales, frutas y otros ingredientes, cocinados en un líquido que puede incluir trozos visibles de algunos o todos estos ingredientes. Puede ser claro (como un caldo) o espeso (como una sopa espesa), suave, en puré o con trozos, listo para servir, semicondensado o condensado y puede servirse caliente o frío, como primer plato o como plato principal de una comida o como tentempié entre comidas (a sorbos como una bebida). La sopa puede utilizarse como ingrediente para preparar otros componentes de la comida y puede ir desde caldos (consomé) hasta salsas (sopas a base de crema o queso).

La categoría de alimentos deshidratados y culinarios suele ser: (i) Productos de ayuda a la cocción tales como: polvos, gránulos, pastas, productos líquidos concentrados, incluidos el caldo concentrado, el caldo y los productos similares al caldo en cubos prensados, tabletas o en forma de polvo o granulado, que se venden por separado como producto acabado o como ingrediente dentro de un producto, salsas y mezclas de recetas (independientemente de la tecnología); (ii) Productos de soluciones para comidas tales como: sopas deshidratadas y liofilizadas, incluidas las mezclas de sopas deshidratadas, sopas instantáneas deshidratadas, sopas deshidratadas listas para cocinar, preparaciones deshidratadas o a temperatura ambiente de platos preparados, comidas y platos principales de una sola ración, incluidos los platos de pasta, patatas y arroz; y (iii) Productos para embellecer comidas como: condimentos, adobos, aderezos para ensaladas, aderezos para ensaladas, salsas, empanados, mezclas para rebozar, pastas para untar estables, salsas para barbacoa, mezclas de recetas líquidas, concentrados, salsas o mezclas de salsas, incluidas las mezclas de recetas para ensaladas, que se vendan como producto acabado o como ingrediente dentro de un producto, ya sea deshidratado, líquido o congelado.

La categoría de bebidas suele referirse a las bebidas, las mezclas de bebidas y los concentrados, incluyendo, pero sin limitarse a ello, las bebidas carbonatadas y no carbonatadas, las bebidas alcohólicas y no alcohólicas, las bebidas listas para beber, las formulaciones de concentrados líquidos para preparar bebidas como los refrescos y las mezclas secas de precursores de bebidas en polvo. La categoría de bebidas también incluye las bebidas alcohólicas, los refrescos, las bebidas deportivas, las bebidas isotónicas y las bebidas calientes. Las bebidas alcohólicas incluyen, pero no se limitan a la cerveza, la sidra/perry, los FABs, el vino y los licores. Las bebidas no alcohólicas incluyen, pero no se limitan a las carbonatadas, como las colas y las no carbonatadas; los zumos de fruta, como los zumos, los néctares, las bebidas de zumo y las bebidas con sabor a fruta; el agua embotellada, que incluye el agua con gas, el agua de manantial y el agua purificada/de mesa; las bebidas funcionales, que pueden ser carbonatadas o sin gas e incluyen las bebidas deportivas, energéticas o elixires; los concentrados, como los concentrados líquidos y en polvo en medida lista para beber. Las bebidas, ya sean calientes o frías, incluyen, pero no se limitan a el café o el café

helado, como el café fresco, el instantáneo y el combinado; el té o el té helado, como el té negro, el verde, el blanco, el oolong y el aromatizado; y otras bebidas que incluyen polvos, gránulos, bloques o tabletas de sabor, malta o vegetales mezclados con leche o agua.

- 5 La categoría de Alimentos en Tentempiés se refiere generalmente a cualquier alimento que pueda ser una comida informal ligera, incluyendo, pero sin limitarse a, los snacks dulces y salados y las barritas. Algunos ejemplos de aperitivos son, entre otros, los aperitivos de fruta, las patatas fritas/crujientes, los aperitivos extruidos, las patatas fritas de tortilla/maíz, las palomitas de maíz, los pretzels, los frutos secos y otros aperitivos dulces y salados. Los ejemplos de barritas incluyen, pero no se limitan a, barritas de granola/muesli, barritas de desayuno, barritas energéticas, barritas de fruta y otras barritas de tentempiés.
- 10 La categoría de productos horneados se refiere generalmente a cualquier producto comestible cuyo proceso de preparación implica la exposición al calor o a la luz solar excesiva. Entre los ejemplos de productos horneados se encuentran, entre otros, el pan, los bollos, las galletas, las magdalenas, los cereales, la bollería, los gofres, las tortillas, las galletas, los pasteles, los bagels, las tartas, las quiches, los pasteles, cualquier alimento horneado y cualquier combinación de ellos.
- 15 La categoría de helados se refiere generalmente a los postres congelados que contienen crema y azúcar y saborizantes. Entre los ejemplos de helados se incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: helados de máquina; helados para llevar a casa; yogur helado y helados artesanales; helados de soja, avena, judías (por ejemplo, judías rojas y judías mungo) y helados a base de arroz.
- 20 La categoría de confitería se refiere generalmente al producto comestible que es dulce al gusto. Los ejemplos de productos de confitería incluyen, pero no se limitan a, caramelos, gelatinas, productos de confitería de chocolate, productos de confitería de azúcar, goma de mascar y productos combinados.
- La categoría de sustitución de comidas se refiere generalmente a cualquier alimento destinado a sustituir las comidas normales, en particular para las personas que tienen problemas de salud o de estado físico. Entre los ejemplos de sustitución de comidas se encuentran, entre otros, los productos de adelgazamiento y los de convalecencia.
- 25 La categoría de comida preparada se refiere en general a cualquier alimento que pueda servirse como comida sin necesidad de una gran preparación o procesamiento. La comida preparada incluye productos a los que el fabricante ha añadido "habilidades" en las recetas, lo que da lugar a un alto grado de preparación, finalización y comodidad. Entre los ejemplos de comida preparada se encuentran, entre otros, las comidas preparadas enlatadas/conservadas, congeladas, secas y refrigeradas; las mezclas para la cena; la pizza congelada; la pizza refrigerada; y las ensaladas preparadas.
- 30 La categoría de pastas y fideos incluye cualquier pasta y/o fideos, incluyendo, pero sin limitarse a la pasta enlatada, seca y refrigerada/fresca; y fideos simples, instantáneos, refrigerados, congelados y de aperitivo.
- La categoría de alimentos enlatados/conservados incluye, entre otros, carne y productos cárnicos enlatados/conservados, pescado/marisco, verduras, tomates, judías, fruta, platos preparados, sopa, pasta y otros alimentos enlatados/conservados.
- 35 La categoría de Alimentos Procesados Congelados incluye, pero no se limita a la carne roja procesada congelada, la carne de ave procesada, el pescado/marisco procesado, las verduras procesadas, los sustitutos de la carne, las patatas procesadas, los productos de panadería, los postres, los platos preparados, la pizza, la sopa, los fideos y otros alimentos congelados.
- 40 La categoría de alimentos procesados secos incluye, pero no se limitan a el arroz, las mezclas para postres, las comidas preparadas secas, la sopa deshidratada, la sopa instantánea, la pasta seca, los fideos simples y los fideos instantáneos.
- La categoría de alimentos procesados refrigerados incluye, entre otros, carnes procesadas refrigeradas, productos de pescado/marisco procesados, kits de almuerzo, frutas frescas cortadas, comidas preparadas, pizza, ensaladas preparadas, sopa, pasta fresca y fideos.
- 45 La categoría de Salsas, Aderezos y Condimentos incluye, pero no se limita a las pastas y purés de tomate, cubos de caldo/stock, hierbas y especias, glutamato monosódico (MSG), salsas de mesa, salsas a base de soja, salsas para pasta, salsas húmedas/cocinadas, salsas secas/mezclas de polvo, salsa de tomate, mayonesa, mostaza, aderezos para ensaladas, vinagretas, dips, productos encurtidos y otras salsas, aderezos y condimentos.
- 50 La categoría de alimentos para bebés incluye, pero no se limita a la fórmula a base de leche o soja; y a los alimentos preparados, secos y otros alimentos para bebés.
- La categoría de las cremas para untar incluye, pero no se limita a las mermeladas y conservas, la miel, las cremas para untar de chocolate, las cremas para untar a base de frutos secos y las cremas para untar a base de levadura.

La categoría de productos lácteos se refiere generalmente a los productos comestibles producidos a partir de la leche de mamíferos. Algunos ejemplos de productos lácteos son, entre otros, los productos lácteos de consumo, el queso, el yogur y las bebidas de leche agria, y otros productos lácteos.

- A continuación se ofrecen ejemplos adicionales para composiciones ingeribles, en particular productos o formulaciones de alimentos y bebidas. Las composiciones ingeribles ejemplares incluyen una o más confiterías, confitería de chocolate, tabletas, car/caramelos blandos embolsados, surtidos en caja, surtidos en caja estándar, miniaturas envueltas en espiral, chocolate de temporada, chocolate con juguetes, alfajores, otras confiterías de chocolate, caramelos de menta, caramelos de menta estándar, caramelos de menta potentes, caramelos cocidos, pastillas, gomas, jaleas y caramelos masticables, caramelos y turrone, dulces medicinales, piruletas, regaliz, otros dulces, pan, pan envasado/industrial, pan sin envasar/artesanal, bollería, pasteles, pasteles envasados/industriales, pasteles sin envasar/artesanales, galletas, galletas recubiertas de chocolate, galletas de sándwich, galletas rellenas, galletas saladas y crackers, sustitutos del pan, cereales para el desayuno, cereales rte, cereales para el desayuno familiar, copos, muesli, otros cereales, cereales para el desayuno de los niños, cereales calientes, helados, helado de impulso, helado de leche de una porción, helado de agua de una porción, helado de leche de varios paquetes, helado de agua de varios paquetes, helado para llevar a casa, helado de leche para llevar a casa, postres de helado, helado a granel, helado de agua para llevar a casa, yogur congelado, helado artesanal, productos lácteos, leche leche fresca/pasteurizada, leche fresca/pasteurizada entera, leche fresca/pasteurizada semidesnatada, leche de larga duración/uht, leche de larga duración/uht entera, leche de larga duración/uht semidesnatada, leche de larga duración/uht desgrasada, leche de cabra, leche condensada/evaporada, leche condensada/evaporada natural, leche aromatizada, funcional y otras leches condensadas, bebidas lácteas aromatizadas, bebidas lácteas sólo aromatizadas, bebidas lácteas aromatizadas con zumo de frutas, leche de soja, bebidas lácteas ácidas, bebidas lácteas fermentadas, blanqueadores de café, leche en polvo, bebidas lácteas en polvo aromatizadas, nata, queso, queso fundido, queso fundido untable, queso fundido no untable queso sin procesar, queso sin procesar untable, queso duro, queso duro envasado, queso duro sin envasar, yogur, yogur natural, yogur aromatizado, yogur afrutado, yogur probiótico, yogur para beber, yogur normal para beber, yogur probiótico para beber, postres refrigerados y estables, postres a base de leche, postres a base de soja, aperitivos refrigerados, queso fresco y quark, queso fresco y quark al natural, queso fresco y quark aromatizados, queso fresco y quark salados, aperitivos dulces y salados, aperitivos de fruta, patatas fritas/cortadas, aperitivos extruidos, patatas fritas de tortilla/maíz, palomitas de maíz, pretzels, frutos secos, otros tentempiés dulces y salados, barritas, barritas de granola, barritas para el desayuno, barritas energéticas, barritas de frutas, otras barritas, productos sustitutivos de las comidas, productos para adelgazar, bebidas de convalecencia, platos preparados, platos preparados en lata, platos preparados congelados, platos preparados secos, platos preparados refrigerados, mezclas para la cena, pizza congelada, pizza refrigerada, sopa, sopa en lata, sopa deshidratada, sopa instantánea, sopa refrigerada, sopa caliente, sopa congelada, pasta, pasta en lata, pasta seca, pasta refrigerada/fresca, fideos simples, fideos instantáneos, fideos instantáneos en tazas/tazas, fideos instantáneos en bolsitas, fideos refrigerados, fideos de aperitivo, alimentos en lata, carne y productos cárnicos enlatados, pescado/marisco enlatado, verduras enlatadas, tomates enlatados, judías enlatadas, fruta enlatada, platos preparados enlatados, sopa enlatada, pasta enlatada, otros alimentos enlatados, alimentos congelados, carne roja procesada congelada, carne de ave procesada congelada, pescado/marisco procesado congelado, verduras procesadas congeladas, sustitutos de la carne congelados, patatas congeladas, patatas fritas al horno, otros productos de patata al horno, patatas congeladas sin horno, productos de panadería congelados, postres congelados, platos preparados congelados, pizza congelada, sopa congelada, fideos congelados, otros alimentos congelados, alimentos secos, mezclas para postres, platos preparados secos, sopa deshidratada, sopa instantánea, pasta seca, fideos simples, fideos instantáneos, tazas/tazas de fideos instantáneos, fideos instantáneos en bolsa, alimentos refrigerados, carnes procesadas refrigeradas, pescado/productos marinos refrigerados, pescado procesado refrigerado, pescado recubierto refrigerado, pescado ahumado refrigerado, kit de almuerzo refrigerado, platos preparados refrigerados, pizza refrigerada, sopa refrigerada, pasta fresca/refrigerada, fideos refrigerados, aceites y grasas, aceite de oliva, aceite vegetal y de semillas, grasas para cocinar, mantequilla, margarina, aceites y grasas para untar, aceites y grasas funcionales para untar, salsas, aderezos y condimentos, pastas y purés de tomate, cubos de caldo, cubos de caldo, gránulos de salsa, caldos y fondos líquidos, hierbas y especias, salsas fermentadas, salsas a base de soja, salsas para pasta, salsas húmedas, salsas secas/mezclas en polvo, salasa de tomate, mayonesa, mayonesa normal, mostaza, aderezos para ensaladas, aderezos para ensaladas normales, aderezos para ensaladas bajos en grasa, vinagretas, salsas, productos encurtidos, otras salsas, aderezos y condimentos, alimentos para bebés, fórmulas lácteas, fórmulas lácteas estándar, fórmulas lácteas de continuación, fórmulas lácteas para niños pequeños, fórmulas lácteas hipoalérgicas, alimentos preparados para bebés, alimentos deshidratados para bebés, otros alimentos para bebés, productos para untar, mermeladas y conservas, miel, chocolate para untar, productos para untar a base de frutos secos y levadura. Las composiciones ingeribles ejemplares también incluyen confitería, productos de panadería, helados, productos lácteos, aperitivos dulces y salados, barritas, productos de sustitución de comidas, platos preparados, sopas, pastas, fideos, alimentos enlatados, alimentos congelados, alimentos secos, alimentos refrigerados, aceites y grasas, alimentos para bebés, o productos para untar o una mezcla de los mismos.
- En una realización, la composición farmacéutica comprende uno o más compuestos de la presente invención y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica incluye tanto los medicamentos de venta con receta como los de venta libre. El presente compuesto puede o no ser el ingrediente terapéuticamente activo de la composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede utilizarse por cualquier modo de administración conocido por un experto en la materia, en particular por administración tópica, como la aplicación de una crema

analgésica en la superficie de la piel. En general, los productos de venta libre (OTC) y los productos para el cuidado bucal se refieren a productos de uso doméstico y/o personal que pueden venderse sin receta y/o sin necesidad de acudir a un profesional médico. Algunos ejemplos de productos de venta libre son, entre otros, los analgésicos; los remedios para la tos, el resfriado y las alergias; los antihistamínicos y/o los remedios para las alergias; y sus combinaciones. Las vitaminas y los suplementos dietéticos incluyen, entre otros, vitaminas, suplementos dietéticos, tónicos/bebidas nutritivas embotelladas, vitaminas específicas para niños, suplementos dietéticos, cualquier otro producto de o relacionado con o que proporcione nutrición, y combinaciones de los mismos. Los analgésicos y/o anestésicos tópicos incluyen cualquier crema/ungüento/gel tópico utilizado para aliviar dolores superficiales o profundos, por ejemplo, dolores musculares; gel para la dentición; parches con ingrediente analgésico; y combinaciones de los mismos. Los remedios para la tos, el resfriado y la alergia incluyen, pero no se limitan a, descongestionantes, remedios para la tos, preparados faríngeos, confitería medicada, antihistamínicos y remedios específicos para niños para la tos, el resfriado y la alergia; y productos combinados. Los antihistamínicos y/o remedios para la alergia incluyen, pero no se limitan a, cualquier tratamiento sistémico para la fiebre del heno, las alergias nasales y las mordeduras y picaduras de insectos. [Los ejemplos de productos de higiene bucal incluyen, pero no se limitan a tiras de limpieza bucal, pasta de dientes, cepillos de dientes, enjuagues bucales, cuidado de prótesis dentales, ambientadores bucales, sprays para refrescar el aliento, gotas para refrescar el aliento, concentrados para refrescar el aliento, chicles, humectantes bucales, blanqueadores dentales caseros e hilo dental.

Tal como se utiliza en el presente documento, una "composición para el cuidado personal" se refiere a una composición que se aplica directamente sobre la piel, las mucosas u otra superficie del cuerpo. Ejemplos de composiciones para el cuidado personal son, entre otras, composiciones para el cuidado bucal, como dentífricos, chicles, refrescantes del aliento, dentífricos y colutorios; composiciones para el cuidado de la piel o el cabello, como cremas de protección solar, lociones para quemaduras solares, cremas de afeitado, emplastos, champús, acondicionadores, limpiadores faciales, jabones, aceites o espumas de baño, antitranspirantes y desodorantes; composiciones cosméticas, como cremas hidratantes, bálsamos labiales, bases de maquillaje, etc.; composiciones repelentes de insectos; o composiciones insecticidas. una composición repelente de insectos; o una composición insecticida.

En algunas realizaciones, los compuestos divulgados y descritos en el presente documento, individualmente o en combinación, pueden proporcionarse en una formulación de concentrado quimioestético, por ejemplo, adecuada para el procesamiento posterior para producir un producto listo para usar (es decir, listo para servir). Por "formulación de concentrado quimioestético" se entiende una formulación que debe reconstituirse con uno o más medios de dilución (es decir, un "diluyente") para convertirse en una composición lista para su uso. El término "composición lista para usar" se utiliza aquí indistintamente con "composición ingerible", que denota cualquier sustancia que, sola o junto con otra sustancia, puede tomarse por vía oral, esté destinada al consumo o no. En una realización, la composición lista para usar incluye una composición que puede ser consumida directamente por un humano o un animal. La formulación del concentrado quimioestético se utiliza típicamente mezclada con uno o más medios de dilución, por ejemplo, cualquier ingrediente o producto consumible o ingerible, para impartir o modificar uno o más sabores al medio de dilución. Este proceso de uso suele denominarse reconstitución. La reconstitución puede realizarse en un entorno doméstico o industrial. Por ejemplo, un concentrado de zumo de fruta congelado puede ser reconstituido con agua u otro medio acuoso por un consumidor en una cocina para obtener la bebida de zumo de fruta lista para usar. En otro ejemplo, un concentrado de jarabe de refresco puede ser reconstituido con agua u otro medio acuoso por un fabricante a gran escala industrial para producir los refrescos listos para su uso. Dado que la formulación de concentrado quimioestético tiene el agente saborizante o el agente modificador del sabor en una concentración superior a la de la composición lista para usar, la formulación de concentrado quimioestético no suele ser adecuada para ser consumida directamente sin reconstituirla. Son muchas las ventajas de utilizar y producir una formulación de concentrado quimioestético. Por ejemplo, una ventaja es la reducción de peso y volumen para el transporte, ya que la formulación de concentrado quimioestético puede reconstituirse en el momento de su uso mediante la adición de un disolvente adecuado, sólido o líquido.

En una realización, la formulación de concentrado quimioestético comprende i) compuestos como los revelados y descritos aquí, individualmente o en combinación; ii) un portador; y iii) opcionalmente al menos un adyuvante. El término "como ingrediente modificador de la sensación quimioestética" denota que el compuesto de la presente invención actúa como modulador de una sensación quimioestética (como, por ejemplo, un modulador de la sensación de frío o enfriamiento) en la formulación. El término "portador" denota una sustancia accesoria generalmente inactiva, como disolventes, aglutinantes u otro medio inerte, que se utiliza en combinación con el presente compuesto y uno o más adyuvantes opcionales para formar la formulación. Por ejemplo, el agua o el almidón pueden ser portadores de una formulación de concentrado saborizante. En algunas realizaciones, el portador es el mismo que el medio de dilución para reconstituir la formulación de concentrado quimioestético; y en otras realizaciones, el portador es diferente del medio de dilución. El término "portador", tal como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a, un portador aceptable para la ingestión.

El término "adyuvante" denota un aditivo que complementa, estabiliza, mantiene o mejora la función o eficacia prevista del ingrediente activo, como el compuesto de la presente invención. En una realización, el al menos un adyuvante comprende uno o más agentes saborizantes. El agente saborizante puede ser de cualquier sabor conocido por un experto en la materia o por los consumidores, como el sabor del chocolate, el café, el té, el moca, la vainilla francesa, la mantequilla de cacahuete, el chai, o combinaciones de los mismos. En otra realización, el al menos un adyuvante comprende uno o más edulcorantes. En otra realización, el al menos un adyuvante comprende uno o más ingredientes

seleccionados del grupo que consiste en un emulsionante, un estabilizador, un conservante antimicrobiano, un antioxidante, vitaminas, minerales, grasas, almidones, concentrados y aislados de proteínas, sales y combinaciones de los mismos. Ejemplos de emulsionantes, estabilizantes, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, vitaminas, minerales, grasas, almidones, concentrados y aislados de proteínas y sales se describen en EE.UU. 6,468,576 cuyo contenido se incorpora por referencia en su totalidad a todos los efectos.

En una realización, la presente formulación de concentrado quimioestético puede estar en una forma seleccionada del grupo que consiste en líquido incluyendo solución y suspensión, sólido, material espumoso, pasta, gel, crema, y una combinación de los mismos, como un líquido que contiene cierta cantidad de contenido sólido. En una realización, la formulación del concentrado quimioestético está en forma de líquido, incluyendo el de base acuosa y el de base no acuosa. En algunas realizaciones, la presente formulación de concentrado quimioestético puede ser carbonatada o no carbonatada.

La formulación de concentrado quimioestético puede comprender además un depresor del punto de congelación, un agente nucleante, o ambos, como al menos un adyuvante. El depresor del punto de congelación es un compuesto o agente ingerible que puede deprimir el punto de congelación de un líquido o disolvente al que se añade el compuesto o agente. Es decir, un líquido o solución que contiene el depresor del punto de congelación tiene un punto de congelación más bajo que el líquido o disolvente sin el depresor del punto de congelación. Además de deprimir el punto de congelación inicial, el depresor del punto de congelación también puede reducir la actividad del agua de la formulación del concentrado saborizante. Los ejemplos del depresor del punto de congelación incluyen, pero no se limitan a, carbohidratos, aceites, alcohol etílico, poliol, por ejemplo, glicerol, y combinaciones de los mismos. El agente nucleante denota un compuesto o agente ingerible que puede facilitar la nucleación. La presencia de un agente nucleante en la formulación del concentrado saborizante puede mejorar la sensación en boca de los granos congelados de un granizado y ayudar a mantener las propiedades físicas y el rendimiento del granizado a temperaturas de congelación aumentando el número de centros de cristalización de hielo deseables. Los ejemplos de agentes nucleantes incluyen, pero no se limitan a, el silicato de calcio, el carbonato de calcio, el dióxido de titanio y sus combinaciones.

En una realización, la formulación del concentrado quimioestético está formulada para tener una baja actividad de agua para prolongar su vida útil. La actividad del agua es la relación entre la presión de vapor del agua en una formulación y la presión de vapor del agua pura a la misma temperatura. En una realización, la formulación del concentrado quimioestético tiene una actividad de agua inferior a aproximadamente 0,85. En otra realización, la formulación del concentrado quimioestético tiene una actividad de agua inferior a aproximadamente 0,80. En otra realización, la formulación del concentrado quimioestético tiene una actividad de agua inferior a aproximadamente 0,75.

En una realización, la formulación de concentrado quimioestético tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 2 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación de concentrado quimioestético tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 5 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación de concentrado quimioestético tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 10 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación de concentrado quimioestético tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 15 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación de concentrado quimioestético tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 20 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación de concentrado quimioestético tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 30 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación de concentrado quimioestético tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 40 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación de concentrado quimioestético tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 50 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación de concentrado quimioestético tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 60 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una realización, la formulación del concentrado quimioestético tiene el presente compuesto en una concentración que es hasta 100 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar.

El producto personal puede suministrarse como un producto textil. Ejemplos del producto textil incluyen, pero no se limitan a, camisetas, pantalones, calcetines, toallas, etc. El presente compuesto puede aplicarse al producto textil mediante cualquier procedimiento adecuado conocido por un experto en la materia. Por ejemplo, el presente compuesto puede asociarse con el textil mediante recubrimiento por rotación, impresión, en forma de microencapsulación, incorporación directa al material textil (por ejemplo, extrusión), acoplamiento covalente de derivados adecuados de los moduladores (a través de grupos espaciadores/vinculadores adecuados, con ayuda de los cuales la molécula se une de forma reversible o irreversible al material de envasado).

El producto personal puede suministrarse como material de envasado. Algunos ejemplos de materiales de envasado son el papel y el plástico de envolver, que pueden presentarse en diversas formas de procesado, como fibras, tejidos y molduras. El presente compuesto puede aplicarse al material de envasado mediante cualquier procedimiento

5 adecuado conocido por un experto en la materia. Por ejemplo, el presente compuesto puede asociarse con el material de envasado mediante recubrimiento por rotación, impresión, en forma de microencapsulación, incorporación directa al material de envasado (por ejemplo, extrusión), acoplamiento covalente de derivados adecuados de los moduladores (a través de grupos espaciadores/vinculadores adecuados, con ayuda de los cuales la molécula se une de forma reversible o irreversible al material de envasado).

Los compuestos de la presente invención y los descritos anteriormente pueden utilizarse para modular el miembro 8 del canal potencial del receptor transitorio de la melastatina (TRPM8) poniendo en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención o un compuesto como el descrito anteriormente. Este proceso de modulación puede llevarse a cabo *in vitro* o *in vivo*. El compuesto puede ser un agonista del receptor TRPM8.

10 Los compuestos de la presente invención y los compuestos descritos anteriormente también pueden formularse en un precursor de las composiciones descritas anteriormente. Por "precursor" se entiende una sustancia o composición a partir de la cual se forma otra composición, como las descritas anteriormente. Por ejemplo, los presentes compuestos pueden suministrarse como una formulación o composición concentrada que puede mezclarse o diluirse posteriormente para formar otra composición adecuada para el consumo o el uso personal.

15 Los presentes compuestos pueden utilizarse para modificar la sensación quimiostésica de una composición poniendo en contacto los presentes compuestos con la composición para formar una composición modificada en cuanto al sabor. En una realización, los presentes compuestos pueden transmitir o impartir un sabor refrescante a una composición.

20 También se describe en el presente documento un procedimiento para modular la sensación de frío o enfriamiento de una composición que comprende combinar la composición con un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo, para formar una composición modificada (no según la invención).

También se describe en el presente documento un procedimiento para inducir una sensación de frío o enfriamiento en un ser humano o animal mediante el contacto del ser humano o animal con un compuesto de la presente invención (no según la invención).

Ensayo biológico

25 Se utilizó un derivado de línea celular de mamífero que expresa de forma estable hTRPM8 en ensayos biológicos asociados a la comprobación de los presentes compuestos con propiedades de sabor o sensación de frescor (Servant et al. 2006, 2007, 0259354 y las referencias citadas allí)

30 Las concentraciones típicas de los compuestos probados fueron 100 µM, 50 µM, 10 µM, 1 µM y 0,5 µM. Los presentes compuestos han mostrado una fuerte actividad como agonistas de hTRPM8. Los resultados del ensayo de los compuestos se ilustran en la Tabla 1. Específicamente, los Ejemplos enumerados en la Tabla 1, es decir, los Compuestos A1 a los Compuestos U10 son los compuestos específicos, es decir, los Ejemplos, descritos anteriormente.

Tabla 1:

Compuesto 3a	EC50:	Relación EC50 WS-3	Compuesto 3a	EC50:	Relación EC50 WS-3
A1	0,000009	782471	P2	0,061	47
B1	0,000001	1000000	Q2	0,088	49
C1	0,000017	502141	R2	0,111	37
D1	0,000254	119614	S2	0,112	36
E1	0,000391	22099	T2	0,116	36
F1	0,000205	21178	U2	0,170	32
G1	0,00019	18711	V2	0,128	32
H1	0,000279	15169	W2	0,136	32
I1	0,000425	9981	X2	0,116	30

ES 2 974 690 T3

Compuesto 3a	EC50:	Relación EC50 WS-3	Compuesto 3a	EC50:	Relación EC50 WS-3
J1	0,000575	9607	Y2	0,109	28
K1	0,000643	6336	Z2	0,363	23
L1	0,00047	7808	A3	0,209	24
M1	0,0012	4571	B3	0,214	22
N1	0,0010	4432	C3	0,178	18
O1	0,0014	3821	D3	0,212	18
P1	0,0018	3444	E3	0,261	18
Q1	0,0023	1968	F3	0,534	16
R1	0,0023	1764	G3	0,407	14
S1	0,0033	886	H3	0,255	14
T1	0,0057	823	I3	0,422	14
U1	0,0077	577	J3	0,324	13
V1	0,0069	630	K3	0,505	13
W1	0,0150	365	L3	0,378	12
X1	0,0232	222	M3	0,280	12
Y1	0,0197	207	N3	0,422	12
Z1	0,0211	204	O3	0,558	12
A2	0,0171	165	P3	0,290	12
B2	0,0486	149	Q3	0,351	11
C2	0,0319	134	R3	0,750	11
D2	0,0383	134	S3	0,386	10
E2	0,0304	111	T3	0,422	10
F2	0,0525	101	U3	0,432	10
G2	0,0431	96	V3	0,489	9
H2	0,0450	91	W3	0,371	9
I2	0,0522	77	X3	0,461	9
G2	0,0791	76	Y3	0,962	9

ES 2 974 690 T3

Compuesto 3a	EC50:	Relación EC50 WS-3	Compuesto 3a	EC50:	Relación EC50 WS-3
K2	0,0717	66	Z3	0,515	8
L2	0,0619	60	A4	0,599	8
M2	0,0613	58	B4	0,408	7
N2	0,625	7	C4	1,235	3
O2	0,536	7	D4	1,786	3
E4	0,537	7	R5	1,401	3
F4	0,858	7	S5	1,771	2
G4	0,614	7	T5	1,607	2
H4	0,734	6	U5	2,386	2
I4	0,813	6	V5	1,876	2
J4	0,622	6	W5	2,318	2
K4	0,877	6	X5	2,173	2
L4	0,828	6	Y5	2,375	2
M4	0,892	5	Z5	1,180	2
N4	0,908	5	A6	2,268	2
O4	0,712	5	B6	2,173	2
P4	0,693	5	C6	3,731	2
Q4	0,767	5	D6	2,240	2
R4	0,904	5	E6	2,002	2
S4	1,182	5	F6	2,803	2
T4	0,859	5	G6	2,037	2
U4	1,049	5	H6	3,740	2
V4	1,845	5	I6	2,570	2
W4	1,102	4	J6	2,623	2
X4	1,360	4	K6	2,262	2
Y4	0,625	4	L6	3,062	2
Z4	0,824	4	M6	2,249	2

ES 2 974 690 T3

Compuesto 3a	EC50:	Relación EC50 WS-3	Compuesto 3a	EC50:	Relación EC50 WS-3
A5	1,451	4	N6	2,619	2
B5	0,637	4	O6	3,301	2
C5	0,889	4	P6	2,882	2
D5	0,891	4	Q6	1,671	2
E5	0,726	4	R6	2,593	1
F5	1,949	4	S6	3,444	1
G5	1,720	3	T6	2,405	1
H5	1,230	4	U6	2,997	1
I5	1,779	3	V6	3,289	1
G5	1,040	3	W6	3,751	1
K5	2,161	3	X6	3,216	1
L5	1,197	3	Y6	3,824	1
M5	1,422	3	Z6	4,629	1
N5	1,175	3	A7	4,660	1
O5	1,127	3	B7	3,703	1
P5	2,079	3	C7	3,470	1
Q5	3,810413	1	D7	0,124	53
E7	5,516541	1	Q8	0,048	69
F7	4,939072	1	R8	0,058	48
G7	4,285153	1	S8	0,098	48
H7	5,343864	1	T8	0,089	48
I7	5,11506	1	U8	0,093	40
J7	6,197407	1	V8	0,108	38
K7	4,238856	1	W8	0,114	37
L7	5,375403	1	X8	0,130	32
M7	10,98696	0,316	Z8	0,140	32
N7	0,000011	1454336	A9	0,157	27

ES 2 974 690 T3

Compuesto 3a	EC50:	Relación EC50 WS-3	Compuesto 3a	EC50:	Relación EC50 WS-3
O7	0,000002	3531839	B9	0,172	30
P7	0,000004	1200594	C9	0,122	27
Q7	0,000006	817519	D9	0,151	25
R7	0,000026	182281	E9	0,191	22
S7	0,000266	32698	F9	0,232	22
T7	0,000397	24280	G9	0,259	17
U7	0,003001	9481	H9	0,286	16
V7	0,0007	6834	I9	0,293	13
W7	0,0018	4318	J9	0,352	12
X7	0,0011	2775	K9	0,419	11
Y7	0,0018	2799	L9	0,455	12
Z7	0,0016	2013	M9	0,361	11
A8	0,0014	1986	N9	0,631	10
B8	0,0039	813	O9	0,446	9
C8	0,0072	533	P9	0,560	9
D8	0,0082	425	Q9	0,729	8
E8	0,0153	399	R9	0,750	6
F8	0,0166	336	S9	0,919	5
G8	0,0153	326	T9	0,958	5
H8	0,0232	183	U9	1,040	5
I8	0,0227	193	V9	0,821	5
J8	0,0313	146	W9	0,986	5
K8	0,0311	144	X9	0,931	5
L8	0,0369	109	Y9	1,949	4
M8	0,0440	107	Z9	1,165	4
N8	0,0466	87	A10	1,231	4
O8	0,0520	81	B10	1,227	4

Compuesto 3a	EC50:	Relación EC50 WS-3	Compuesto 3a	EC50:	Relación EC50 WS-3
P8	0,0405	77	C10	1,431	3
D10	0,0535	75	M10	1,379	3
E10	1,694853	3	N10	1,985332	2
F10	2,161292	3	O10	3,740034	2
G10	2,356718	3	P10	4,588583	1
H10	1,632536	3	Q10	3,23947	1
I10	2,916701	3	R10	3,035896	1
J10	1,846245	2	S10	6,42262	1
K10	2,904192	2	T10	6,906322	1
L10	1,924198	2	U10	4,85575	1

Estudios sensoriales

A continuación se describen dos estudios sensoriales típicos seguidos de una tabla que resume los resultados sensoriales de compuestos seleccionados de la invención (Tabla 6).

5 Prueba de escala en línea fría con el Ejemplo 26 (15 µM):

Formulación:

Todas las muestras hechas con tampón bajo en sodio (LSB) pH ~7,1 y contienen 0,1% de etanol.

Protocolo general:

10 Los compuestos se clasifican en una escala de 15 puntos en la que 45 µM WS-3 (N-etil-p-mentano-3-carboxamida) se clasifica como un 5 en intensidad fría. En la mayoría de los casos, nuestros compuestos se prueban para determinar a qué concentración la intensidad de enfriamiento es equivalente a 45 µM de WS-3. En cada prueba, se presenta al panelista una muestra de control 0 µM, una muestra de control WS-3 45 µM y la muestra del compuesto experimental y se le pide que valore la intensidad de enfriamiento de cada muestra. También se pide a los panelistas que valoren la amargura. En el cuadro siguiente no se detectó ningún amargor significativo, a menos que se indique lo contrario.
15 Además, en la tabla siguiente, n representa el número de pruebas completadas para un experimento determinado (# panelistas x # repeticiones).

Conclusiones:

20 Los panelistas encontraron que 15 µM de **compuesto Z1** era significativamente más refrescante que 0 µM de WS-3 ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en refrescante que 45 µM WS-3 ($p > 0,05$). No se observaron sabores amargos significativos en ninguna de las muestras ($p > 0,05$). La analítica para **15 µM de Compuesto Z1** de un vaso de muestras de la prueba fue del 70% del valor esperado, mientras que la analítica de la botella de solución estuvo dentro del rango esperado.

Tabla 2: Enfriamiento medio, n = 30 (15 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 1,103 ($\alpha = 0,05$).

Tratamiento	Media	SD	St Er	Tukey (5%)
0 µM WS-3	2,1	2,2	0,4	A
15 µM Compuesto Z1	3,4	2,1	0,4	B

Tratamiento	Media	SD	St Er	Tukey (5%)
45 μ M WS-3	3,8	1,9	0,3	B

Tabla 3: Amargor medio, n = 30 (15 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 0,442 (α = 0,05).

Tratamiento	Media	SD	St Er	Tukey (5%)
0 μ M WS-3	0,1	0,3	0,0	A
15 μ M Compuesto Z1	0,3	0,6	0,1	A
45 μ M WS-3	0,3	1,0	0,2	A

Prueba de escala de línea fría con el compuesto F1 (3 μ M en LSB):

Formulación:

- 5 Todas las muestras se prepararon con tampón bajo en sodio (LSB) pH ~7,1 y contienen 0,1% de etanol

Conclusiones:

Los panelistas hallaron que 3 μ M de **Compuesto F1** era significativamente más refrescante que 0 μ M de WS-3 ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en refrescante que 45 μ M WS-3 ($p > 0,05$).

No hubo sabores amargos significativos en ninguna de las muestras ($p > 0,05$).

- 10 **Tabla 4:** Enfriamiento medio, n = 28 (14 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 1,359 (α = 0,05).

Tratamiento	Media	SD	St Er	Tukey (5%)
0 μ M WS-3	1,9	2,8	0,5	A
3 μ M Compuesto F1	5,1	1,4	0,3	B
45 μ M WS-3	5,2	2,1	0,4	B

Tabla 5: Amargor medio, n = 28 (14 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 0,517 (α = 0,05), 0,449 (α = 0,10).

Tratamiento	Media	SD	St Er	Tukey (5%)
45 μ M WS-3	0,3	0,8	0,1	A
3 μ M Compuesto F1	0,4	0,6	0,1	A
0 μ M WS-3	0,5	1,1	0,2	A

Tabla 6: Resultados sensoriales seleccionados para los compuestos de la invención.

Compuesto 3a	Resultados sensoriales	n
E1	Los expertos consideraron que 2 μM del compuesto E1 era significativamente más refrescante que 0 μ M de WS-3 y significativamente menos refrescante que 45 μ M.	26
F1	Los panelistas encontraron que 3 μM de Compuesto F1 era significativamente más refrescante que 0 μ M de WS-3 ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en refrescante que 45 μ M WS-3 ($p > 0,05$).	28

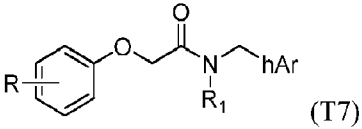
Compuesto 3a	Resultados sensoriales	n
J1	Los panelistas encontraron que 3 μM de Compuesto J1 era significativamente más refrescante que 0 μM de WS-3 ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en refrescante que 45 μM WS-3 ($p > 0,05$).	28
N1	Los panelistas encontraron que 5 μM de compuesto N1 no era significativamente diferente en enfriamiento que 0 μM de WS-3 y 45 μM de WS-3 ($p > 0,05$), pero tenía una puntuación media entre 0 μM de WS-3 y 45 μM de WS-3. Los expertos consideraron que el compuesto N1 5 μM tenía un sabor amargo significativo ($p < 0,05$).	22
VI	Los panelistas consideraron que 5 μM de compuesto VI era significativamente más refrescante que 0 μM de WS-3 ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en refrescante que 45 μM WS-3 ($p > 0,05$).	28
U1	Los panelistas encontraron que 5 μM de compuesto U1 era significativamente más refrescante que 0 μM de WS-3 ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en refrescante que 45 μM WS-3 ($p > 0,05$).	24
W1	Los panelistas encontraron que 5 μM de compuesto W1 era significativamente más refrescante que 0 μM de WS-3 ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en refrescante que 45 μM WS-3 ($p > 0,05$).	22
Z1	Los panelistas consideraron que 15 μM de compuesto Z1 era significativamente más refrescante que 0 μM de WS-3 ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en refrescante que 45 μM WS-3 ($p > 0,05$). No se observaron sabores amargos significativos en ninguna de las muestras ($p > 0,05$).	30
B2	Los panelistas hallaron que 5 μM del compuesto B2 era significativamente más refrescante que 0 μM de WS-3 y significativamente menos refrescante que 45 μM de WS-3 ($p < 0,05$). No se observaron sabores amargos significativos en ninguna de las muestras ($p > 0,05$).	26
L2	Los expertos consideraron que 15 μM de compuesto L2 era significativamente más refrescante que 0 μM de WS-3 y significativamente menos refrescante que 45 μM de WS-3 ($p < 0,05$). T($^{\circ}\text{C}$)	28
M2	Los panelistas consideraron que 5 μM de compuesto M2 era significativamente más refrescante que 0 μM de WS-3 ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en refrescante que 45 μM WS-3 ($p > 0,05$).	30
T2	Los panelistas consideraron que 16,7 μM de compuesto T2 era significativamente más refrescante que 0 μM de WS-3 ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en refrescante que 45 μM WS-3 ($p > 0,05$).	28
W2	Los panelistas encontraron que 5 μM de compuesto W2 era significativamente más refrescante que 0 μM de WS-3 ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en refrescante que 45 μM WS-3 ($p > 0,05$).	30
A3	Los panelistas consideraron que 15 μM de compuesto A3 era significativamente más refrescante que 0 μM de WS-3 ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en refrescante que 45 μM WS-3 ($p > 0,05$).	30
13	Los panelistas hallaron que 5 μM de compuesto 13 no era significativamente diferente en enfriamiento que 0 μM de WS-3 ($p > 0,05$) y significativamente menos enfriamiento que 45 μM de WS-3 ($p < 0,05$).	30

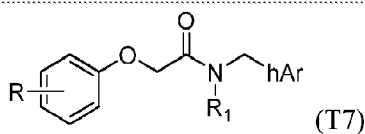
Compuesto 3a	Resultados sensoriales	n
K3	Los panelistas consideraron que 15 μM de compuesto K3 era significativamente más refrescante que 0 μ M de WS-3 ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en refrescante que 45 μ M WS-3 ($p > 0,05$).	30
V3	Los panelistas consideraron que 15 μM de compuesto V3 era significativamente más refrescante que 0 μ M de WS-3 ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en refrescante que 45 μ M WS-3 ($p > 0,05$).	30
P6	Los panelistas hallaron que el compuesto P6 90 μM no era significativamente diferente en enfriamiento que el WS-3 45 μ M ($p > 0,05$) y significativamente más enfriador que el WS-3 0 μ M ($p < 0,05$).	16
P7	Los panelistas consideraron que 3 μM de compuesto P7 era significativamente más refrescante que 0 μ M de WS-3 ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en refrescante que 45 μ M WS-3 ($p > 0,05$).	30
Y7	Los panelistas consideraron que 3 μM de compuesto Y7 era significativamente más refrescante que 0 μ M de WS-3 ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en refrescante que 45 μ M WS-3 ($p > 0,05$).	26
Q7	Los panelistas encontraron que 3 μM Q7 era significativamente más refrescante que 0 μ M WS-3 ($p < 0,05$) y no significativamente diferente en refrescante que 45 μ M WS-3 ($p > 0,05$).	26

Los resultados de pruebas biológicas de varios compuestos también han indicado que los presentes compuestos en los que el hAr es un heteroarilo de cinco miembros son sorprendentemente mucho más potentes que aquellos compuestos en los que el hAr es un arilo o heteroarilo que no es de cinco miembros. En las Tablas 7 y 8 se ofrecen datos ilustrativos.

5

Tabla 7:

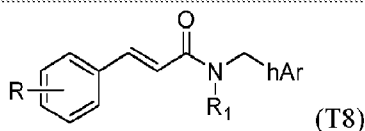
 (T7)				
R	R1	Ar	50	Relación EC ₅₀ (WS-3)
H	Etilo	Fenilo	9,2100	0,5
H	Etilo	Tienilo	1,4500	4,1
4	Etilo	Fenilo	0,7755	4,2
4	Etilo	Tienilo	0,0069	490,0
4	2-piridilo	Fenilo	4,7289	0,6
4	2-piridilo	Tienilo	0,5053	25,4
4	Metilo	Fenilo	>100	NA*
4	Metilo	Tienilo	0,3694	14,5
4-Cl	2-piridilo	Fenilo	NA	NA**



R	R1	Ar	50	Relación EC ₅₀ (WS-3)
4-Cl	2-piridilo	Tienilo	2,3182	2,4
4	2-piridilo	Fenilo	15,5660	0,2
4	2-piridilo	Tienilo	2,2679	2,3

* 10% a 100 μM.
** 22% a 25 μM.

Tabla 8:



R	R1	Ar	50	Relación EC ₅₀ (WS-3)
3,4-metilendioxi	Etilo	Fenilo	1,5000	nd
3,4-metilendioxi	Etilo	Tienilo	>0,001	6833,8

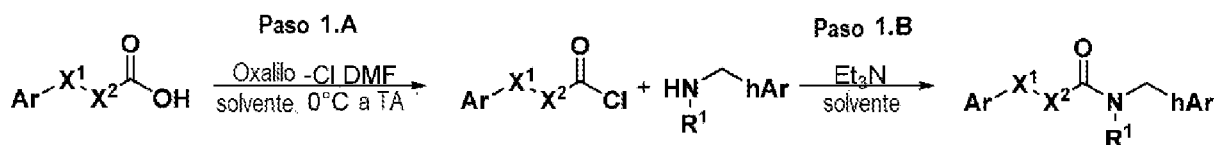
* Según WO2011/061330 A2 E Tabla C 3-14.

Preparación y ejemplos

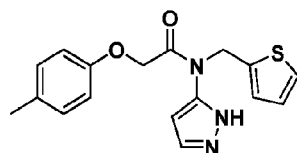
- 5 Los procedimientos estándar y los procedimientos de transformación química y afines son bien conocidos por los expertos en la materia, y tales procedimientos y procedimientos se han descrito, por ejemplo, en referencias estándar tales como Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 2002; Organic Reactions, vols. 1-83, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 2006; March J. y Smith M., Advanced Organic Chemistry, 6ª ed., John Wiley and Sons, Nueva York, NY y Larock R.C., Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH Publishers, Nueva York, 1999. Todos los textos y referencias aquí citados se incorporan por referencia en su totalidad.
- 10 Las reacciones que utilizan compuestos con grupos funcionales pueden realizarse en compuestos con grupos funcionales que pueden protegerse. Por compuesto o derivados "protegidos" se entienden los derivados de un compuesto en los que uno o varios sitios reactivos o grupos funcionales están bloqueados con grupos protectores. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención o en sí mismos; los derivados protegidos pueden ser el agente biológicamente activo. Un ejemplo de texto completo que enumera los grupos protectores adecuados puede encontrarse en T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.
- 15

La síntesis de los ejemplos de compuestos presentados se ilustra en los siguientes esquemas y procedimientos. Los esquemas sintéticos generales y los procedimientos relacionados utilizados para la preparación de los compuestos de ejemplo se indican a continuación.

Esquema 1



Si no están disponibles comercialmente o no se describen de forma diferente, todas las aminas secundarias se prepararon mediante aminación reductora de forma similar al ejemplo 6a o 21b utilizando uno de los agentes reductores estándar y condiciones generales conocidas por los expertos en la materia, tales como: NaBH₄, LiAlH₄, Na(OAc)₃BH (STAB), Na(CN)BH₃, 2-picolina borano complex, 5-etil-2-metilpiridina borano (PEMB) o sus equivalentes, y DCM (diclorometano), DCE (dicloroetano), Et₂O (éter dietílico), THF (tetrahidrofurano), dioxano, MeOH, EtOH, MeCN, AcOH solos o en combinaciones binarias o terciarias de los mismos. Un experto en la materia puede derivar fácilmente la síntesis de los presentes compuestos de las siguientes descripciones según los procedimientos y principios discutidos anteriormente. Cuando estaban disponibles en el mercado, los compuestos seleccionados se adquirieron a uno de los siguientes proveedores: Enamine, Chemdiv, Princeton, Chembridge.

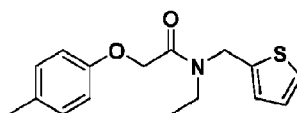
**N-(1H-pirazol-5-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 6.**

Cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo (500 mg, 2,68 mmol, 2,0 eq) a una solución de piridina (0,217 mL, 2,68 mmol, 2,0 eq) en diclorometano. Se añadió *N*-(tiofen-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-amina (240 mg, 1,34 mmol, 1,0 eq) a la mezcla en agitación a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico.

Las sales se filtraron y se lavaron con diclorometano. El filtrado se concentró y el residuo se volvió a diluir en etanol. Se añadió hidróxido sódico (pellas, 268 mg, 6,7 mmol, 5,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada la LC-MS, se eliminaron los volátiles y el residuo se redisolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo en hexanos) para obtener 126 mg de producto. Se repitió el procedimiento en la misma escala y se obtuvieron 241 mg tras la cromatografía en columna. Los dos lotes se combinaron y se purificaron de nuevo mediante HPLC (acetonitrilo en agua). Las fracciones recogidas se combinaron y los volátiles se eliminaron por evaporación rotatoria. El residuo se secó tres veces en etanol (10 mL, 200 proof) dando 288 mg (0,8796 mmol) de sólidos blancos como el producto deseado. Rendimiento 16%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,21 (s, 3H), 4,59 (br s, 2H), 4,98 (br s, 2H), 6,23 (br s, 1H), 6,67 (br d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,91 (br m, 2H), 7,04 (br d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,78 (br s, 1H), 12,88 (br s, 1H); M+H(328,1).

N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-amina; Ejemplo 6a.

La 1*H*-pirazol-5-amina (2,0 g, 1,0 eq, 24,07 mmol) y el tiofeno-2-carbaldehído (2,23 mL, 1,0 eq, 24,07 mmol) se combinaron en metanol y se agitaron a temperatura ambiente con perclorato de magnesio (0,5 eq, 2,69 g) durante la noche. A continuación, los volátiles se eliminaron por evaporación rotatoria y el residuo se diluyó de nuevo en acetato de etilo, se lavó con agua y posteriormente con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Las sales se filtraron y se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se concentró hasta sequedad y se sometió a un tratamiento de alto vacío. El residuo seco se volvió a disolver en diclorometano anhidro (30 mL) y el sistema se enjuagó con nitrógeno y se selló. La solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió lentamente a la solución LiAlH₄ (1,0 M en éter dietílico, 24,07 mmol, 24,07 mL, 1,0 eq), cambiando el color de la solución de amarillo a naranja. La mezcla se dejó agitar durante toda la noche mientras la temperatura aumentaba hasta alcanzar la temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución acuosa de hidróxido sódico 1,0 N a 0°C. La mayoría de los volátiles se evaporaron y la capa acuosa restante se extrajo con acetato de etilo. La mayoría de los volátiles se evaporaron y la capa acuosa restante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El crudo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo y hexanos) para dar 1,97 g de aceite amarillo como intermedio deseado, *N*-(tiofen-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-amina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4,55 (s, 2H), 6,95 (dd, *J* = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,99 - 7,01 (m, 1H), 7,20 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).



N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 21.

A un matraz de fondo redondo se añadió N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina (0,92 g, 5 mmol), en diclorometano (20 mL), seguido de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo (0,93 g, 5 mmol) en 5 mL de diclorometano y trietilamina (0,84 mL, 6 mmol). La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con diclorometano (x 3), se lavó con NaOH 1M, HCl 1M y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó *al vacío*. El compuesto se purificó en el bioestadio (gradiente diclorometano:acetato de etilo 0-20%); las fracciones limpias se combinaron y concentraron. A continuación, el compuesto final se concentró 3 veces con etanol. 1.se obtuvieron 259 g (4,35mmol, 87%) de compuesto con una pureza superior al 97%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO.d₆, T=80°C) δ ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1,11 (br s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,37 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,71 (br s, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,97 (br s, 1H), 7,04 (br s, 1H), 7,07 (br s, 1H).76 (s, 2H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,97 (br s, 1H), 7,04 (br s, 1H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (br s, 1H); M+H(290,1).

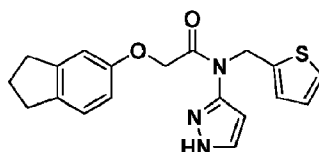
cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo; Ejemplo 21a

A una suspensión agitada a 0°C de 4,00 g del ácido (24,07 mmol; 1,0 eqmol) en 40,0 mL de diclorometano, se añadieron 2,20 mL de cloruro de oxalilo (25,27 mmol; 1,05 eqmol) y luego 56 uL de dimetilformamida (0,7221 mmol; 0,03 eqmol). Se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que cesó la evolución de gas (monitor de burbujeo).

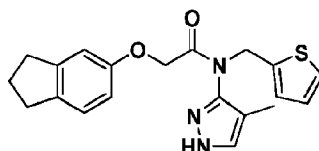
A continuación, todos los volátiles se evaporaron *al vacío*. El líquido crudo obtenido contenía algunos precipitados muy finos, por lo que el líquido puro se pasó por una almohadilla de Celite que se enjuagó con hexanos. Una vez más, todos los volátiles se evaporaron *in vacuo*, para obtener un líquido claro que mostró un único compuesto en el análisis ¹H-RMN. Los 4,129 g (22,36 mmol; 93%) obtenidos se utilizaron en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,30 (s, 3H), 4,92 (d, J 6,84, 3H), 6,76 (t, J 7,15, 1H) ppm.

N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina; Ejemplo 21b

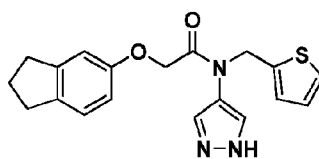
A un matraz de fondo redondo enfriado a 0°C se añadió clorhidrato de etilamina (4,58 g, 56,17 mmol) y tiofeno-2-carbaldehído (5,0 mL, 53,50 mmol) en metanol (20,0 mL), seguido de trietilamina (7,83 mL, 56,17 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (15,87 g, 74,90 mmol) en una porción bajo agitación vigorosa. Se retiró el baño de hielo y se conectó el matraz a un burbujeador para permitir la evolución y expansión del gas. La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mayor parte de los volátiles se evaporaron *al vacío*. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo NaOH 1 N, y el producto se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Los volátiles se evaporaron para dar la base libre cruda N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina (5,85 g, 41,42 mmol, 77%), que resultó de un grado de pureza >97% por análisis ¹H-RMN, por lo que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,71 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 6,90 - 6,97 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H).

**2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-N-(1H-pirazol-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 1.**

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. Rendimiento 27 % ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,04 (m, 2H), 2,81 (m, 4H), 4,59 (br s, 2H), 5,07 (br s, 2H), 6,09 (br s, 1H), 6,62 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (br s, 1H), 6,91 (m, 2H), 7,05 (br s, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 10,16 (br s, 1H); M+H(354,1).

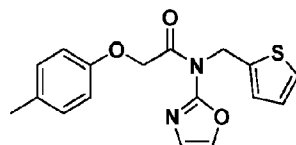
**2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-N-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 2.**

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)acetilo y 4-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-amina. Rendimiento 48 % ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,97 (s, 3H), 2,00 - 2,09 (m, 2H), 2,82 (m, 5H), 4,32 (br s, 2H), 4,92 (br s, 2H), 6,60 (br dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 6,68 (br d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,86 (br dd, J = 3,4, 1,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,06 (br d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,32 (br s, 1H), 9,98 (sb, 1H); M+H(368,1).



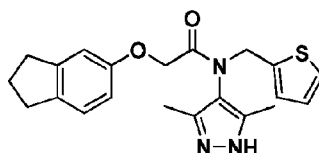
2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-N-(1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 3.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. Rendimiento 40 % ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,98 (m, 2H), 2,77 (m, 4H), 4,49 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,54 (br dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1H), 6,64 (br d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,88 (br d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,06 (br d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,62 (br s, 2H), 12,98 (br s, 1H); M+H(354,1).



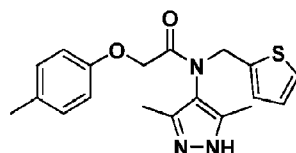
N-(oxazol-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 4.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)oxazol-2-amina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,27 (s, 3H), 5,01 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,76 - 6,70 (m, 2H), 6,91 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 3H), 7,21 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H); M+H(329,1).



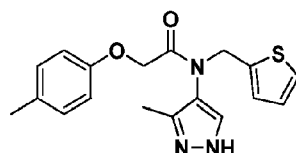
2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-N-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 7.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)acetilo y 3,5-dimetil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. Rendimiento 54%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,91 (s, 6H), 2,01 - 2,10 (m, 2H), 2,82 (m, 4H), 4,25 (s, 2H), 4,89 (br s, 2H), 6,60 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,84 - 6,87 (m, 1H), 6,90 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H); M+H(382,2)..



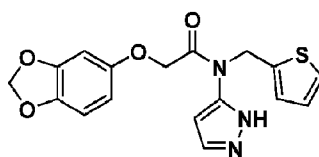
N-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 8.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y 3,5-dimetil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. Rendimiento 83%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,79 (s, 6H), 4,23 (br s, 2H), 4,67 (br s, 1H), 4,84 (br s, 1H), 6,61 - 6,70 (m, 2H), 6,80 (dd, $J = 3,4, 1,2$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,46 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 12,36 (br s, 1H); M+H(356,1).



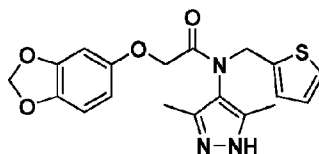
N-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 9.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y 3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,96 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 4,32 (br s, 2H), 4,91 (br s, 2H), 6,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,84 - 6,87 (m, 1H), 6,89 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,22 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,31 (br s, 1H); M+H(342,1).



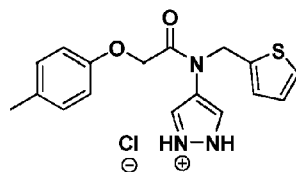
2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(1H-pirazol-5-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 12.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-amina. Rendimiento 28%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,53 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,86 (s, 2H), 6,05 (br d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 10,96 (br s, 1H); M+H(358,1).



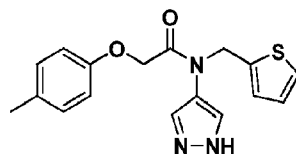
2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 13.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)acetilo y 3,5-dimetil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,91 (s, 6H), 4,21 (s, 2H), 4,88 (br s, 2H), 5,90 (s, 2H), 6,20 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (br dd, J = 2,0, 1,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 9,91 (br s, 1H); M+H(386,1).



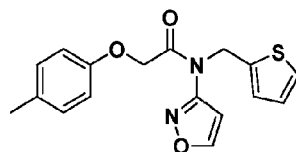
cloruro de 4-(N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamido)-1H-pirazol-2-ilo; Ejemplo 14.

Se disolvieron 257 mg de N-(1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida del ejemplo 15 en EtOH (2,0 mL) y luego se añadió una solución 2,0 M de HCl en Et₂O: un sólido blanco se estrelló fuera de la solución. Tras la decantación, los líquidos se retiraron con una pipeta y la sal obtenida se lavó con tres alícuotas de Et₂O. A continuación, los cristales se disolvieron en EtOH (casi 5,0 mL) y se concentraron en el rotavapor. Este paso se repitió un total de tres veces. Los sólidos se dejaron toda la noche en alto vacío. De este modo, se obtuvieron 120 mg del producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, T = 80°C) δ 2,22 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 5,85 (m, 2H), 6,70 (br d, J = 7,7, 2H), 6,90 (br s, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,04 (br d, J = 7,7, 2H), 7,39 (dt, J = 1,1, 5,0, 1H), 7,57 (br s, 2H); M+H(328,1).



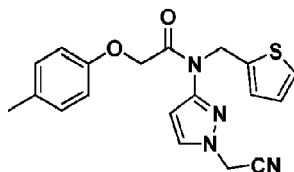
N-(1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 15.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. Rendimiento 60%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,25 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 7,03 (br d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (br s, 2H). M+H(328,1).

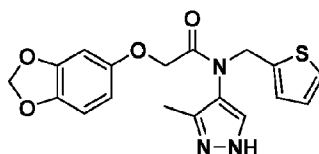


N-(isoxazol-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 16.

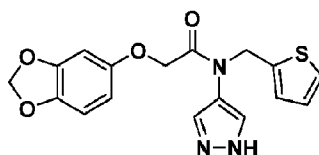
Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)isoxazol-3-amina. Rendimiento 60%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,21 (s, 3H), 4,96 (br s, 2H), 5,19 (br s, 2H), 6,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,94 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,45 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H); M+H(329,1).

5 **N-(1-(cianometil)-1H-pirazol-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 17.**

N-(oxazol-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida (ejemplo 4) (430 mgs, 1,313 mmol) se disolvió en N, N-dimetilformamida. Se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 55 mgs, 1,38 mmol) a 0°C y se colocó un burbujeador para observar la evolución del gas. La reacción se agitó con calentamiento gradual a temperatura ambiente hasta que cesó la evolución del gas. Se añadió 2-bromoacetronitrilo (92 μ l, 1,38 mmol) a temperatura ambiente y se dejó agitar la reacción durante toda la noche. Una vez completada por TLC (5:5 acetato de etilo:hexanos), la reacción se inactivó cuidadosamente con agua a 0°C. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se pasó por agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo y hexanos). (Rendimiento 64%, el otro posible isómero de N-alkilación se obtuvo como producto menor; datos no comunicados). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,26 (s, 3H), 4,65 (amplio, s, 2H), 4,96 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,09 (amplio, s, 1H), 6,73 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,91 (m, 2H), 7,03 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,21 (dd, 1H, J_1 = 4,8 Hz, J_2 = 1,2 Hz), 7,50 (amplio, s, 1H). Otros estudios bidimensionales de RMN confirmaron la asignación de la estructura como el isómero correcto; M+H(329,1).

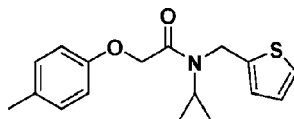
20 **2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 18.**

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)acetilo y 3-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,96 (s, 3H), 4,28 (br s, 2H), 4,91 (br s, 2H), 5,87 (s, 2H), 6,18 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 - 6,86 (m, 1H), 6,89 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,31 (br s, 1H); M+H(372,1).

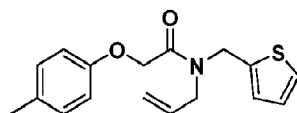


25 **2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 20.**

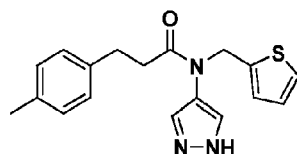
Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. Rendimiento 73%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,38 (s, 2H), 4,94 (br s, 2H), 5,90 (s, 2H), 6,21 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,88 (br s, 1H), 6,92 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,41 (br s, 2H), 10,37 (br s, 1H); M+H(358,1).

**N-ciclopropil-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 22.**

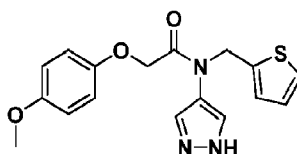
35 Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)ciclopropanamina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , T=50°C) δ 0,87 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,72 (br m, 1H), 4,66 (br s, 2H), 4,93 (br s, 2H), 6,79 - 6,72 (m, 2H), 6,98 (br m, 2H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 7,42 (br dd, J = 5,0, 1,0 Hz, 1H); M+H(302,1).

**N-aliil-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 23.**

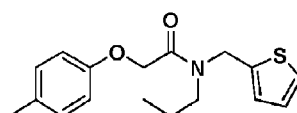
- Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)prop-2-en-1-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, T=80°C) δ 2,24 (s, 3H), 3,98 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,68 (br s, 2H), 4,77 (br s, 2H), 5,18 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 5,80 (br s, 1H), 6,78 - 6,83 (m, 2H), 6,95 - 7,00 (br m, 1H), 7,03 (br s, 1H), 7,05 - 7,10 (m, 2H), 7,42 (br d, J = 4,6 Hz, 1H); M+H(302,1).

**N-(1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-p-tolilpropanamida; Ejemplo 24.**

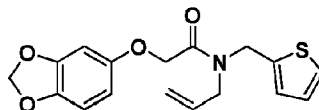
- Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 3-p-tolilpropanoilo y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. Rendimiento 76%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,22 (s, 3H), 2,36 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,78 - 6,85 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,1 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 12,89 (s, 1H); M+H(326,1).

**2-(4-metoxifenoxi)-N-(1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 25.**

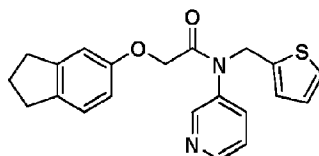
- Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(4-metoxifenoxi)acetilo y cloruro de 2-(4-metoxifenoxi)acetilo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,74 (br s, 3H), 4,40 (br s, 2H), 4,95 (br s, 2H), 6,78 (br s, 3H), 6,88 (br m, 1H), 6,92 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H); M+H(344,1).

**N-propil-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 28.**

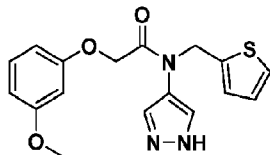
- Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)propan-1-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, T=80°C) δ 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,55 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 3,25 - 3,31 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,05 - 7,10 (m, 2H), 7,40 (s, 1H); M+H(304,1).

**N-aliil-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 30.**

Este compuesto se compró a Enamine. M+H(332,1).

**2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-N-(piridin-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 34.**

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,98 (m, 2H), 2,68 - 2,83 (m, 5H), 4,45 (sbbr, 2H), 5,04 (sbbr, 2H), 6,48 (sbbr, 1H), 6,60 (sbbr, 1H), 6,84 (sbbr, 1H), 6,91 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,05 (br d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,36 - 7,50 (m, 2H), 7,70 (ddd, $J = 8,1, 2,5, 1,5$ Hz, 1H), 8,44 (dd, $J = 2,6, 0,6$ Hz, 1H), 8,53 (br s, 1H); M+H(365,1).

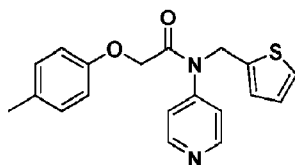


5

2-(3-metoxifenoxi)-N-(1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 35.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(3-metoxifenoxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,73 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 6,36 (ddd, $J = 8,2, 2,4, 0,7$ Hz, 1H), 6,41 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,50 (ddd, $J = 8,3, 2,4, 0,7$ Hz, 1H), 6,85 - 6,93 (m, 2H), 7,11 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 5,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 11,24 (br s, 1H); M+H(344,1).

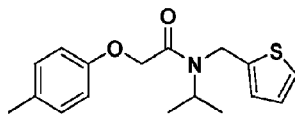
10



N-(piridin-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 36.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-4-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,20 (s, 3H), 4,66 (br s, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,85 - 6,95 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 2H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 8,54 - 8,61 (m, 2H); M+H(339,1).

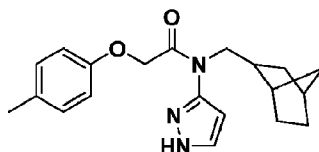
15



N-isopropil-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 38.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)propan-2-amina. La ^1H -RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en proporción ~2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,12 (menor) (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,17 (mayor) (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 2,21 (menor) (s, 3H), 2,23 (mayor) (s, 3H), 4,20 - 4,06 (menor) (m, 1H), 4,50 - 4,34 (mayor) (m, 1H), 4,58 (mayor) (s, 2H), 4,66 (menor) (s, 2H), 4,72 (menor) (s, 2H), 4,82 (mayor) (s, 2H), 6,70 (menor) (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,81 (mayor) (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,89 (mayor) (dd, $J = 5,0, 3,5$ Hz, 1H), 7,14 - 6,95 (m, 3H), 7,33 (mayor) (dd, $J = 5,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,48 (menor) (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); M+H(304,1).

20

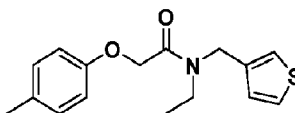


25

N-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)-N-(1H-pirazol-3-il)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 39.

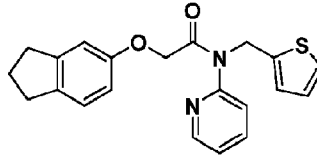
Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-amina. Rendimiento 18%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0,81 (ddd, $J = 13,1, 5,2, 2,9$ Hz, 1H), 0,96 - 1,06 (m, 1H), 1,26 - 1,51 (m, 5H), 1,70 (m, 1H), 1,76 - 1,86 (m, 1H), 2,10 (br t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,94 (br s, 1H), 4,34 (q, $J = 15,0$ Hz, 2H), 4,52 (m, 1H), 6,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); M+H(340,2).

30



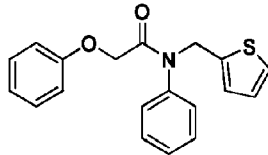
N-etil-N-(tiofen-3-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 41.

- Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(tiofen-3-ilmetil)etanamina. La ^1H -RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en proporción ~2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (menor) (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,11 (mayor) (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,21 (menor) (s, 3H), 2,23 (mayor) (s, 3H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 4,47 (mayor) (s, 2H), 4,54 (menor) (s, 1H), 4,75 (menor) (s, 1H), 4,80 (mayor) (s, 2H), 6,74 (menor) (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,81 (mayor) (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,97 (mayor) (dd, $J = 4,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 3H), 7,32 (mayor) (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,42 (menor) (dd, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,48 (mayor) (dd, $J = 4,9, 3,0$ Hz, 1H), 7,56 (menor) (dd, $J = 4,9, 3,0$ Hz, 1H); M+H(290,1).



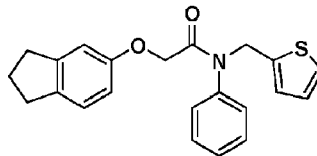
N-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)-N-(1H-pirazol-3-il)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 43.

- 10 Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-2-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,89 - 2,06 (m, 2H), 2,75 (dd, $J = 15,7, 7,7$ Hz, 4H), 4,76 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,47 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,86 - 6,95 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,31 (ddd, $J = 7,4, 4,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 4,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,88 (ddd, $J = 8,1, 7,5, 2,0$ Hz, 1H), 8,46 (ddd, $J = 4,9, 1,9, 0,8$ Hz, 1H); M+H(365,1).



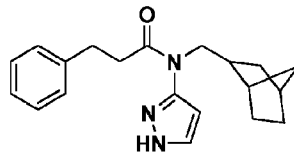
- 15 **2-fenoxi-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 45.**

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-fenoxiacetílico y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,44 (br s, 2H), 5,01 (br s, 2H), 6,74 (br d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,84 (br s, 1H), 6,89 - 6,95 (m, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 4H), 7,36 - 7,45 (m, 4H); M+H(324,1).



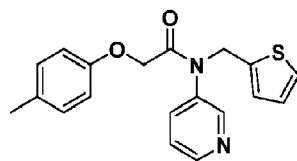
- 20 **2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil) acetamida; Ejemplo 47.**

- 25 Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,98 (m, 2H), 2,70 - 2,88 (m, 4H), 4,38 (br s, 2H), 5,00 (br s, 2H), 6,49 (br d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,83 (br s, 1H), 6,91 (dd, $J = 5,0, 3,5$ Hz, 1H), 7,05 (br d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,33 - 7,47 (m, 4H); M+H(364,1).



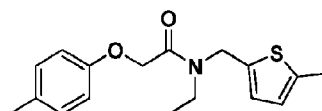
N-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)-3-fenil-N-(1H-pirazol-3-il) propanamida; Ejemplo 50.

- 30 Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 3-fenilpropanoilo y N-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-amina. Rendimiento (%) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0,71 (ddd, $J = 13,0, 5,3, 2,9$ Hz, 1H), 0,90 - 1,01 (m, 1H), 1,24 - 1,50 (m, 6H), 1,62 - 1,78 (m, 3H), 2,05 - 2,09 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,84 - 2,93 (m, 3H), 4,41 - 4,50 (m, 1H), 6,01 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,05 - 7,12 (m, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); M+H(324,2).



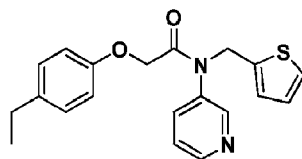
N-(piridin-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 51.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,20 (s, 3H), 4,46 (br s, 2H), 5,04 (br s, 2H), 6,62 (br d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 6,84 (br s, 1H), 6,91 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,03 (br d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,71 (ddd, $J = 8,1, 2,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,47 - 8,42 (m, 1H), 8,54 (br d, $J = 3,5$ Hz, 1H); M+H(339,1).



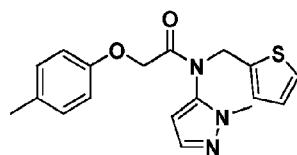
N-etil-N-((5-metiltiofen-2-il)metil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 54.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-((5-metiltiofen-2-il)metil)etanamina. Rendimiento 38 %. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en proporción ~2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,00 (menor) (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,13 (mayor) (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,38 (mayor) (s, 3H), 2,41 (menor) (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 4,54 (mayor) (s, 2H), 4,65 (menor) (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,65 (menor) (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,64 - 6,57 (mayor) (br m, 1H), 6,68 (menor) (br m, 1H), 6,84 - 6,75 (m, 3H), 6,87 (menor) (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,07 (br d, $J = 8,5$ Hz, 2H).



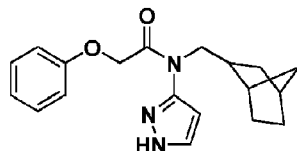
N-2-(4-etilfenoxi)-N-(piridin-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 59.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(4-etilfenoxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-amina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,56 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 3,2, 0,8$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); M+H(353,1).



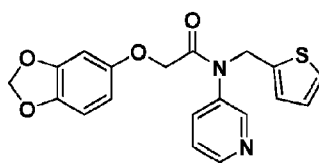
N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 60.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y 1-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-amina. Rendimiento 62%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,21 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 4,39 (d, $J = 17,3$, 2H), 4,77 (d, $J = 14,9$, 1H), 5,06 (d, $J = 14,1$, 1H), 6,15 (d, $J = 1,8$, 1H), 6,67 (d, $J = 8,4$, 2H), 6,90 (d, $J = 2,7$, 1H), 6,95 (dd, $J = 3,5, 5,1$, 1H), 7,05 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,44 (d, $J = 1,8$, 1H), 7,49 (dd, $J = 1,2, 5,1$, 1H); M+H(324,2).



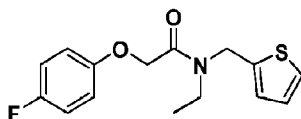
N-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)-2-fenoxi-N-(1H-pirazol-3-il)acetamida; Ejemplo 66.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-fenoxiacetilo y N-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-amina. Rendimiento 18%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,81 (ddd, $J = 13,2, 5,2, 3,0$ Hz, 1H), 1,07 - 0,96 (m, 1H), 1,24 - 1,51 (m, 5H), 1,86 - 1,65 (m, 3H), 2,10 (br s, 1H), 2,94 (br s, 1H), 4,38 (q, $J = 15,1$ Hz, 1H), 4,58 - 4,45 (m, 1H), 6,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,79 - 6,84 (m, 2H), 6,89 - 6,94 (m, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 7,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); M+H(326,1).



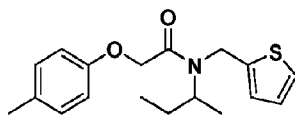
2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(piridin-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 70.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-amina. Rendimiento 94%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,46 (br s, 2H), 5,05 (br s, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,16 (br s, 1H), 6,45 (br s, 1H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (br s, 1H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,2, 4,9 Hz, 1H), 7,80 (br d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,51 (br s, 1H), 8,58 (br d, J = 3,7 Hz, 1H); M+H(369,1).



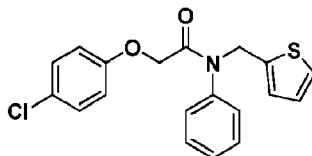
N-etil-2-(4-fluorofenoxi)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 72.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(4-fluorofenoxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. Rendimiento 66%. La RMN-¹Ha temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 - 7,49 (menor) (m, 1H), 7,43 - 7,41 (mayor) (m, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 2H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 3H), 4,84 (m, 2H), 4,75 (menor) (s, 2H), 4,64 (mayor) (s, 2H), 3,41 - 3,25 (m, 2H), 1,25 (m, 2H). 84 (m, 2H), 4,75 (menor) (s, 2H), 4,64 (mayor) (s, 2H), 3,41 - 3,25 (m, 2H), 1,14 (mayor) (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,03 (menor) (t, J = 7,1 Hz, 3H); M+H (294,1).



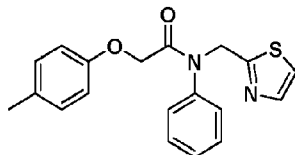
N-sec-butil-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 79.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)butan-2-amina. La ¹H-RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en proporción ~2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,74 (m, 3H), 1,14 (m, 3H), 1,39 - 1,79 (m, 2H), 2,22 (m, 3H), 3,73 - 4,28 (m, 1H), 4,42 - 4,85 (m, 4H), 6,69 - 6,81 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 6,97 - 7,13 (m, 3H), 7,41 (m, 1H); M+H(318,1).



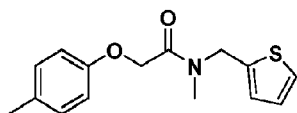
2-(4-clorofenoxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 80.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(4-clorofenoxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,44 (br s, 2H), 4,98 (br s, 2H), 6,72 - 6,84 (m, 3H), 6,89 (dd, J = 4,8, 3,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,1, 4,0 Hz, 4H), 7,31 - 7,45 (m, 4H); M+H(358,1).



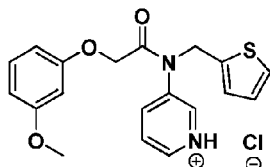
N-fenil-N-(tiazol-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 82.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(tiazol-2-ilmetil)anilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,19 (s, 3H), 4,44 (br s, 2H), 5,11 (br s, 2H), 6,62 (br d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 - 7,33 (m, 5H), 7,69 (br s, 2H); M+H(339,1).



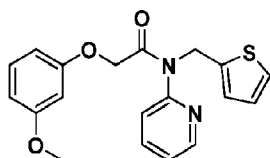
N-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 85.

- 5 Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-metil-1-(tiofen-2-il)metanamina. La ^1H -RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en proporción ~3:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,23 (br s, 3H), 2,83 - 2,97 (m, 3H), 4,64 - 4,83 (m, 4H), 6,79 (m, 2H), 6,97 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,01 - 7,11 (m, 3H), 7,42 - 7,54 (m, 1H); M+H(276,1).



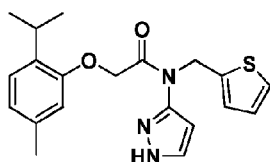
cloruro de 3-(2-(3-metoxifenoxi)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamido)piridinio; Ejemplo 87.

- 10 Preparado de manera similar al ejemplo 14 a partir de 2-(3-metoxifenoxi)-N-(piridin-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida (ejemplo 99). ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ , ppm: 3,70(s, 3H), 4,58(s, ancho, 2H), 5,09(s, ancho, 2H), 6,31(m, ancho, 2H), 6,51(dd, 1H, $J_1=8\text{Hz}$, $J_2= 2\text{Hz}$), 6,88(s, ancho, 1H), 6,92(m, 1H), 7,13(t, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 7,46(dd, 1H, $J_1=5,2\text{Hz}$, $J_2=1,2\text{Hz}$), 7,68(ancho, 1H), 7,96(ancho, 1H), 8,66(dd, 2H, $J_1=5,2\text{Hz}$, $J_2=1,2\text{Hz}$); M+H(355,1).



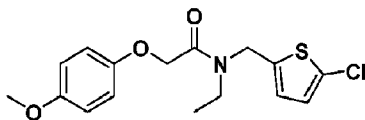
2-(3-metoxifenoxi)-N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 88.

- 15 Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(3-metoxifenoxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-2-amina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,74 (d, 3H), 4,80 (d, 2H), 5,28 (d, 2H), 6,29 - 6,51 (m, 4H), 6,86 - 6,93 (m, 2H), 7,08 - 7,20 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,51 (m, 1H); M+H(355,1).



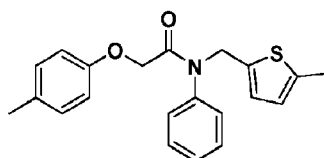
- 20 **2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-N-(1H-pirazol-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 89.**

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-amina. Rendimiento 11%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,99 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,57 (br s, 2H), 4,98 (br s, 2H), 6,23 (br s, 1H), 6,56 (m, 2H), 6,92 (br d, $J = 4,1$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,78 (br s, 1H), 12,90 (br s, 1H); M+H(370,2).



- 25 **N-((5-clorotiofen-2-il)metil)-N-etil-2-(4-metoxifenoxi)acetamida; Ejemplo 91.**

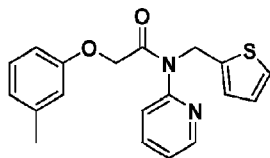
Este compuesto se adquirió a Enamine. M+H(340,1).



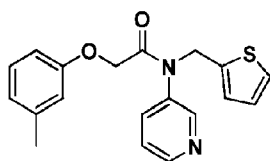
N-((5-metiltiofen-2-il)metil)-N-fenil-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 92.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-((5-metiltiofen-2-il)metil)anilina. Rendimiento 57%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,25 (s, 3H), 2,43 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 4,33 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 6,51 (m, 1H), 6,57 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,05 - 7,12 (m, 2H), 7,33 - 7,44 (m, 3H); M+H(352,1).

5

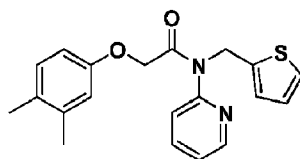
**N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(m-toliloxi)acetamida; Ejemplo 93.**

Este compuesto se adquirió en Chemdiv. M+H(339,1).

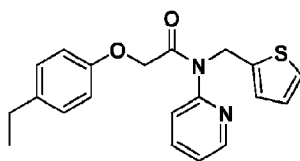
**10 N-(piridin-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(m-toliloxi)acetamida; Ejemplo 94.**

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(m-toliloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-amina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,28 (s, 3H), 4,40 (br s, 2H), 5,04 (br s, 2H), 6,52 (m, 2H), 6,76 (br d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,82 - 6,79 (m, 1H), 6,89 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 8,37 (br s, 1H), 8,61 (br dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 1H); M+H(339,1).

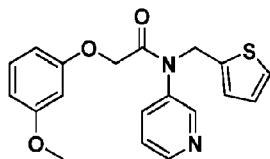
15

**2-(3,4-dimetilfenoxi)-N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 96.**

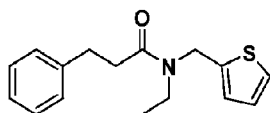
Este compuesto se adquirió en Chemdiv. M+H(353,1).

**2-(4-etilfenoxi)-N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 98.**

20 Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(4-etilfenoxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-2-amina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,55 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,85 - 6,91 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,12 - 7,20 (m, 2H), 7,22 - 7,25 (m, 1H), 7,73 (ddd, J = 8,1, 7,5, 2,0 Hz, 1H), 8,49 (ddd, J = 4,9, 2,0, 0,8 Hz, 1H); M+H(353,1).

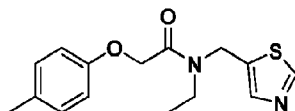
**25 2-(3-metoxifenoxi)-N-(piridin-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 99.**

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(3-metoxifenoxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-amina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,75 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,31 (s, 2H), 6,54 - 6,45 (m, 1H), 6,83 - 6,77 (m, 1H), 6,89 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,61 (d, J = 3,1 Hz, 1H); M+H(355,1).



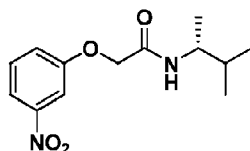
N-etil-3-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)propanamida; Ejemplo 101.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 3-fenilpropanoilo y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H -RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en proporción ~2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,01 (m, 3H), 2,58 - 2,72 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 6,92 - 7,04 (m, 2H), 7,13 - 7,32 (m, 4H), 7,39 - 7,45 (m, 1H); M+H(274,1).



N-etil-N-(tiazol-5-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 102.

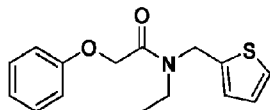
Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(tiazol-5-ilmetil)etanamina. Rendimiento 71 % La ^1H -RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en proporción ~3:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (menor) (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,12 (mayor) (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,29 - 3,37 (m, 2H), 4,66 (s, 2H) (mayor), 4,77 (s, 2H), 4,81 (menor) (s, 1H), 6,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,85 (mayor) (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,89 (menor) (br s, 1H), 8,97 (mayor) (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 9,06 (menor) (br s, 1H); M+H(291,1).



15

(R)-N-(3-metilbutan-2-il)-2-(3-nitrofenoxi)acetamida; Ejemplo 103.

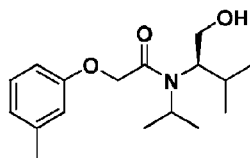
Este compuesto se preparó en formato de biblioteca. M+H(267,1).



N-etil-2-fenoxi-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 105.

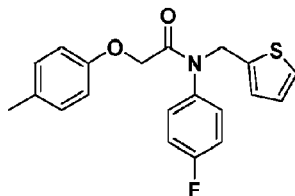
Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-fenoxiacetílico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H -RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en proporción ~2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,01 (menor) (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 3,29 - 3,37 (m, 2H), 4,65 (mayor) (br s, 2H), 4,77 (menor) (br s, 2H), 4,84 (br s, 2H), 6,93 (ddd, $J = 19,7, 11,9, 7,1$ Hz, 3H), 7,02 (menor) (dd, $J = 5,0, 3,6$ Hz, 1H), 7,05 (mayor) (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,11 (menor) (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,22 - 7,33 (m, 2H), 7,42 (mayor) (dd, $J = 5,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,51 (menor) (dd, $J = 5,0, 0,7$ Hz, 1H); M+H(276,1).

25



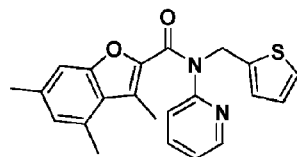
((R)-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-N-isopropil-2-(m-toliloxi)acetamida; Ejemplo 106.

Este compuesto se preparó en formato de biblioteca. M+H(294,2).

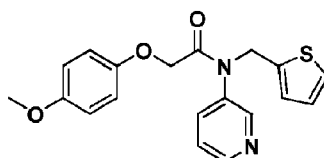


N-(4-fluorofenil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 109.

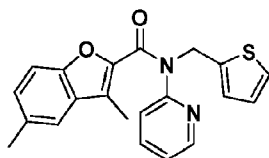
Este compuesto se adquirió en Chemdiv. M+H(356,1).

**2,3,4,6-trimetil-N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)benzofurano-2-carboxamida; Ejemplo 110.**

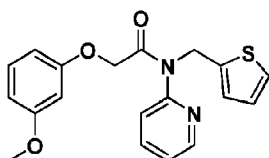
5 Este compuesto se adquirió en Princeton. M+H(377,1).

**2-(4-metoxifenoxi)-N-(piridin-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 111.**

10 Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(4-metoxifenoxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-amina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,74 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,82 - 6,73 (m, 3H), 6,89 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,61 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 1H); M+H(355,1).

**3,5-dimetil-N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)benzofurano-2-carboxamida; Ejemplo 115.**

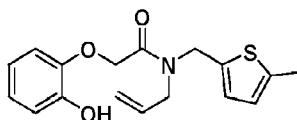
Este compuesto se adquirió en Princeton. M+H(363,1).



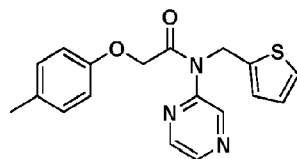
15

2-(3-metoxifenoxi)-N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 116.

Este compuesto se adquirió en Chemdiv. M+H(355,1).

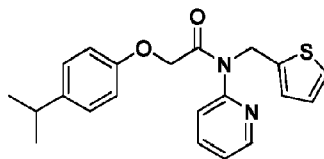
**N-alil-2-(2-hidroxifenoxi)-N-((5-metiltiofen-2-il)metil)acetamida; Ejemplo 117.**

20 Este compuesto se adquirió en Chembridge. M+H(318,1).

**N-(pirazin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 122.**

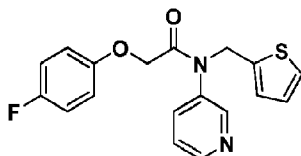
Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)pirazin-2-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,20 (s, 3H), 4,90 (br s, 2H), 5,27 (br s, 2H), 6,59 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,91 (dd,

$J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 6,96 (br d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,41 (dd, $J = 5,1, 1,3$ Hz, 1H).96 (dd, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,41 (dd, $J = 5,1, 1,3$ Hz, 1H), 8,44 - 8,57 (m, 2H), 8,82 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H); M+H(340,1).



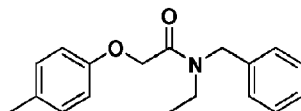
2-(4-isopropilfenoxi)-N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 123.

5 Este compuesto se adquirió en Chemdiv. M+H(367,1).



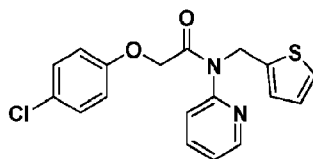
2-(4-fluorofenoxi)-N-(piridin-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 124.

10 Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(4-fluorofenoxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-amina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,37 (br s, 2H), 5,04 (br s, 2H), 6,68 (br dd, $J = 9,0, 4,1$ Hz, 2H), 6,80 (dd, $J = 3,5, 1,1$ Hz, 1H), 6,86 - 6,95 (m, 3H), 7,23 - 7,26 (m, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 8,36 (br s, 1H), 8,62 (br dd, $J = 4,3, 1,9$ Hz, 1H); M+H(343,1).



N-bencil-N-etil-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 127.

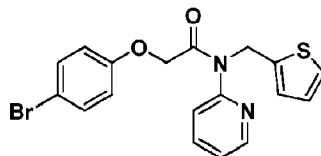
15 Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-benciletanamina. La ^1H -RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en proporción ~2:1: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,99 (menor) (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,11 (mayor) (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,21 (menor) (s, 3H), 2,23 (mayor) (s, 3H), 3,22 - 3,32 (m, 2H), 4,52 (mayor) (br s, 2H), 4,59 (menor) (br s, 2H), 4,72 (menor) (br s, 2H), 4,85 (mayor) (br s, 2H), 6,72 (menor) (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,04 (menor) (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,19 - 7,34 (m, 4H), 7,39 (br t, $J = 7,2$ Hz, 1H); M+H(284,2).



20

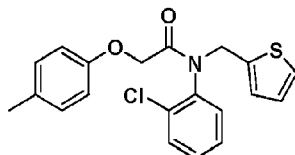
2-(4-clorofenoxi)-N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 128.

Este compuesto se adquirió en Chemdiv. M+H(359,1).



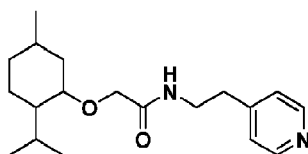
2-(4-bromofenoxi)-N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 131.

25 Este compuesto estaba disponible en el mercado y se adquirió en Princeton. M+H(405,0).

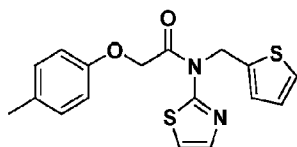


N-(2-clorofenil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 132.

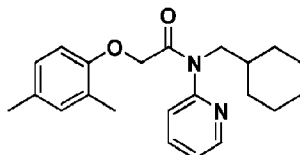
Este compuesto se adquirió en Chemdiv. M+H(372,1).

**2-(2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)-N-(2-(piridin-4-il)etil)acetamida; Ejemplo 133.**

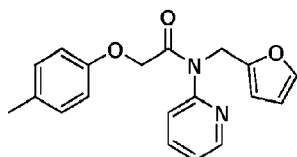
- 5 Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)acetilo y 2-(piridin-4-il)etanamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,69 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,71 - 0,83 (m, 2H), 0,84 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,89 - 0,97 (m, 1H), 1,19 (ddt, J = 13,4, 10,3, 3,1 Hz, 1H), 1,23 - 1,37 (m, 1H), 1,50 - 1,66 (m, 2H), 1,93 - 2,02 (m, 1H), 2,03 - 2,14 (m, 1H), 2,77 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,08 (td, J = 10,6, 4,1 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 13,1, 7,0 Hz, 2H), 3,75 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 14,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 7,51 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H); M+H(319,2).

**N-(tiazol-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 135.**

- 15 Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)tiazol-2-amina. Rendimiento 74%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,28 (s, 3H), 4,98 (br s, 2H), 5,71 (br s, 2H), 6,80 (br d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,95 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 7,00 - 7,14 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 3,6 Hz, 1H); M+H(345,1).

**N-(ciclohexilmetil)-2-(2,4-dimetilfenoxi)-N-(piridin-2-il)acetamida; Ejemplo 137.**

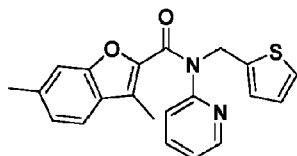
Este compuesto se adquirió a Enamine. M+H(353,2).



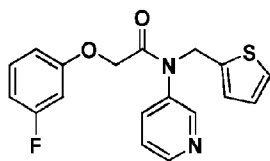
20

N-(furano-2-ilmetil)-N-(piridin-2-il)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 138.

Este compuesto se adquirió en Princeton. M+H(323,1).

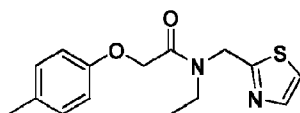
**3,6-dimetil-N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)benzofurano-2-carboxamida; Ejemplo 139.**

- 25 Este compuesto fue comprado en Princeton. M+H(363,1).



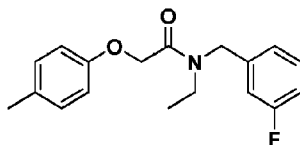
2-(3-fluorofenoxi)-N-(piridin-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 142.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(3-fluorofenoxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-amina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,39 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,44 (db br, 1H), 6,52 (db br, 1H), 6,66 (td, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 3,4, 1,0 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,31 - 7,41 (m, 2H), 8,38 (br s, 1H), 8,63 (br dd, J = 4,2, 1,9 Hz, 1H); M+H(343,1).



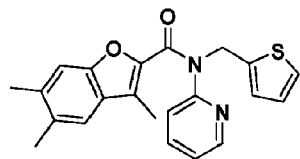
N-etil-N-(tiazol-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 143.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(tiazol-2-ilmetil)etanamina. Rendimiento 21 % La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en proporción ~2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,01 (menor) (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,15 (mayor) (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,21 (menor) (s, 3H), 2,23 (mayor) (s, 3H), 3,34 - 3,39 (menor) (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,45 (mayor) (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,76 (mayor) (br s, 1H), 4,84 (mayor) (br s, 1H), 4,86 (menor) (br s, 2H), 4,92 (menor) (br s, 2H), 6,77 (menor) (br d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,81 (mayor) (br d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,66 (mayor) (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,72 (mayor) (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,74 (menor) (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,83 (menor) (d, J = 3,3 Hz, 1H); M+H(291,1).



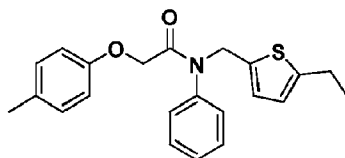
N-etil-N-(3-fluorobencil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 148.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(3-fluorobencil)etanamina. Rendimiento 73 % La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en proporción ~2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (menor) (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,12 (mayor) (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,21 (menor) (s, 2H), 2,23 (mayor) (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 4,53 (mayor) (br s, 2H), 4,61 (menor) (br s, 2H), 4,72 (menor) (br s, 2H), 4,88 (mayor) (br s, 2H), 6,72 (menor) (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (mayor) (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,98 - 7,20 (m, 5H), 7,35 (td, J = 7,9, 6,2 Hz, 1H), 7,43 (menor) (td, J = 7,9, 6,2 Hz, 1H); M+H(302,1).



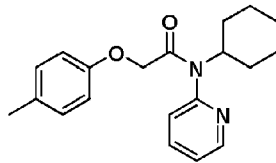
3,5,6-trimetil-N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)benzofurano-2-carboxamida; Ejemplo 144.

Este compuesto se adquirió en Princeton. M+H(377,1).



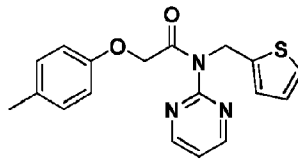
N-((5-etiltiofen-2-il)metil)-N-fenil-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 151.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-((5-etiltiofen-2-il)metil)anilina. Rendimiento 60%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,79 (qd, J = 7,5, 1,0 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,54 (dt, J = 3,4, 1,1 Hz, 1H), 6,60 (dt, J = 3,4 Hz, 1H), 6,67 (br d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,01 (br d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,06 - 7,12 (m, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 3H); M+H(366,1).



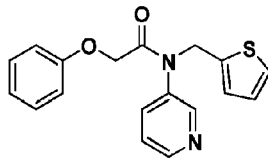
N-((5-etiltiofen-2-il)metil)-N-fenil-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 157.

- Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-ciclohexilpiridin-2-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,82 - 0,97 (m, 1H), 1,06 - 1,33 (m, 4H), 1,51 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,66 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 4,11 - 4,36 (m, 3H), 6,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,39 - 7,36 (s, 3H), 6,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 11 - 4,36 (m, 3H), 6,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,39 - 7,47 (m, 2H), 7,93 (td, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 8,56 (ddd, J = 4,8, 2,0, 0,8 Hz, 1H); M+H(325,2).



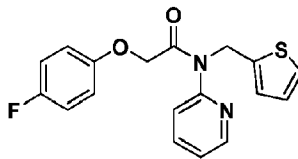
N-(pirimidin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 159.

- Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)pirimidin-2-amina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,26 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,93 - 6,84 (m, 1H), 7,04 (ddd, J = 17,3, 9,3, 6,5 Hz, 3H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 8,63 (d, J = 4,8 Hz, 2H); M+H(340,1).



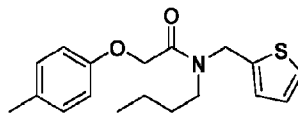
2-fenoxi-N-(piridin-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; ejemplo 162.

- Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-fenoxiacetílico y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-amina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,41 (br s, 2H), 5,04 (br s, 2H), 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,78 - 6,82 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 3H), 7,30 - 7,40 (m, 2H), 8,37 (br s, 1H), 8,61 (br s, 1H); M+H(325,1).



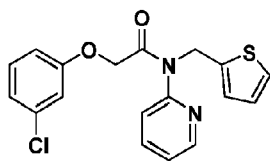
2-(4-fluorofenoxi)-N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; ejemplo 163.

Este compuesto se adquirió en Chemdiv. M+H(343,1).



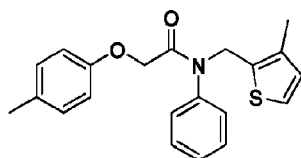
N-(tiofen-2-ilmetil)butan-1-amina; Ejemplo 165.

- Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-ciclohexilpiridin-2-amina. La ¹H-RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en proporción ~2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,83 (m, 3H), 1,16-1,28 (m, 2H), 1,35 - 1,57 (m, 2H), 2,20 (m, 3H), 3,20 - 3,28 (m, 2H), 4,60 - 4,80 (m, 4H), 6,71 - 6,80 (m, 2H), 6,90 - 7,10 (m, 4H), 7,38 - 7,50 (m, 1H); M+H(318,1).



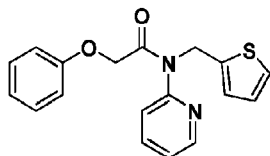
2-(3-clorofenoxi)-N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; ejemplo 166.

Este compuesto se adquirió en Chemdiv. M+H(359,1).



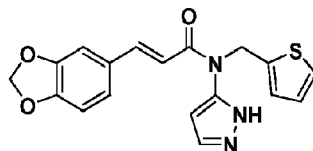
5 N-((3-metiltiofen-2-il)metil)-N-fenil-2-(p-toliloxi)acetamida: Ejemplo 168.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-((3-metiltiofen-2-il)metil)anilina. Rendimiento 55%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,87 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,33 (s, 5H), 5,02 (s, 3H), 6,65 - 6,72 (m, 3H), 6,95 - 7,08 (m, 4H), 7,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 3H); M+H(352,1).



10 2-fenoxi-N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida: Ejemplo 169.

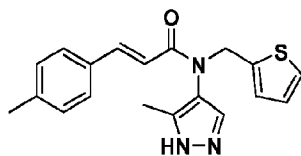
Este compuesto se adquirió en Chemdiv. M+H(325,1).



(E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1H-pirazol-5-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida;

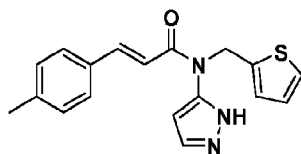
Example171:

- 15 Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrililo y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-amina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,18 (br s, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,09 (br s, 1H), 6,37 (br d, J = 14,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (br s, 1H), 6,87 - 6,98 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 10,16 (br s, 1H); M+H(354,1).



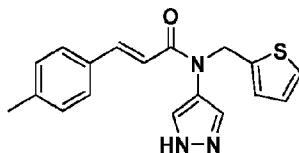
20 (E)-N-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-p-tolilacrilamida; Ejemplo172.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de (E)-3-p-tolilacrililo y 5-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,92 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 5,01 (br s, 2H), 6,36 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,83 - 6,91 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,75 (d, J = 15,6 Hz, 1H); M+H(338,1).



(E)-N-(1H-pirazol-5-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-p-tolilacrilamida; Ejemplo173.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de (E)-3-p-tolilacrililo y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 5,06 (br s, 2H), 6,13 (br s, 1H), 6,52 (br d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,24 - 7,44 (m, 3H), 7,55 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,78 (br s, 1H), 12,85 (br s, 1H); M+H(324,1).

**(E)-N-(1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-p-tolilacrilamida; Ejemplo174.**

A una solución agitada a 0°C de cloruro de (E)-3-p-tolilacrililo (362 mg, 2,000 mmol) en DCM (4,0 mL) se añadió piridina (162 uL, 2,000 mmol) y después N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina (179 mg, 1,000 mmol). Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó hasta su finalización. Todos los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se recogió en EtOH (15,0 mL) y THF (5,0 mL). A esta mezcla se añadió 1,0 M NaOH (6,0 mL; 6,000 mmol) y la reacción se agitó durante la noche.

Todos los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se recogió en DCM. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y después con salmuera. La solución orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto crudo obtenido se absorbió al vacío sobre Florisil con ayuda de DCM (carga seca). La dispersión obtenida se purificó en el biotage (gradiente DCM:MeOH 1-15% sobre 40 CV, columna Silicycle de 40 g).

Las fracciones recogidas se evaporaron para proporcionar (E)-N-(1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-p-tolilacrilamida (267 mg, 0,8256 mmol; 83%) como un sólido blanco, cuya pureza se juzgó inferior al 97% mediante análisis de ¹H-RMNy LC-MS.

A continuación, dicho material se disolvió completamente en una mezcla caliente de EtOH (5,0 mL) y DCM (2,0 mL). Al enfriarse empezaron a formarse gruesas agujas blancas y se dejó que el proceso durara toda la noche. Tras la decantación, los líquidos se retiraron con una pipeta y el sólido obtenido se lavó con tres alícuotas de EtOH frío. A continuación, los cristales obtenidos se calentaron en etanol caliente y los volátiles se evaporaron al rotavapor. Este paso se repitió 3 veces para eliminar los restos de DCM. A continuación, los sólidos se dejaron toda la noche en alto vacío.

De este modo, se obtuvieron 169 mg (0,5226 mmol, 52%) con una pureza juzgada superior al 97% por análisis ¹H-RMNy LC-MS. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, T = 80°C) δ 2,30 (s, 3H), 5,03 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,98 - 6,85 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40 (ddd, J = 41,4, 19,2, 11,8 Hz, 6H); M+H(324,1).

Ejemplo 174a: cloruro de (E)-3-p-tolilacrililo.

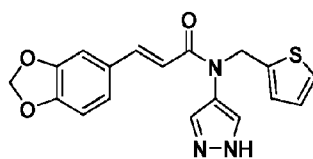
A una suspensión a 0°C agitada de 4,22 g del ácido (26,02 mmol; 1,0 eqmol) en 50,0 mL de DCM, se añadieron 2,38 mL de cloruro de oxalilo (27,32 mmol; 1,05 eqmol) y luego 60 uL de DMF (0,7806 mmol; 0,03 eqmol). Se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que cesó la evolución de gas (monitor de burbujeo).

A continuación se evaporaron todos los volátiles en el rotavap a alto vacío. 4.se recuperaron 723 g (26,14 mmol; cuant.) de un sólido blanco. Este material se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo 174b: N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina.

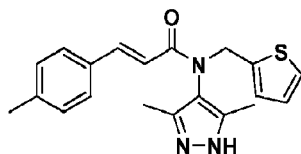
A una mezcla a 0°C de 1H-pirazol-4-amina (250 mg, 3,008 mmol) y tiofeno-2-carbaldehído (281 uL, 3,008 mmol) en metanol y ácido acético (5,0 ml, proporción 10:1) se añadió complejo de 5-etil-2-metilpiridina-borano (444 uL, 3,008 mmol). Se retiró el baño de hielo y se conectó el matraz a un burbujeador para permitir la evolución y expansión del gas. La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mayor parte de los volátiles se evaporaron al vacío. Con ayuda de un baño refrescante a 0°C, se añadió cuidadosamente una solución 10 M de NaOH en agua.

Se retiró el baño de hielo y se continuó agitando durante casi 1 hora. La capa acuosa se extrajo con AcOEt y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El producto crudo obtenido se dejó al vacío para eliminar los volátiles. El aceite viscoso obtenido se diluyó con DCM y se evaporó bajo una suave corriente de nitrógeno durante la noche. Los cristales sólidos de la amina se separaron y se lavaron con tres alícuotas de Hex:EtOAc = 9:1. De este modo, se obtuvieron 391 mg (2,181 mmol; 72%) del producto deseado con una pureza superior al 97% mediante análisis ¹H-RMN. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 12,05 (br s, 1H).



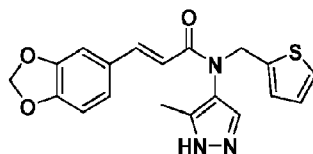
(E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; ejemplo 175.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrililoilo y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. Rendimiento 82%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,04 (br s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,33 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,81 (br d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,86 - 6,97 (m, 3H), 7,22 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,43 (br s, 2H), 7,66 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); M+H(354,1).



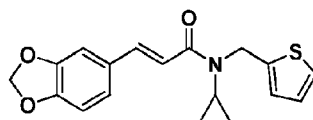
(E)-N-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-p-tolilacrilamida; Ejemplo 176.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de (E)-3-p-tolilacrililoilo y 3,5-dimetil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,89 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 4,96 (br s, 2H), 6,28 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,83 - 6,86 (m, 1H), 6,89 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,22 (dd, $J = 5,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); M+H(352,1).



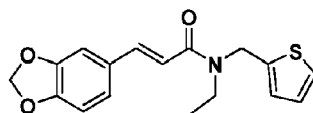
(E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 177.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrililoilo y 5-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,91 (s, 3H), 4,99 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,21 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,93 - 6,83 (m, 3H), 7,22 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); M+H(368,1).



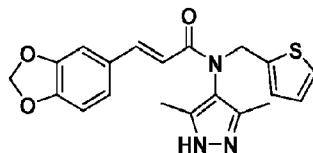
(E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-ciclopropil-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 178.

Este compuesto estaba disponible comercialmente. M+H(302,1).



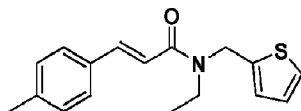
(E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 179.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrililoilo y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , $T = 80^\circ\text{C}$) δ 1,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 3,50 (br q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,81 (br s, 2H), 6,04 (d, $J = 0,5$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,94 - 7,03 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H); M+H(316,1).

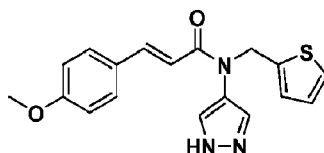


(E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 180.

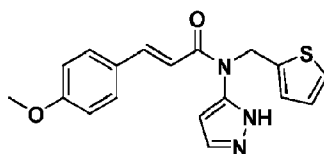
Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrililoilo y 3,5-dimetil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,90 (s, 6H), 4,95 (br s, 2H), 5,93 (s, 2H), 6,17 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,81 - 6,91 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 15,5 Hz, 1H); M+H(382,1).

**(E)-N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-p-tolilacrilamida; Ejemplo 181.**

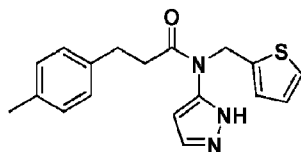
Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de (E)-3-p-tolilacrililoilo y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. Rendimiento 82%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, T = 80°C) δ 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,51 (br q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,82 (br s, 2H), 6,97 (dd, J = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 7,01 - 7,11 (m, 2H), 7,21 (br d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,53 (br m, 3H) M+H(286,2).

**(E)-3-(4-metoxifenil)-N-(1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 183. (E).**

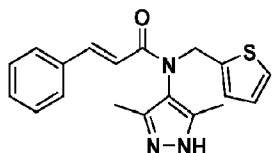
Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de (E)-3-(4-metoxifenil)acrililoilo y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,75 (s, 3H), 4,98 (s, 2H), 6,43 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,82 - 6,98 (m, 4H), 7,32 - 7,46 (m, 4H), 7,52 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,73 (br s, 1H), 12,98 (br s, 1H); M+H(340,1).

**(E)-3-(4-metoxifenil)-N-(1H-pirazol-5-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 184.**

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de (E)-3-(4-metoxifenil)acrililoilo y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-amina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,79 (s, 3H), 5,18 (br s, 2H), 6,09 (br s, 1H), 6,41 (br d, J = 15,2 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 2,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 15,5 Hz, 1H); M+H(340,1).

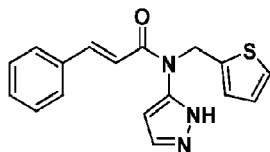
**N-(1H-pirazol-5-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-p-tolilpropanamida; Ejemplo 185.**

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 3-p-tolilpropanoilo y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-amina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,28 (br s, 3H), 2,39 - 2,56 (m, 2H), 2,85 - 2,97 (m, 2H), 5,02 (br s, 2H), 5,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,81 - 6,91 (m, 2H), 6,93 - 7,06 (m, 4H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 7,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 10,17 (br s, 1H); M+H(326,1).

**N-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)cinnamamida; Ejemplo 186.**

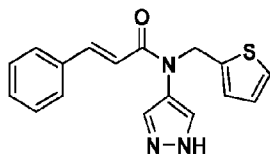
Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de cinnamoilo y 3,5-dimetil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. Rendimiento 67%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,76 (s, 6H), 4,77-4,96 (br m, 2H), 6,33 (dd, J = 15,7 Hz,

1H), 6,83 (dd, $J = 3,4, 1,2$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 6,2, 2,6$ Hz, 3H), 7,43 (m, 3H), 7,59 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 12,36 (br s, 1H); M+H(338,1).



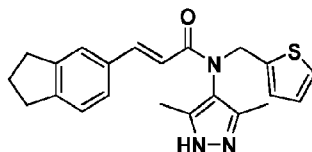
N-(1H-pirazol-5-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)cinnamamida; Ejemplo 187.

- 5 Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de cinamoilo y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-amina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,19 (br s, 1H), 6,09 (br s, 2H), 6,54 (br d, $J = 15,0$ Hz, 2H), 6,90 (dd, $J = 5,0, 3,5$ Hz, 1H), 6,96 (br d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 5,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,37 (br s, 2H), 7,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); M+H(310,1).



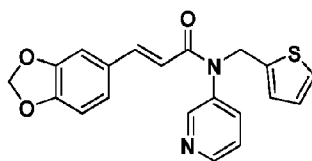
N-(1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)cinnamamida; Ejemplo 190.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de cinamoilo y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. Rendimiento 38%. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros: ^1H RMN (400 MHz, acetona- d_6) δ 2,82 (d, 2H), 5,05 (d, 2H), 6,68 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,26 - 7,72 (m, 9H), 12,24 (br s, 1H); M+H(310,1).



(E)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 192.

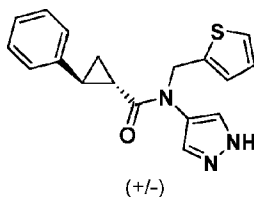
Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de (E)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrililoilo y 3,5-dimetil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,90 (s, 6H), 2,05 (p, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,86 (dd, $J = 12,8, 7,5$ Hz, 4H), 4,96 (br s, 2H), 6,28 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,82 - 6,91 (m, 2H), 7,14 (br s, 2H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); M+H(378,1).



20

((E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(piridin-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 195.

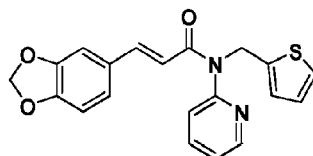
- 25 Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrililoilo y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-amina. Rendimiento 87%. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,15 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,01 (br d, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,79 - 6,95 (m, 3H), 7,14 - 7,23 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 8,41 (dd, $J = 2,5, 0,7$ Hz, 1H), 8,62 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 1H); M+H(365,1).



(+/-) (E)-2-fenil-N-(1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)ciclopropanocarboxamida Ejemplo 196.

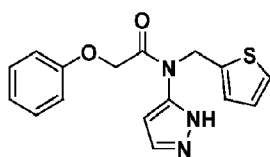
Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de (+/-) (E)-2-fenilciclopropanocarboxamida y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. Rendimiento 88%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, $T = 80^\circ\text{C}$) δ 1,19 (br m, 1H), 1,49 (m,

1H), 1,86 (br s, 1H), 2,38 (m, 1H), 4,95 (br s, 2H), 6,87 (br m, 1H), 6,96 - 6,90 (m, 1H), 7,02 (br d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,10 - 7,17 (m, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 7,29 (br s, $T = 80^{\circ}\text{C}$).02 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,10 - 7,17 (m, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,36-7,37 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 12,67 (s, 1H); M+H(324,1).



5 **(E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-(2-piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 197.**

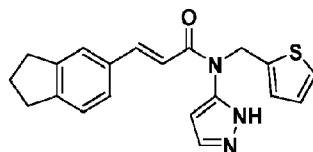
Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrililoilo y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-2-amina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,39 (d, $J = 0,5$ Hz, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,28 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 6,91 (m, 2H), 7,06 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 5,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,23 (ddd, $J = 7,5, 4,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,61 - 7,75 (m, 2H), 8,59 (m, 1H); M+H(365,1).



10

2-fenoxi-N-(1H-pirazol-5-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 199.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-fenoxiacetílico y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-amina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,62 (br s, 2H), 5,07 (br s, 2H), 6,08 (br s, 1H), 6,83 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,87 - 6,96 (m, 3H), 7,18 - 7,25 (m, 3H), 7,52 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); M+H(314,1).

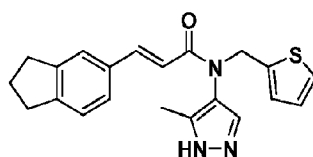


15

(E)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-(1H-pirazol-5-il)-N-(tiofen-2-ilmetil) acrilamida; Ejemplo 200.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de (E)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrililoilo y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-amina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,03 (p, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,84 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 6,07 (br s, 1H), 6,48 (br d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,88 (br dd, $J = 5,0, 3,5$ Hz, 1H), 6,93 (ddr, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,08 - 7,24 (m, 4H), 7,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 11,35 (sdr, 1H); M+H(350,1).

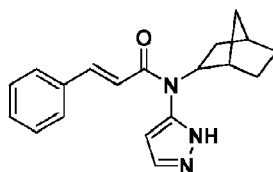
20



(E)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil) acrilamida; Ejemplo 201.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de (E)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrililoilo y 5-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,93 (s, 3H), 2,03 (p, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,85 (q, $J = 7,5$ Hz, 4H), 5,01 (br s, 2H), 6,37 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,83 - 6,90 (m, 2H), 7,13 (br s, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,40 (br s, 1H), 7,77 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); M+H(364,1).

25

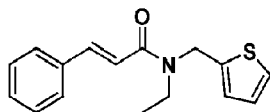


N-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-(1H-pirazol-5-il)cinnamamida; Ejemplo 203.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de cinamoilo y N-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1H-pirazol-5-amina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,80 - 0,87 (m, 1H), 1,00 - 1,08 (m, 1H), 1,30 - 1,35 (m, 1H), 1,35 - 1,48 (m, 1H),

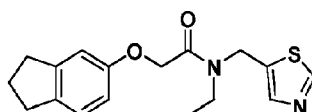
30

1,54 - 1,48 (m, 1H), 1,68 - 1,78 (m, 1H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 2,10 - 2,13 (m, 1H), 2,92 - 2,99 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 6,18 - 6,25 (m, 2H), 7,21 - 7,33 (m, 5H), 7,59 - 7,69 (m, 2H); M+H(308,2).



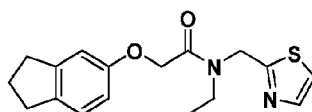
N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)cinnamamida; Ejemplo 204.

- 5 Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de cinamoilo y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H-RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en proporción ~2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10 (m, 3H), 3,41 (menor) (qbr, J = 7,0 Hz, 2H), 3,54 (mayor) (qbr, J = 6,9 Hz, 2H), 4,73 (mayor) (sbr, 2H), 4,97 (menor) (sbr, 2H), 6. (menor) (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,13 (mayor) (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,28 (menor) (d, J = 15,4 Hz, 1H), 93 - 7,01 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,13 (mayor) (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,28 (menor) (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,56 (m, 1H), 7,71 (m, 2H); M+H(272,1).



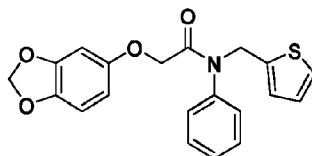
2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-N-etil-N-(tiazol-5-ilmetil)acetamida; Ejemplo 205.

- 15 Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)acetilo y N-(tiazol-5-ilmetil)etanamina. La ¹H-RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en proporción ~4:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (menor) (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,14 (mayor) (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,99 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 2,70 - 2,86 (m, 4H), 3,22 - 3,41 (m, 2H), 4,68 (mayor) (br s, 2H), 4,77 (br s, 2H), 4,83 (menor) (br s, 2H), 6,66 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (br s, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (mayor) (s, 1H), 7,91 (menor) (s, 1H), 8,99 (mayor) (s, 1H), 9,09 (menor) (s, 1H); M+H(317,1).



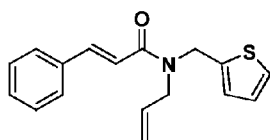
20 **2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-N-etil-N-(tiazol-5-ilmetil)acetamida; Ejemplo 212.**

- 25 Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)acetilo y N-(tiazol-2-ilmetil)etanamina. La ¹H-RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en proporción ~2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,01 (menor) (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,15 (mayor) (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,99 (m, 2H), 2,67 - 2,88 (m, 4H), 3,36 (menor) (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,46 (mayor) (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,77 (mayor) (br s, 2H), 4,83 (mayor) (br s, 2H), 4,85 (menor) (br s, 2H), 4,92 (menor) (s, 1H), 6,63 (menor) (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,67 (mayor) (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (menor) (br d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,78 (mayor) (br d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (mayor) (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,72 (mayor) (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,74 (menor) (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,83 (menor) (d, J = 3,2 Hz, 1H); M+H(317,1).



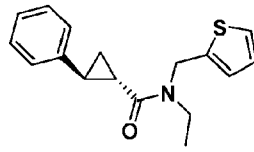
30 **2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 217.**

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,93 (s, 2H), 6,10 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 4,8, 3,2 Hz, 2H), 6,87 (m, 3H), 7,05 - 7,14 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,44 (m, 3H), 7,65 (d, J = 15,5 Hz, 1H); M+H(368,1).



35 **N-allyl-N-(tiofen-2-ilmetil)cinnamamida; Ejemplo 218.**

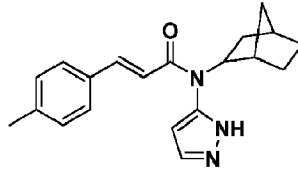
Este compuesto se adquirió a Enamine. M+H(284,1).



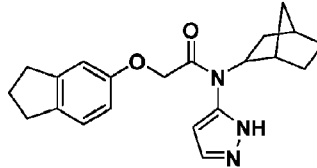
(+/-)

(+/-) (E)-N-etil-2-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)ciclopropanocarboxamida; Ejemplo 220.

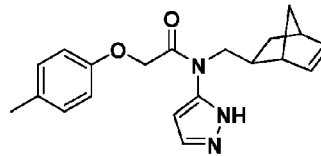
Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de (+/-) cloruro de (E)-2-fenilciclopropanocarbonilo y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, T = 80°C) δ 1,19 (br m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,86 (br s, 1H), 2,34 - 2,42 (m, 1H), 4,95 (br s, 2H), 6,87 (br d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,90 - 6,96 (m, 1H), 7,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,10 - 7,17 (m, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,35 - 7,39 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 12,67 (s, 1H); M+H(286,1).

**(E)-N-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-(1H-pirazol-5-il)-3-p-tolilacrilamida; Ejemplo 223.**

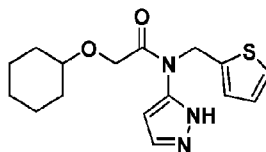
Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de (E)-3-p-tolilacrililo y N-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1H-pirazol-5-amina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,84 (m, 1H), 1,08 - 0,99 (m, 1H), 1,25 - 1,54 (m, 4H), 1,64 - 1,78 (m, 1H), 1,78 - 1,89 (m, 1H), 2,10 (br s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,95 (br s, 1H), 4,51 - 4,68 (m, 1H), 6,17 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,58 - 7,67 (m, 2H); M+H(321,2).

**N-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-yloxy)-N-(1H-pirazol-5-yl) acetamida; Example 229.**

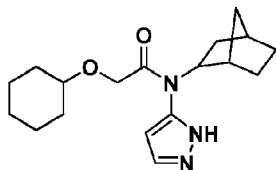
Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)acetilo y N-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1H-pirazol-5-amina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,78 - 0,88 (m, 1H), 0,94 - 1,09 (m, 1H), 1,27 - 1,50 (m, 4H), 1,62 - 1,77 (m, 1H), 1,77 - 1,89 (m, 1H), 1,96 - 2,03 (m, 2H), 2,09 (br s, 1H), 2,78 (m, 4H), 2,95 (br s, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,46 - 4,60 (m, 1H), 6,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 2,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 11,11 (br s, 1H); M+H(351,2).

*endo/exo* mixture**N-(bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil)-N-(1H-pirazol-5-il)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 230.**

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-amina (mezclaendo *endo* y *exo*). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,53 (m, 1H), 1,04 - 1,50 (m, 3H), 1,57 - 1,82 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,32 - 2,43 (m, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,80 (br s, 1H), 3,44 - 3,89 (m, 2H), 4,53 - 4,57 (m, 2H), 5,78 - 5,86 (m, 1H), 5,96 - 6,05 (m, 1H), 6,05 - 6,13 (m, 1H), 6,13 - 6,22 (m, 1H), 6,71 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,53 - 7,57 (m, 1H), 11,17 (br s, 1H); M+H(338,2).

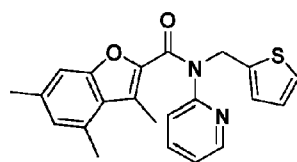
**2-(ciclohexiloxi)-N-(1H-pirazol-5-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; ejemplo 232.**

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(ciclohexiloxi)acetilo y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-amina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,09 - 1,33 (m, 6H), 1,69 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 3,29 (br s, 1H), 4,07 (br s, 2H), 5,04 (br s, 2H), 6,03 (br s, 1H), 6,86 - 6,94 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); M+H(320,1).



5 **N-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-(ciclohexiloxi)-N-(1H-pirazol-5-il)acetamida; Ejemplo 233.**

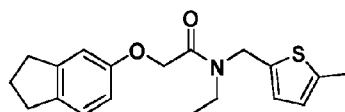
Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 2-(ciclohexiloxi)acetilo y N-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1H-pirazol-5-amina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,76 (ddd, $J = 13,1, 5,2, 2,9$ Hz, 1H), 0,93 - 1,03 (m, 1H), 1,07 - 1,54 (m, 10H), 1,60 - 1,92 (m, 6H), 2,08 (br s, 1H), 2,93 (br s, 1H), 3,19 - 3,29 (m, 1H), 3,78 - 3,93 (m, 2H), 4,43 - 4,54 (m, 1H), 6,15 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); M+H(318,2).



10

3,4,6-trimetil-N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)benzofurano-2-carboxamida; Ejemplo 235.

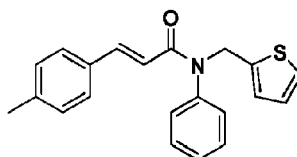
Este compuesto se adquirió en Princeton. M+H(377,1).



2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-N-etil-N-((5-metiltiofen-2-il)metil)acetamida; Ejemplo 236.

15 Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)acetilo y N-((5-metiltiofen-2-il)metil)etanamina. La ^1H -RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en proporción ~2:1: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,00 (menor) (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,13 (mayor) (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,92 - 2,09 (m, 2H), 2,38 (mayor) (s, 2H), 2,41 (menor) (s, 3H), 2,78 (m, 4H), 3,25 - 3,38 (m, 2H), 4,54 (mayor) (br s, 2H), 4,65 (menor) (br s, 2H), 4,75 (br s, 2H), 6,56 - 6,71 (m, 2H), 6,73 (menor) (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,77 (mayor) (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,81 (mayor) (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,87 (menor) (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,09 (m, 1H); M+H(330,1).

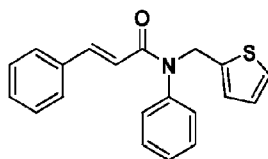
20



(E)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-p-tolilacrilamida; Ejemplo 237.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de (E)-3-p-tolilacrililoilo y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,31 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,23 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,82 - 6,92 (m, 2H), 7,05 - 7,13 (m, 4H), 7,16 - 7,24 (m, 3H), 7,33 - 7,44 (m, 3H), 7,72 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); M+H(334,1).

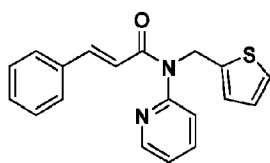
25



N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)cinnamamida; Ejemplo 238.

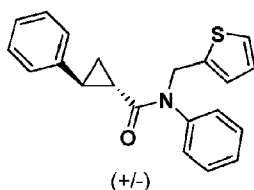
Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de cinamoiloilo y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,14 (br s, 2H), 6,29 (br d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,89 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,14 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,51 (m, 9H), 7,60 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); M+H(320,1).

30



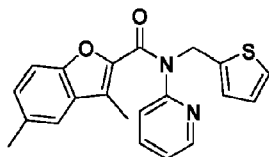
N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)cinnamamida; Ejemplo 239.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de cinamoilo y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-2-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,34 (br s, 2H), 6,64 (br d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 6,92 (br dd, J = 3,4, 1,2 Hz, 1H), 7,28 - 7,41 (m, 6H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,62 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,83 - 7,91 (br d, J = 15,5 Hz, 1H). 28 - 7,41 (m, 6H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,62 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,83 - 7,91 (m, 1H), 8,53 (ddd, J = 4,8, 1,9, 0,9 Hz, 1H); M+H(321,1).



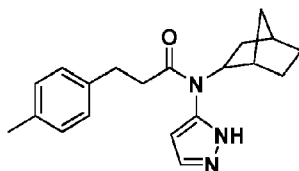
(+/-) (E)-N,2-difenil-N-(tiofen-2-ilmetil)ciclopropanocarboxamida; Ejemplo 240.

Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de (+/-) (E)-2-cloruro de fenilciclopropanocarboxamida y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,07 (m, 1H), 1,57 - 1,64 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 7,04 - 7,24 (m, 5H), 7,26 - 7,32 (m, 3H); M+H(334,1).



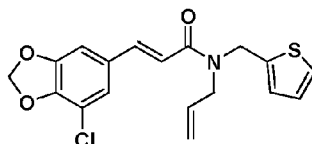
3,5-dimetil-N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)benzofurano-2-carboxamida; Ejemplo 241.

Este compuesto se adquirió en Princeton. M+H(363,1).



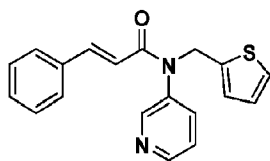
N-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-(1H-pirazol-5-il)-3-p-tolilpropanamida; Ejemplo 242.

Preparado de manera similar al ejemplo 6 a partir de cloruro de 3-p-tolilpropanoilo y N-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1H-pirazol-5-amina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,72 (m, 1H), 0,91 - 1,00 (m, 1H), 1,24 - 1,49 (m, 5H), 1,57 - 1,78 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,28 - 2,37 (m, 2H), 2,76 - 2,90 (m, 3H), 4,41 - 4,52 (m, 1H), 6,02 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 11,40 (br s, 1H); M+H(324,2).

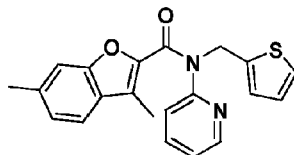


(E)-N-alil-3-(7-clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 243.

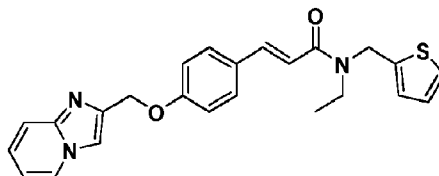
Este compuesto se compró a Enamine. M+H(362,1).

**N-(piridin-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)cinnamamida; Ejemplo 244.**

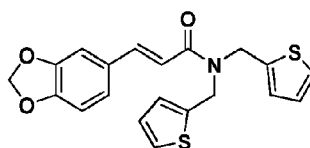
Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de cinamoilo y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,19 (br s, 2H), 6,32 (br s, 1H), 6,81 - 6,97 (m, 2H), 7,28 - 7,39 (m, 3H), 7,39 - 7,52 (m, 4H), 7,59 - 7,68 (m, 2H), 8,37 (br d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,55 (br d, J = 3,6 Hz, 1H); M+H(321,1).

**3,6-dimetil-N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)benzofurano-2-carboxamida; Ejemplo 249.**

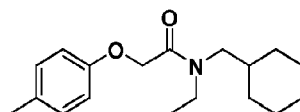
Este compuesto se adquirió en Princeton. M+H(363,1).

**(E)-N-etil-3-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)fenil)-N-(tiofen-2-ilmetil) acrilamida; Ejemplo 254.**

Este compuesto se adquirió a Enamine. M+H(418,2).

**(E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N,N-bis(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; ejemplo 255.**

Este compuesto se adquirió a Enamine. M+H(384,1).

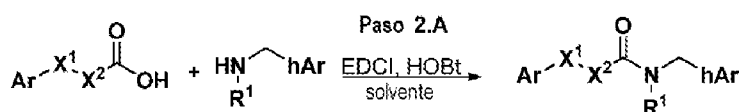


15

N-(ciclohexilmetil)-N-etil-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 256.

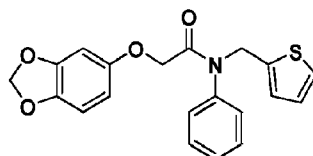
Preparado de manera similar al ejemplo 21 a partir de cloruro de 2-(p-toliloxi)acetilo y N-(ciclohexilmetil)etanamina. La ¹H-RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en proporción ~2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78 - 1,28 (m, 8H), 1,53 - 1,69 (m, 6H), 2,22 (s, 3H), 3,11 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,22 - 3,38 (m, 2H), 4,67 (minor) (s, 2H), 4,74 (major) (s, 2H), 6,74 - 6,82 (m, 2H), 7,02 - 7,11 (m, 2H); M+H(290,2).

20

Esquema 2

Si no están disponibles comercialmente o descritas de forma diferente, todas las aminas secundarias se prepararon mediante aminación reductora de forma similar al ejemplo 6a o 21b utilizando uno de los agentes reductores estándar y condiciones generales conocidas por los expertos en la materia, como por ejemplo: NaBH₄, LiAlH₄, Na(OAc)₃BH

(STAB), Na(CN)BH₃, 2-picolina borano complex, 5-etil-2-metilpiridina borano (PEMB) o sus equivalentes, y DCM (diclorometano), DCE (dicloroetano), Et₂O (éter dietílico), THF (tetrahidrofurano), dioxano, MeOH, EtOH, MeCN, AcOH solos o en combinaciones binarias o terciarias de los mismos. Todos los ácidos empleados estaban disponibles en el mercado. La condensación entre el ácido y la amina fue mediada por un reactivo condensador como EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida), DCC(N,N'-diclohexilcarbodiimida), DIC(N,N'-diisopropilcarbodiimida), HATU (2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio hexafluorofosfato metanaminio), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio), CDI (carbonildiimidazol), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, T3P (anhídrido propilfosfónico), según protocolos sintéticos bien establecidos en la bibliografía. Un experto en la materia puede derivar fácilmente la síntesis de los presentes compuestos de las siguientes descripciones según los procedimientos y principios discutidos anteriormente.

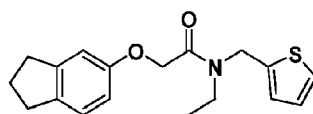


2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 5.

En un vial de microondas, se añadió ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)acético (195 mg, 1,0 mmol) en DCM (1,0 mL).0 mL), seguido de N-(tiofen-2-ilmetil)anilina (190 mg, 1,0 mmol), EDC (230 mg, 1,2 mmol) y HOBt (270 mg, 2,0 mmol) en DCM (2,0 mL) y DMF (2,0 mL). Se tapó el vial de microondas y se hizo reaccionar bajo irradiación de microondas (reactor Emrys Optimizer) a 100°C durante 10 minutos. El compuesto se purificó por HPLC; las fracciones limpias se combinaron y concentraron. El compuesto final se recrystalizó de etanol y agua, obteniéndose 169 mg (0,46 mmol, 46%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,36 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,15 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (br s, 1H), 6,90 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 7,33 - 7,46 (m, 4H); M+H(368,1).

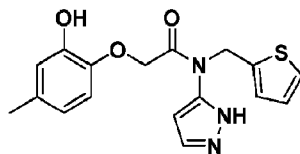
N-(tiofen-2-ilmetil)anilina; Ejemplo 5a.

A un matraz de fondo redondo enfriado a 0°C se añadió anilina (3,0 g, 30 mmol) y tiofeno-2-carbaldehído (3,4 g, 30 mmol) en metanol y ácido acético (30,0 ml, 10:1), seguido de complejo de 2-picolina borano (3,2 g, 30 mmol). Se retiró el baño de hielo y se conectó el matraz a un burbujeador para permitir la evolución y expansión del gas. La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mayor parte de los volátiles se evaporaron al vacío. Con ayuda de un baño refrescante a 0°C, se añadió HCl al 10% (150 mL) al residuo y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron unos 60 mL de una solución 10 M de NaOH en agua enfriada para alcalinizar la solución. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 veces), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄(s) y se concentró. El crudo obtenido se absorbió al vacío sobre Florisil con ayuda de DCM (carga seca). La dispersión obtenida se purificó mediante cromatografía en columna (sistema Biotage; gradiente hex:EtOAc 25-100% sobre 30 CV, columna de sílice Silicycle de 80 g). Las fracciones recogidas se evaporaron para obtener 5,68 g (29,87 mmol; 99%), cuya pureza se consideró superior al 97% mediante análisis ¹H-RMN.



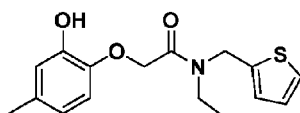
2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 10.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 2,77 (dt, J = 14,6, 7,4 Hz, 4H), 4,49 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,54 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 12,98 (s, 1H); M+H(316,1).



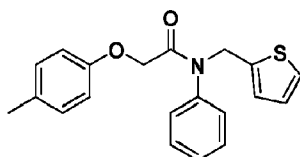
2-(2-hidroxi-4-metilfenoxi)-N-(1H-pirazol-5-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 11.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(2-hidroxi-4-metilfenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-amina. Rendimiento 10%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,88 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 6,93 - 6,90 (m, 2H), 6,65 - 6,62 (m, 1H), 6,60 - 6,59 (m, 1H), 6,48 - 6,45 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,14 (s, 3H); M+H (344,1).



N-etil-2-(2-hidroxi-4-metilfenoxi)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 19.

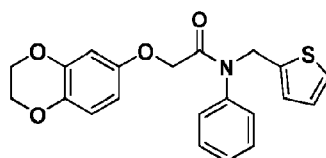
Preparado de forma similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(2-hidroxi-4-metilfenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina Rendimiento 59 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,28 (mayor) (s, 1H), 9,27 (menor) (s, 1H), 7,49 (menor) (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (mayor) (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,09 - 7,06 (menor) (m, 1H), 7,06 - 7,05 (mayor) (m, 1H), 7,02 - 7,00 (menor) (m, 1H), 6,96 - 6,94 (mayor) (m, 1H), 6,78 (mayor) (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 6,74 (menor) (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,63 - 6,62 (m, 1H), 6,52 - 6,50 (m, 1H), 4,80 (menor) (s, 2H), 4,79 (mayor) (s, 2H), 4,74 (menor) (s, 2H), 4,65 (mayor) (s, 2H), 3,35 - 3,28 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,11 (mayor) (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,01 (menor) (t, J = 7,2 Hz, 3H); M+H (306,1).



10

N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 26.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(p-toliloxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,20 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,63 (dd, J = 8,2 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,20 - 7,31 (m, 2H), 7,33 - 7,49 (m, 4H); M+H (338,1).

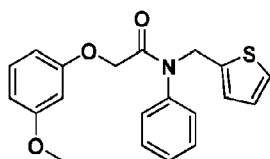


15

2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iloxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 29.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iloxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,16 (tdd, J = 5,6, 3,6, 2,2 Hz, 4H), 4,33 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,23 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,90 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,47 - 7,34 (m, 4H); M+H (382,1).

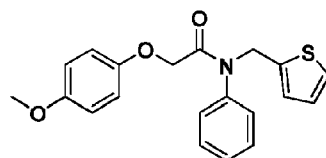
20



2-(3-metoxifenoxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 31.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(3-metoxifenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,69 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,31 (m, 2H), 6,50 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,83 (br s, 1H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 - 7,32 (m, 2H), 7,33 - 7,52 (m, 4H); M+H (354,1).

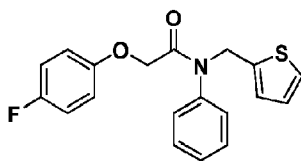
25



2-(4-metoxifenoxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 33.

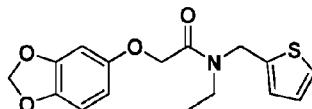
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(4-metoxifenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,67 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,68 (br d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,77 - 6,85 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 2H), 7,33 - 7,44 (m, 4H); M+H (354,1).

30



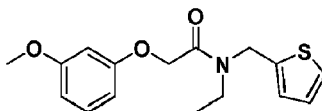
2-(4-fluorofenoxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 37.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(4-fluorofenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,43 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,72 - 6,87 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,01 - 7,14 (m, 2H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,34 - 7,47 (m, 4H); M+H(342,1).



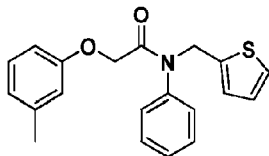
2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxy)-N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 40.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxy)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98 - 1,14 (m, 3H), 3,22 - 3,37 (m, 3H), 4,59 - 4,80 (m, 4H), 5,96 (s, 2H), 6,29 - 6,39 (m, 1H), 6,59 - 6,63 (m, 1H), 6,78 - 6,81 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,01 - 7,10 (m, 2H), 7,41 - 7,51 (m, 1H); M+H(320,1).



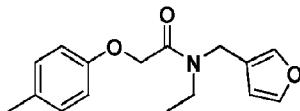
N-etil-2-(3-metoxifenoxi)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 42.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(3-metoxifenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98 - 1,14 (m, 3H), 3,25 - 3,36 (m, 2H), 3,69 (m, 3H), 4,61 - 4,76 (m, 2H), 4,80 (br s, 2H), 6,38 - 6,56 (m, 3H), 6,88 - 7,22 (m, 3H), 7,37 - 7,53 (m, 1H); M+H(306,1).



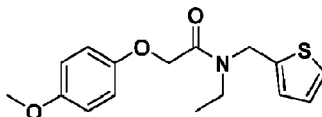
N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(m-toliloxy)acetamida; Ejemplo 46.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(m-toliloxy)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,22 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,51 (br d, J = 12,5 Hz, 2H), 6,71 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (br s, 1H), 6,89 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 2H), 7,33 - 7,52 (m, 4H); M+H(338,1).



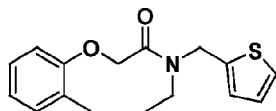
N-etil-N-(furano-3-ilmetil)-2-(p-toliloxy)acetamida; Ejemplo 48.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(p-toliloxy)acético y N-(furano-3-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06 (m, 3H), 2,22 (br d, 3H), 3,18 - 3,32 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 6,3 - 6,50 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 7,07 (br d, J = 8,3, 3,8 Hz, 2H), 7,59 (br d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,72 (m, 1H); M+H(266,1).

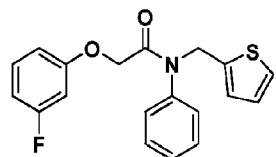


N-etil-2-(4-metoxifenoxi)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 49.

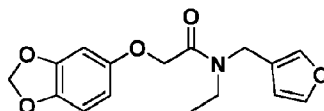
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(4-metoxifenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 - 1,14 (m, 3H), 3,24 - 3,38 (m, 2H), 3,66 - 3,68 (m, 3H), 4,61 - 4,75 (m, 4H), 6,80 - 6,84 (m, 4H), 6,89 - 7,10 (m, 2H), 7,33 - 7,52 (m, 1H); M+H(306,1).

**N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(o-toliloxi)acetamida; Ejemplo 52.**

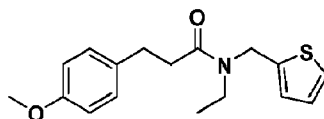
Este compuesto se preparó en formato de biblioteca. M+H(290,1).

**2-(3-fluorofenoxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 53.**

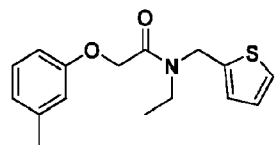
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(3-fluorofenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,48 (br s, 2H), 5,00 (br s, 2H), 6,62 (m, 2H), 6,75 (td, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (br s, 1H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,32 (m, 3H), 7,34 - 7,50 (m, 4H); M+H(342,1).

**2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-N-etil-N-(furano-3-ilmetil)acetamida; Ejemplo 56.**

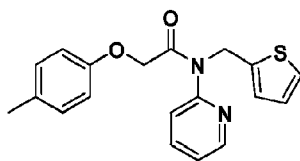
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)acético y N-(furano-3-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 - 1,13 (m, 3H), 3,27 (m, 2H), 4,30 - 4,36 (m, 2H), 4,74 (br s, 2H), 5,95 (m, 2H), 6,28 - 6,50 (m, 2H), 6,61 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 7,59 (br d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,73 (m, 1H); M+H(304,1).

**N-etil-3-(4-metoxifenil)-N-(tiofen-2-ilmetil)propanamida; Ejemplo 57.**

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 3-(4-metoxifenil)propanoico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 - 1,05 (m, 3H), 2,55 - 2,65 (m, 2H), 2,71 - 2,81 (m, 2H), 3,21 - 3,31 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,60 - 4,68 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,90 - 7,02 (m, 2H), 7,07 - 7,20 (m, 2H), 7,38 - 7,46 (m, 1H); M+H(304,1).

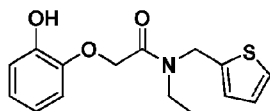
**N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(m-toliloxi)acetamida; Ejemplo 58.**

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(m-toliloxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,01 (menor) (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,14 (mayor) (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,25 (menor) (s, 3H), 2,26 (mayor) (s, 3H), 3,27 - 3,45 (m, 2H), 4,65 (mayor) (s, 2H), 4,76 (menor) (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,63 - 6,81 (m, 3H), 6,92 - 7,20 (m, 3H), 7,55 - 7,38 (m, 1H); M+H(290,1).



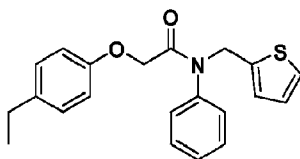
N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 61.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(p-toliloxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-2-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,18 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,58 - 6,61 (m, 2H), 6,86 - 6,89 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,29 (ddd, J = 7,4, 4,9, 0,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (br d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (ddd, J = 8,1, 7,5, 2,0 Hz, 1H), 8,44 (ddd, J = 4,9, 1,9, 0,8 Hz, 1H); M+H(339,1).



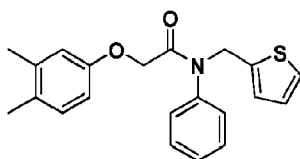
N-etil-2-(2-hidroxifenoxi)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 62.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(2-hidroxifenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. Rendimiento 33 %. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,31 (s, 1H), 7,50 (menor) (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (mayor) (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,11 - 7,10 (menor) (m, 1H), 7,06 - 7,05 (mayor) (m, 1H), 7,03 - 7,01 (menor) (m, 1H), 6,96 - 6,94 (mayor) (m, 1H), 6,89 - 6,79 (m, 3H), 6,73 - 6,69 (m, 1H), 4,85 (menor) (s, 2H), 4,84 (mayor) (s, 2H), 4,76 (menor) (s, 2H), 4,66 (mayor) (s, 2H), 3,37 - 3,27 (m, 2H), 1,13 (mayor) (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H); M+H(292,1).



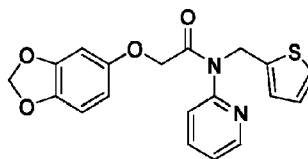
2-(4-etilfenoxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 63.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(4-etilfenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,53 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 4,39 (br s, 2H), 5,00 (br s, 2H), 6,65 (br d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,83 (br s, 1H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,33 - 7,49 (m, 4H); M+H(352,1).



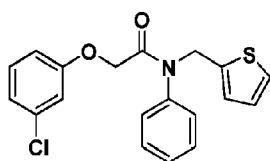
2-(3,4-dimetilfenoxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 65.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(3,4-dimetilfenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,11 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 4,36 (br s, 2H), 5,00 (br s, 2H), 6,44 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (br s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,28 (m, 2H), 7,35 - 7,47 (m, 4H); M+H(352,1).



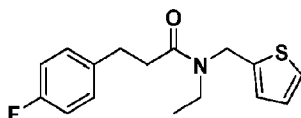
2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 67.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-2-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,74 (br s, 2H), 5,20 (br s, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,16 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (m, 2H), 7,31 (ddd, J = 7,4, 4,9, 0,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 7,4, 4,9, 0,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,95 (m, 1H), 8,46 (ddd, J = 4,8, 1,9, 0,7 Hz, 1H); M+H(369,1).



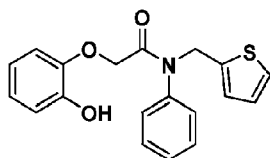
2-(3-clorofenoxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 68.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(3-clorofenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,50 (br s, 2H), 5,00 (br s, 2H), 6,74 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,83 (br s, 2H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J = 7,9, 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,21 - 7,31 (m, 3H), 7,33 - 7,51 (m, 4H); M+H(358,1).



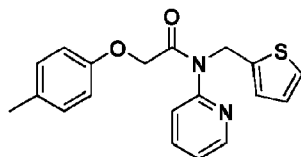
N-etil-3-(4-fluorofenil)-N-(tiofen-2-ilmetil)propanamida; Ejemplo 69.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 3-(4-fluorofenil)propanoico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 - 0,93 (m, 3H), 2,57 - 2,70 (m, 2H), 2,83 (br dt, J = 16,5, 8,7 Hz, 2H), 3,22 - 3,33 (m, 2H), 4,61 (major) (br s, 2), 4,68 (minor) (br s, 12), 6,89 - 7,02 (m, 2H), 7,02 - 7,12 (m, 2H), 7,18 - 7,33 (m, 2H), 7,36 - 7,47 (m, 1H); M+H(292,1).



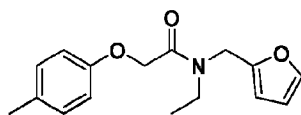
2-(2-hidroxifenoxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 71.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(2-hidroxifenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,39 (br s, 2H), 5,02 (br s, 2H), 6,63 - 6,86 (m, 5H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,35 - 7,46 (m, 4H), 9,15 (s, 1H); M+H(340,1).



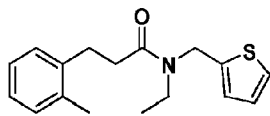
N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 73.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(p-toliloxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-2-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,20 (s, 3H), 4,77 (br s, 2H), 5,03 (br s, 2H), 6,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,95 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 2,9, 1,1 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J = 7,4, 4,9, 0,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,81 - 7,90 (m, 1H), 8,45 (ddd, J = 4,8, 1,9, 0,8 Hz, 1H); M+H(339,1).



N-etil-N-(furano-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 74.

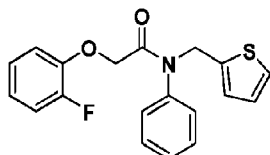
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(p-toliloxi)acético y N-(furano-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 1:1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,91 - 1,09 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,24 - 3,34 (m, 2H), 4,49 - 4,54 (m, 2H), 4,76 - 4,84 (m, 2H), 6,28 - 6,39 (m, 1H), 6,43 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,84 - 6,70 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,56 - 7,66 (m, 1H); M+H(274,1).



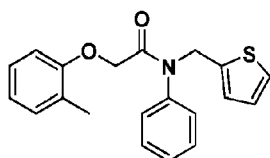
30

N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-o-tolilpropanamida; Ejemplo 77.

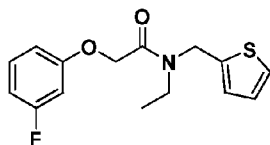
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 3-o-tolilpropanoico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,02 (m, 3H), 2,21 (menor) (s, 3H) 2,28 (mayor) (s, 3H), 2,52 - 2,65 (m, 2H), 2,75 - 2,88 (m, 2H), 3,23 - 3,32 (m, 2H), 4,62 (mayor) (s, 2H), 4,68 (menor) (br s, 2H), 6,89 - 7,04 (m, 2H), 7,04 - 7,20 (m, 4H), 7,37 - 7,48 (m, 1H); M+H(288,1).

**2-(2-fluorofenoxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 78.**

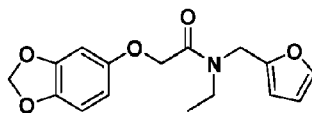
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(2-fluorofenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. 1 (d, $J =$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,53 (br s, 2H), 5,00 (br s, 2H), 6,82 - 6,95 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 7,18 (ddd, $J =$ 11,8, 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 2H), 7,36 - 7,47 (m, 4H); M+H(342,1).

**N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(o-toliloxi)acetamida; Ejemplo 81.**

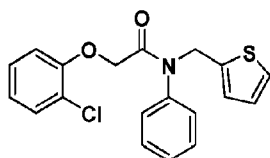
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(o-toliloxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,06 (s, 3H), 4,46 (br s, 2H), 4,99 (br s, 2H), 6,57 (br d, $J =$ 7,9 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,89 (dd, $J =$ 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,32 - 7,46 (m, 4H); M+H(338,1).

**N-etil-2-(3-fluorofenoxi)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 84.**

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(3-fluorofenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,01 (menor) (t, $J =$ 7,1 Hz, 3H), 1,14 (mayor) (t, $J =$ 7,1 Hz, 3H), 3,27 - 3,38 (m, 2H), 4,65 (mayor) (br s, 2H), 4,76 (menor) (br s, 2H), 4,88 (menor) (br s, 2H), 4,90 (mayor) (br s, 2H), 6,55 (mayor) (br s, 2H), 4,76 (menor) (br s, 2H), 4,88 (menor) (br s, 2H), 4,90 (mayor) (br s, 2H), 6,70 - 6,83 (m, 3H), 6,95 (mayor) (dd, $J =$ 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,03 (menor) (dd, $J =$ 5,0, 3,5 Hz, 1H), 7,05 (mayor) (dd, $J =$ 3,4, 1,0 Hz, 1H), 7,12 (menor) (dd, $J =$ 2,6 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,42 (mayor) (dd, $J =$ 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (menor) (dd, $J =$ 5,1, 1,1 Hz, 1H); M+H(294,1).

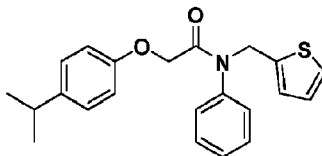
**2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-N-etil-N-(furano-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 86.**

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)acético y N-(furano-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción de ~ 1:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 - 1,10 (m, $J =$ 56,3, 7,1 Hz, 3H), 3,25 - 3,34 (m, 2H), 4,50 - 4,54 (m, 2H), 4,75 - 4,82 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,30 - 6,45 (m, 3H), 6,50 - 6,54 (m, 2H), 4,75 - 4,82 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,30 - 6,45 (m, 3H), 6,61 (dd, $J =$ 9,5, 2,5 Hz, 1H), 6,80 (d, $J =$ 8,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,68 (m, 1H); M+H(304,1).



2-(2-clorofenoxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 95.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(2-clorofenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,57 (br s, 2H), 5,00 (br s, 2H), 6,84 (br s, 2H), 6,88 - 6,97 (m, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,36 - 7,47 (m, 5H); M+H(358,1).

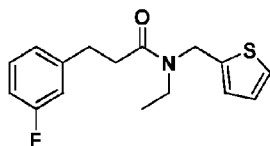


5

2-(4-isopropilfenoxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 97.

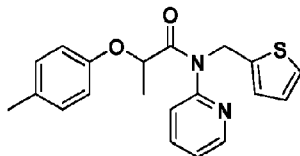
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(4-isopropilfenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 2,80 (sept, J = 6,9 Hz, 1H), 4,39 (br s, 2H), 5,00 (br s, 2H), 6,66 (br d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (br s, 1H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,35 - 7,47 (m, 4H); M+H(366,1).

10

**N-etil-3-(3-fluorofenil)-N-(tiofen-2-ilmetil)propanamida; Ejemplo 100.**

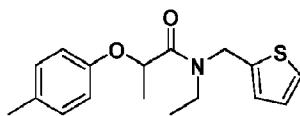
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 3-(3-fluorofenil)propanoico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 - 1,08 (m, 3H), 2,58 - 2,73 (m, 2H), 2,86 (br dd, J = 16,4, 8,4 Hz, 2H), 3,23 - 3,31 (m, 2H), 4,60 - 4,71 (m, 2H), 6,91 - 7,03 (m, 2H), 7,07 - 7,17 (m, 2H), 7,20 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,48 (m, 1H); M+H(292,1).

15

**N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)propanamida; Ejemplo 104.**

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(p-toliloxi)propanoico y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-2-amina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 5,00 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 5,23 (br s, 2H), 6,57 - 6,64 (m, 2H), 6,85 - 6,87 (m, 2H), 6,97 (br d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,04 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,24 (m, 2H), 7,65 - 7,73 (m, 1H), 8,47 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H); M+H(353,1).

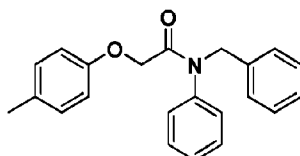
20

**N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)propanamida; Ejemplo 107.**

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(p-toliloxi)propanoico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. la RMN¹Hmostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (menor) (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,10 (mayor) (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,36 - 1,43 (m, 3H), 2,20 (menor) (s, 3H), 2,22 (mayor) (s, 3H), 3,21 (menor) (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,38 (mayor) (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,61 (mayor) (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,67 (menor) (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,78 (mayor) (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,86 (menor) (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,15 (mayor) (q, J = 6,4 Hz, 1H), 5,22 (menor) (q, J = 6,3 Hz, 1H), 6,69 (menor) (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,75 (mayor) (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,89 - 7,12 (m, 4H), 7,41 (mayor) (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,51 (menor) (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H); M+H(353,1).

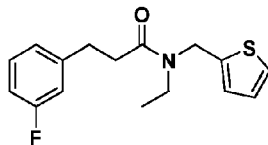
25

30



N-bencil-N-fenil-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 108.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(p-toliloxi)acético y N-bencilanilina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,19 (s, 3H), 4,43 (br s, 2H), 4,86 (br s, 2H), 6,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,14 - 7,40 (m, 10H); M+H(332,1).

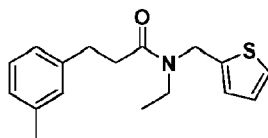


5

N-etil-3-(3-fluorofenil)-N-(tiofen-2-ilmetil)propanamida; Ejemplo 112.

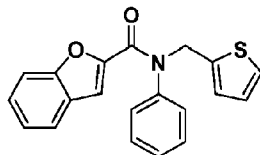
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 3-(3-fluorofenil)propanoico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. la ^1H RMN mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,01 (m, 3H), 2,60 - 2,74 (m, 2H), 2,81 - 2,91 (m, 2H), 3,23 - 3,33 (m, 2H), 4,61 (mayor) (br s, 2H), 4,69 (menor) (sónica, 2H), 6,91 - 7,15 (m, 4H), 7,24 - 7,34 (m, 1H), 7,39 (mayor) (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,45 (menor) (dd, $J = 3,8, 2,5$ Hz, 1H); M+H(292,1).

10

**N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-m-tolilpropanamida; Ejemplo 113.**

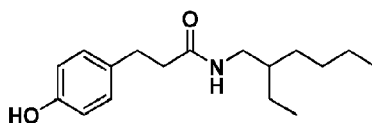
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 3-m-tolilpropanoico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. la ^1H RMN mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 - 1,06 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,56 - 2,69 (m, 2H), 2,72 - 2,86 (m, 2H), 3,21 - 3,31 (m, 2H), 4,61 (mayor) (br s, 2H), 4,67 (menor) (br s, 2H), 6,89 - 7,06 (m, 5H), 7,14 (br t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,39 (mayor) (br s, 2H), 6,89 - 7,06 (m, 5H), 7,14 (br t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,39 (mayor) (dd, $J = 5,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,45 (menor) (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H); M+H(288,1).

15

**N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)benzofurano-2-carboxamida; Ejemplo 114.**

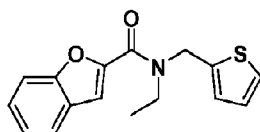
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido benzofurano-2-carboxílico y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,21 (br s, 2H), 6,44 (br s, 1H), 6,87 - 6,90 (m, 1H), 6,91 (dd, $J = 5,0, 3,5$ Hz, 1H), 7,16 - 7,25 (m, 3H), 7,33 - 7,41 (m, 4H), 7,42 - 7,46 (m, 2H), 7,54 - 7,60 (m, 1H); M+H(334,1).

20

**N-(2-etilhexil)-3-(4-hidroxifenil)propanamida; Ejemplo 118.**

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 3-(4-hidroxifenil)propanoico y 2-etilhexano-1-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,79 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,86 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,06 - 1,39 (m, 10H), 2,30 (dd, $J = 8,5, 6,9$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,89 - 3,01 (m, 2H), 6,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,64 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 9,11 (s, 1H); M+H(278,2).

25

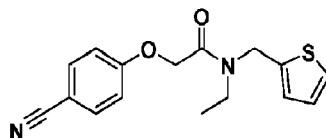


30

N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)benzofurano-2-carboxamida; Ejemplo 119.

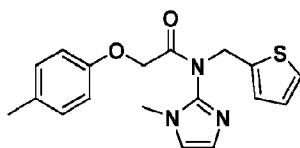
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido benzofurano-2-carboxílico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23 (br s, 3H), 3,53 (br s, 2H), 4,84 (br s, 2H), 7,00 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,14 (br

s, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,42 - 7,52 (m, 3H), 7,66 (br d, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 7,76 (ddd, $J = 7,8, 1,3, 0,7$ Hz, 1H); M+H(286,1).



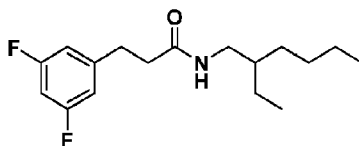
2-(4-cianofenoxi)-N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 120.

- 5 Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(4-cianofenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. la ^1H RMN mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,01 (menor) (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,15 (mayor) (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 3,30 - 3,34 (m, 2H), 4,65 (mayor) (br s, 2H), 4,76 (menor) (br s, 2H), 4,96 (menor) (br s, 2H), 4,99 (mayor) (br s, 2H), 6,95 (mayor) (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,03 (menor) (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 7,06 (mayor) (dd, $J = 3,4, 1,0$ Hz, 1H), 7,13 (menor) (dd, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 1H), 7,34 - 7,45 (m, 2H), 7,45 - 7,56 (m, 1H); M+H(301,1).



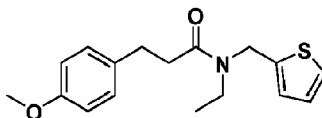
N-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 121.

- 15 Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(p-toliloxi)acético y 1-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-amina. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 2,24 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 5,04 (br s, 2H), 6,67 (br d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,88 (d pecho, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,91 - 6,96 (m, 2H), 7,04 (d pecho, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,08 (s pecho, 1H), 7,36 (d pecho, $J = 5,1$ Hz, 1H); M+H(342,1).



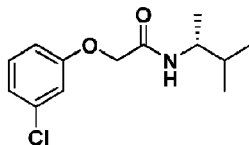
3-(3,5-difluorofenil)-N-(2-etilhexil)propanamida; Ejemplo 125.

- 20 Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 3-(3,5-difluorofenil)propanoico y 2-etilhexan-1-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,78 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,06 - 1,32 (m, 10H), 2,40 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,94 (m, 2H), 6,88 - 6,97 (m, 2H), 7,01 (tt, $J = 9,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,69 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H); M+H(298,2).



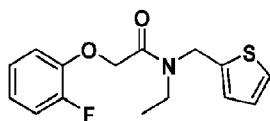
N-etil-3-(4-metoxifenil)-N-(tiofen-2-ilmetil)propanamida; Ejemplo 126.

- 25 Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 3-(4-metoxifenil)propanoico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. la ^1H RMN mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,01 (m, 3H), 2,64 (m, 2H), 2,75 - 2,89 (m, 2H), 3,24 - 3,33 (m, 2H), 3,71 (m, 3H), 4,65 (m, 2H), 6,70 - 6,84 (m, 3H), 6,91 - 7,04 (m, 2H), 7,12 - 7,22 (m, 1H), 7,42 (m, 1H); M+H(304,1).

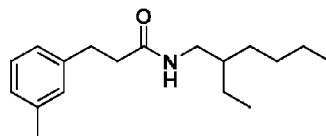


- 30 **(R)-2-(3-clorofenoxi)-N-(3-metilbutan-2-il)acetamida; Ejemplo 129.**

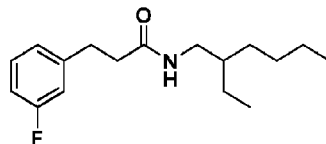
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(3-clorofenoxi)acético y (R)-3-metilbutan-2-amina. ^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,77 - 0,85 (m, 6H), 1,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,54 - 1,73 (m, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,58 - 3,73 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 1H), 7,81 (br d, $J = 8,7$ Hz, 1H); M+H(256,1).

**N-etil-2-(2-fluorofenoxi)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 134.**

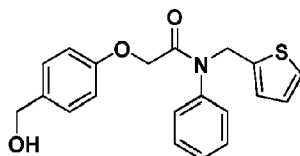
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(2-fluorofenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 - 1,18 (m, 3H), 3,27 - 3,35 (m, 2H), 4,71 (m, 2H), 4,96 (m, 2H), 6,89 - 7,14 (m, 5H), 7,21 (m, 1H), 7,39 - 7,54 (m, 1H); M+H(294,1).

**N-(2-etilhexil)-3-m-tolilpropanamida; Ejemplo 136.**

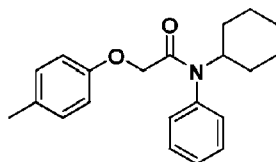
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 3-m-tolilpropanoico y 2-etilhexano-1-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,79 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,85 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,09 - 1,36 (m, 9H), 2,35 (m, 2H), 2,75 (br t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,95 (m, 2H), 6,94 - 7,03 (m, 3H), 7,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H); M+H(276,2).

**N-(2-etilhexil)-3-(3-fluorofenil)propanamida; Ejemplo 140.**

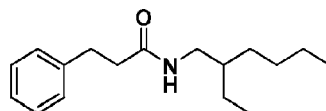
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 3-(3-fluorofenil)propanoico y 2-etilhexano-1-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,85 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,05 - 1,36 (m, 10H), 2,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,82 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,95 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 6,94 - 7,10 (m, 3H), 7,23 - 7,33 (m, 1H), 7,69 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H); M+H(280,2).

**2-(4-(hidroximetil)fenoxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 141.**

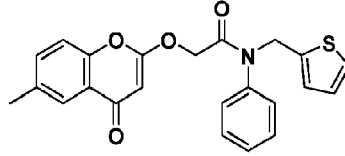
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(4-(hidroximetil)fenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,29 - 4,52 (m, 4H), 5,00 (br s, 2H), 6,70 (br d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,78 - 6,87 (m, 1H), 6,88 - 6,95 (m, 1H), 7,14 - 7,24 (dd, *J* = 13,9, 8,7 Hz, 2H), 7,24 - 7,32 (m, 2H), 7,34 - 7,48 (m, 4H); M+H(354,1).

**N-ciclohexil-N-fenil-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 146.**

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(p-toliloxi)acético y N-ciclohexilanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 - 0,78 (m, 3H), 1,28 (m, 2H), 1,50 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,72 (dd, *J* = 35,6, 12,4 Hz, 4H), 2,18 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 4,36 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,52 - 7,40 (m, 3H); M+H(324,2).

**N-(2-etilhexil)-3-fenilpropanamida; Ejemplo 147.**

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 3-fenilpropanoico y 2-etilhexano-1-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,77 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,35 - 1,05 (m, 9H), 2,35 (m, 2H), 2,78 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,01 - 2,87 (m, 2H), 7,30 - 7,10 (m, 5H).35 (m, 2H), 2,78 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,01 - 2,87 (m, 2H), 7,30 - 7,10 (m, 5H), 7,66 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H); M+H(261,2).

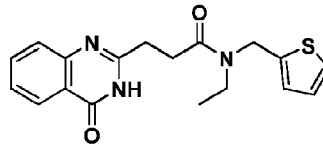


5

2-(6-metil-4-oxo-4H-cromen-2-iloxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 149.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(6-metil-4-oxo-4H-cromen-2-iloxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,33 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,91 (m, 2H), 7,09 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,44 (dd, $J = 3,9, 2,5$ Hz, 1H), 7,52 (br d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H); M+H(406,1).

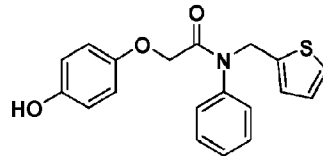
10



N-etil-3-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)propanamida; Ejemplo 150.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 3-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propanoico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,05 (m, 3H), 3,00 - 2,79 (m, 4H), 3,29 - 3,43 (m, 2H), 4,69 (d, $J = 75,4$ Hz, 2H), 7,13 - 6,80 (m, 2H), 7,56 - 7,25 (m, 3H), 7,80 - 7,70 (m, 1H), 8,05 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H).13 - 6,80 (m, 2H), 7,56 - 7,25 (m, 3H), 7,80 - 7,70 (m, 1H), 8,05 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 12,19 (s, 1H); M+H(342,1).

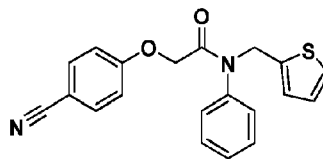
15



2-(4-hidroxifenoxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 152.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(4-hidroxifenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,29 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,64 - 6,49 (m, 4H), 6,82 (br s, 1H), 6,88 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 8,91 (s, 1H); M+H(340,1).

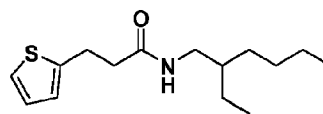
20



2-(4-cianofenoxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 153.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(4-cianofenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,57 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,47 - 7,34 (m, 4H), 7,71 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); M+H(349,1).

25

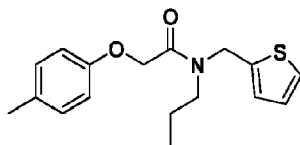


N-(2-etilhexil)-3-(tiofen-2-il)propanamida; Ejemplo 155.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 3-(tiofen-2-il)propanoico y 2-etilhexano-1-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,78 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,35 - 1,09 (m, 10H), 2,40 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H),

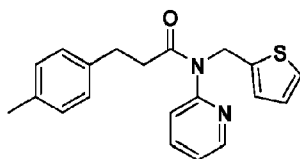
30

3,02 - 2,90 (m, 4H), 6,81 (m, 1H), 6,89 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,27 (dt, $J = 5,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,73 (br t, $J = 5,5$ Hz, 1H); M+H(268,2).



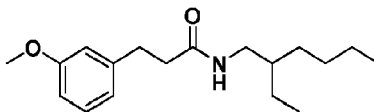
Ejemplo 156. N-propil-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida.

- 5 Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(p-toliloxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)propan-1-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 - 0,75 (m, 3H), 1,53 - 1,31 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,66 - 3,52 (m, 2H), 4, (s, 2H), 6,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,51 - 7,35 (m, 2H).30 (br s, 2H), 6,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,51 - 7,35 (m, 5H); M+H(304,1).



10 **N-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-p-tolilpropanamida; Ejemplo 158.**

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 3-p-tolilpropanoico y N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-2-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,20 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,75 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 5,13 (br s, 2H), 6,83 - 6,76 (m, 1H), 6,85 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 6,98 (m 4H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,35 (dd, $J = 5,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 1H), 8,46 (ddd, $J = 4,8, 2,0, 0,8$ Hz, 1H); M+H(337,1).

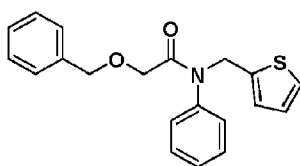


15

N-(2-etilhexil)-3-(3-metoxifenil)propanamida; Ejemplo 160.

- Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 3-(3-metoxifenil)propanoico y 2-etilhexano-1-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,77 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,83 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,34 - 1,07 (m, 10H), 2,35 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,75 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,98 - 2,88 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 6,79 - 6,68 (m, 3H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 7,66 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H); M+H(292,2).

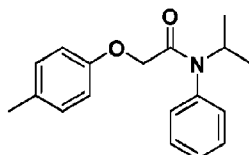
20



2-(benciloxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 161.

- Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(benciloxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)anilina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,84 (br s, 2H), 4,41 (br s, 2H), 4,97 (br s, 2H), 6,80 (dd, $J = 3,4, 1,1$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 7,38 - 7,19 (m, 8H), 7,40 (dd, $J = 5,1, 1,3$ Hz, 1H); M+H(338,1).

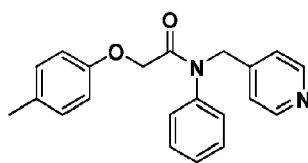
25



N-isopropil-N-fenil-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 164.

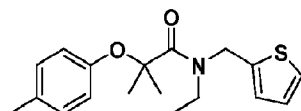
- Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(p-toliloxi)acético y N-isopropilanilina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (t, $J = 6,3$ Hz, 6H), 2,17 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 4,76 (m, 1H), 6,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,57 - 7,39 (m, 3H); M+H(284,2).

30



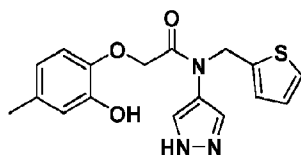
N-fenil-N-(piridin-4-ilmetil)-2-(p-toliloxi)acetamida; Ejemplo 167.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(p-toliloxi)acético y N-(piridin-4-ilmetil)anilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,19 (s, 3H), 4,49 (br s, 2H), 4,88 (br s, 2H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,46 - 7,29 (m, 5H), 8,46 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H); M+H(333,2).



N-etil-2-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(p-toliloxi)propanamida; Ejemplo 170.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-metil-2-(p-toliloxi)propanoico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,89 (m, 3H), 1,62 - 1,42 (m, 6H), 2,20 (m, 3H), 3,20 (menor) (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,63 (mayor) (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,63 (mayor) (s, 2H), 5,04 (menor) (s, 2H), 6,62 (mayor) (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,74 (menor) (d, J = 8,5 Hz, 2H).04 (menor) (s, 2H), 6,62 (mayor) (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,74 (menor) (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,11 - 6,87 (m, 4H), 7,40 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H); M+H(318,1).



2-(2-hidroxi-4-metilfenoxi)-N-(1H-pirazol-4-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida;

Ejemplo 182.

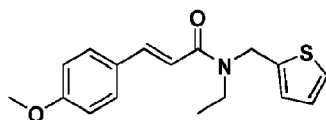
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(2-hidroxi-4-metilfenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,15 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 4,88 (br s, 2H), 6,47 (ddd, J = 8,1, 2,1, 0,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 3,4, 1,1 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,78 (sb, 1H), 9,10 (sb, 1H), 13,00 (sb, 1H); M+H(344,1).

ácido 2-(2-hidroxi-4-metilfenoxi)acético; Ejemplo 182a.

A una solución a 0°C agitada de 2-(2-hidroxi-4-metilfenoxi)acetato de etilo (1,20 g, 5,82 mmol) en metanol (10,0 mL) y agua (6,0 mL), se añadió una solución 10,0 M de NaOH (3,0 mL; 30,0 mmol). A continuación, se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación hasta la finalización de la reacción. La mezcla se vertió en una mezcla agitada de agua (20,0 mL) y HCl 6,0 M (6,0 mL), y el producto se recogió por filtración y se secó al vacío, obteniéndose 692 mg de ácido 2-(2-hidroxi-4-metilfenoxi)acético como sólido blanco en un rendimiento del 70%.

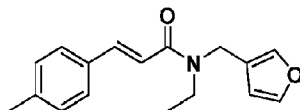
2-(2-hidroxi-4-metilfenoxi)acetato de etilo; Ejemplo 182b.

A una solución a 0°C agitada de 2-(2-metoxi-4-metilfenoxi)acetato de etilo (2,73 g, 12,17 mmol) en DCM (25,0 mL) se añadió gota a gota una solución 1,0 M de BBr₃ en DCM (18,27 mmol, 18,3 mL). La reacción se agitó durante 1 hora, se enfrió a -78°C y se inactivó con agua. Tras calentar a temperatura ambiente, la solución se extrajo tres veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y después se secó con Na₂SO₄. La capa orgánica obtenida se concentró mediante rotovap y después se absorbió sobre Florisil con ayuda de un poco de EtOAc y todos los volátiles se evaporaron en el rotovap. El polvo obtenido se cargó en una columna cromatográfica y se purificó con un gradiente de hexano/acetato de etilo (sistema Biotage). Tras la evaporación del disolvente de las fracciones deseadas, se recuperaron 1,623 g de 2-(2-hidroxi-4-metilfenoxi)acetato de etilo en un 71% de rendimiento.



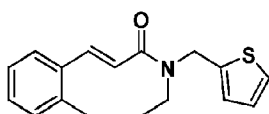
(E)-N-etil-3-(4-metoxifenil)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 188.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(4-metoxifenil)acrílico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,03 - 1,11 (m, 3H), 3,34 - 3,60 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,70 (mayor) (s, 2H), 4,93 (menor) (s, 2H), 6,85 - 7,23 (m, 5H), 7,33 - 7,57 (m, 2H), 7,60 - 7,68 (m, 2H), 9,3 (menor) (s, 2H), 6,85 - 7,23 (m, 5H), 7,33 - 7,57 (m, 2H), 7,60 - 7,68 (m, 2H); M+H(302,1).



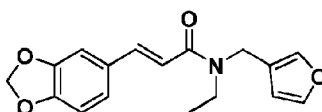
(E)-N-etil-N-(furano-3-ilmetil)-3-p-tolilacrilamida; Ejemplo 189.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-p-tolilacrílico y N-(furano-3-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 1,5:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,02 - 1,12 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,37 (menor) (br q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,47 (mayor) (br q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,38 (mayor) (s, 2H), 4,55 (menor) (s, 2H), 6,39 (br s, 1H), 6,97 - 7,27 (m, 3H), 7,37 - 7,75 (m, 5H); M+H(270,1).



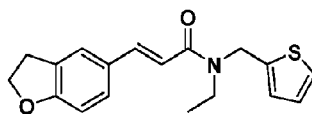
(E)-N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-o-tolilacrilamida; Ejemplo 191.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-o-tolilacrílico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 1,5:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,01 - 1,21 (m, 3H), 2,36 - 2,40 (m, 3H), 3,42 (menor) (br q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,54 (mayor) (br q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,73 (mayor) (br s, 2H), 4,96 (menor) (br s, 2H), 6,89 - 7,16 (m, 3H), 7,22 - 7,29 (m, 3H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 7,65 - 7,89 (m, 2H); M+H(286,1).



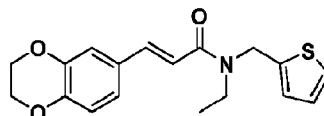
(E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-etil-N-(furano-3-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 193.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrílico y N-(furano-3-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 1,5:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,02 - 1,13 (m, 3H), 3,37 (menor) (br q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,48 (mayor) (br q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,38 (mayor) (br s, 1H), 4,56 (menor) (br s, 1H), 6,06 (s, 2H), 6,40 (br s, 1H), 6,91 - 7,17 (m, 3H), 7,37 - 7,53 (m, 2H), 7,58 - 7,66 (m, 2H); M+H(300,1).



(E)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 194.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acrílico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,03 - 1,14 (m, 3H), 3,20 (br t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,39 (menor) (br q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,51 (mayor) (br q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,57 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,71 (mayor) (br s, 2H), 4,94 (menor) (br s, 2H), 6,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,88 - 7,02 (m, 2H), 7,06 (br s, 1H), 7,34 - 7,56 (m, 3H), 7,61 - 7,72 (m, 1H); M+H(314,1).

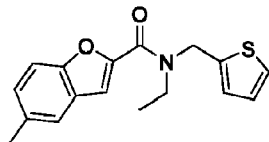


(E)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida;

Ejemplo 198.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)acrílico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H

RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,00 (menor) (br t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,12 (mayor) (br t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 4,18 (m, 4H), 4,63 (mayor) (br s, 1H), 4,73 (br s, 2H), 4,74 (menor) (br s, 2H), 6,31 - 6,50 (m, 2H), 6,71 - 6,77 (m, 1H), 6,89 - 7,15 (m, 1H).74 (menor) (br s, 2H), 6,31 - 6,50 (m, 2H), 6,71 - 6,77 (m, 1H), 6,89 - 7,15 (m, 2H), 7,42 (mayor) (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,50 (menor) (d, $J = 4,1$ Hz, 1H); M+H(330,1).

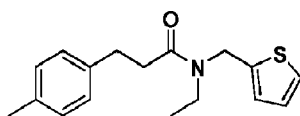


5

N-etil-5-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)benzofurano-2-carboxamida; Ejemplo 202.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 5-metilbenzofurano-2-carboxílico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22 (sbr, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,53 (sbr, 2H), 4,83 (sbr, 2H), 6,99 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,13 (br s, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 1H), 7,38 (br s, 1H), 7,47 (dbb, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 2H); M+H(300,1).

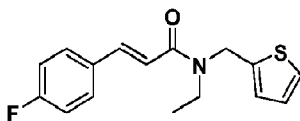
10



N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-p-tolilpropanamida; Ejemplo 206.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 3-p-tolilpropanoico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96- 1,05 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,56 - 2,66 (m, 2H), 2,71 - 2,88 (m, 2H), 3,23 - 3,32 (m, 2H), 4,61 (mayor) (s, 2H), 4,67 (menor) (s, 2H), 6,90 - 7,02 (m, 2H), 7,03 - 7,16 (m, 4H), 7,39 (mayor) (dd, 2H), 6,90 - 7,02 (m, 2H).67 (menor) (br s, 2H), 6,90 - 7,02 (m, 2H), 7,03 - 7,16 (m, 4H), 7,39 (mayor) (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,44 (menor) (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H); M+H(288,1).

15

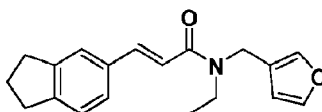


20

(E)-N-etil-3-(4-fluorofenil)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 207.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(4-fluorofenil)acrilico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H RMN ((400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,04 - 1,14 (m, 3H), 3,41 (menor) (br q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,53 (mayor) (br q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,73 (mayor) (br s, 2H), 4,97 (menor) (br s, 2H), 6,90 - 7,02 (m, 1H), 7,03 - 7,31 (m, 4H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,51 - 7,60 (m, 1H), 7,71 - 7,86 (m, 2H); M+H(290,1).

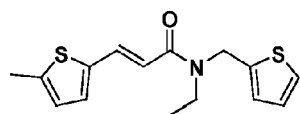
25



(E)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-etil-N-(furano-3-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 208.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrilico y N-(furano-3-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,03 - 1,14 (m, 3H), 2,02 (p, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,86 (m, 4H), 3,38 (menor) (br q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,49 (mayor) (br q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,39 (mayor) (br s, 2H), 4,57 (menor) (br s, 2H), 6,40 (dd, $J = 1,7, 0,7$ Hz, 1H), 7,05 (mayor) (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 7,15 (menor) (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 7,25 (br d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,35 - 7,69 (m, 5H); M+H(296,2).

30

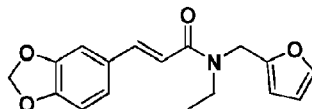


35

(E)-N-etil-3-(5-metiltiofen-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 209.

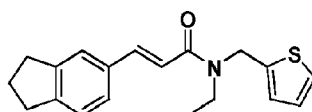
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(5-metiltiofen-2-il)acrilico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 1,5:1: ^1H

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 - 1,12 (m, 3H), 2,46 (br s, 3H), 3,35 - 3,52 (m, 2H), 4,71 (mayor) (br s, 2H), 4,87 (menor) (br s, 2H), 6,62 (mayor) (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 6,75 (menor) (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,90 - 7,12 (m, 2H), 7,23 - 7,29 (m, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 1H), 7,56 - 7,67 (m, 1H); M+H(292,1).



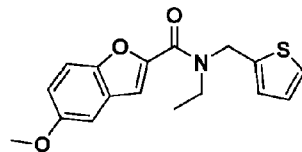
5 **(E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-etil-N-(furano-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 210.**

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrílico y N-(furano-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en un ~ 1: 1 relación: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10 - 0,94 (m, 3H), 3,38 (q br, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,52 (q br, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,59 (s br, 1H), 4,75 (s br, 1H), 6,06 (s, 2H), 6,30 - 6,42 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (br d, *J* = 15,3 Hz, 0,5H), 7,11 - 7,20 (m, 1,5H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,60 (br d, *J* = 13,6 Hz, 1H); M+H(300,1).



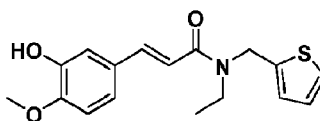
15 **(E)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 211.**

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrílico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 - 1,14 (m, 3H), 2,02 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,87 (m, 4H), 3,40 (menor) (br q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,52 (mayor) (br q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,72 (mayor) (br s, 2H), 4,95 (menor) (br s, 2H), 6,93 - 7,01 (m, 1H), 7,08 (br s, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 1H), 7,35 - 7,69 (m, 4H); M+H(312,1).



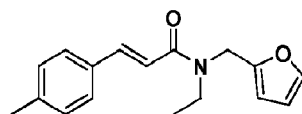
20 **N-etil-5-metoxi-N-(tiofen-2-ilmetil)benzofurano-2-carboxamida; Ejemplo 213.**

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 5-metoxibenzofurano-2-carboxílico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1,22 (brusco, 3H), 3,53 (brusco, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,83 (brusco, 2H), 6,99 (dd, *J* = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,24 (dd, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,47 (dd, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 9,0 Hz, 1H); M+H(316,1).



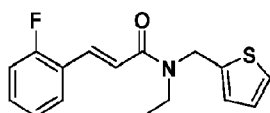
25 **(E)-N-etil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 214.**

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acrílico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 - 1,14 (m, 3H), 3,40 (menor) (br q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,50 (mayor) (br q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,71 (mayor) (br s, 2H), 4,92 (menor) (br s, 2H), 6,76 - 7,25 (m, 6H), 7,32 - 7,54 (m, 2H), 9,06 (s, 1H); M+H(318,1).

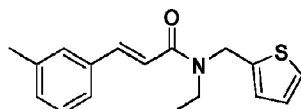


35 **(E)-N-etil-N-(furano-2-ilmetil)-3-p-tolilacrilamida; Ejemplo 215.**

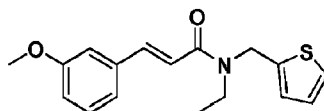
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-p-tolilacrílico y N-(furano-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 1:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 - 1,09 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,39 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,52 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,60 (br s, 1H), 4,75 (br s, 1H), 6,43 - 6,29 (m, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 0,5H), 7,20 - 7,25 (m, 2,5H), 7,43 - 7,56 (m, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 3H); M+H(270,1).

**(E)-N-etil-3-(2-fluorofenil)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 216.**

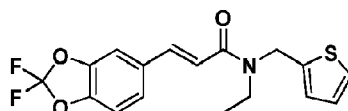
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(2-fluorofenil)acrilico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN 400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05 - 1,15 (m, 3H), 3,42 (menor) (br q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,53 (mayor) (br q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,74 (mayor) (br s, 2H), 4,96 (menor) (br s, 2H), 6,93 - 7,03 (m, 1H), 7,06 - 7,10 (m, 1H), 7,15 - 7,37 (m, 3H), 7,39 - 7,51 (m, 2H), 7,62 - 7,71 (m, 1H), 7,84 - 7,96 (m, 1H); M+H(290,1).

**(E)-N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-m-tolilacrilamida; Ejemplo 219.**

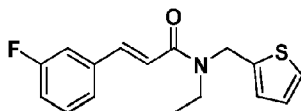
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-m-tolilacrilico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 - 1,15 (m, 3H), 2,33 (br s, 3H), 3,41 (menor) (br q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (mayor) (br q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,73 (mayor) (br s, 2H), 4,96 (menor) (br s, 2H), 6,92 - 7,02 (m, 1H), 7,05 - 7,33 (m, 4H), 7,38 - 7,58 (m, 4H); M+H(286,1).

**(E)-N-etil-3-(3-metoxifenil)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 221.**

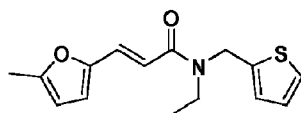
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(3-metoxifenil)acrilico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 - 1,14 (m, 3H), 3,41 (menor) (br q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,54 (mayor) (br q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,77 - 3,80 (m, 3H), 4,73 (mayor) (br s, 2H), 4,97 (menor) (br s, 2H), 6,90 - 7,03 (m, 2H), 7,06 - 7,19 (m, 2H), 7,22 - 7,36 (m, 3H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 1H); M+H(302,1).

**(E)-3-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida;****Ejemplo 222.**

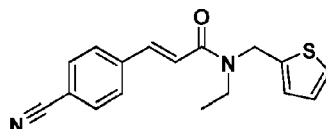
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06 (menor) (br t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,11 (mayor) (br t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,40 (menor) (br q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,53 (mayor) (br q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,73 (mayor) (br s, 2H), 4,97 (menor) (br s, 2H), 6,92 - 7,03 (m, 1H), 7,08 (br s, 1H), 7,16 (mayor) (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,33 (menor) (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,63 (m, 4H), 7,95 (br d, J = 17,3 Hz, 1H); M+H(352,1).

**(E)-N-etil-3-(3-fluorofenil)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 224. (E)-N-etil-3-(3-fluorofenil)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida.**

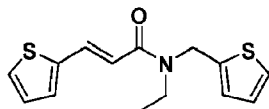
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(3-fluorofenil)acrilico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06 (menor) (br t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,12 (mayor) (br t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,41 (menor) (br q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,54 (mayor) (br q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,73 (mayor) (br s, 2H), 4,98 (menor) (br s, 2H), 6,94 - 7,03 (m, 1H), 7,08 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,16 - 7,26 (m, 1,6H), 7,34 - 7,49 (m, 2,4H), 7,49 - 7,61 (m, 2H), 7,62 - 7,72 (m, 1H); M+H(290,1).

**(E)-N-etil-3-(5-metilfuran-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 225.**

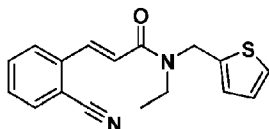
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(5-metilfuran-2-il)acrílico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 - 1,23 (m, 3H), 2,30 (menor) (br s, 3H), 2,33 (mayor) (br s, 3H), 3,36 - 3,51 (m, 2H), 4,71 (mayor) (br s, 2H), 4,86 (menor) (br s, 2H), 6,23 (br s, 1H), 6,62 - 6,80 (m, 2H), 6,94 - 7,08 (m, 2H), 7,28 - 7,45 (m, 2H); M+H(276,1).

**(E)-3-(4-cianofenil)-N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 226.**

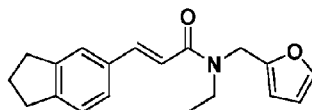
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(4-cianofenil)acrílico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,09 (m, 3H), 3,41 (menor) (br q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,55 (mayor) (br q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,74 (mayor) (br s, 2H), 4,99 (menor) (br s, 2H), 6,94 - 7,01 (m, 1H), 7,06 - 7,10 (m, 1H), 7,24 - 7,52 (m, 2H), 7,56 - 7,65 (m, 1H), 7,85 - 7,97 (m, 4H); M+H(297,1).

**(E)-N-etil-3-(tiofen-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 227.**

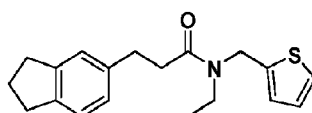
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(tiofen-2-il)acrílico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,01 - 1,17 (m, 3H), 3,37 - 3,53 (m, 2H), 4,72 (mayor) (br s, 2H), 4,90 (menor) (br s, 2H), 6,79 (mayor) (d, $J = 15,2$ Hz, 0,6H), 6,88 - 7,02 (m, 1,4H), 7,06 - 7,14 (m, 2H), 7,39 - 7,53 (m, 2H), 7,60 - 7,77 (m, 2H); M+H(278,1).

**(E)-3-(2-cianofenil)-N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 228.**

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(2-cianofenil)acrílico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,05 - 1,16 (m, 3H), 3,43 (menor) (br q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,56 (mayor) (br q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,75 (mayor) (br s, 2H), 5,00 (menor) (br s, 2H), 6,90 - 7,04 (m, 1H), 7,05 - 7,15 (m, 1H), 7,34 - 7,62 (m, 3H), 7,72 - 7,84 (m, 2H), 7,91 (br d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,11 - 8,19 (m, 1H); M+H(297,1).

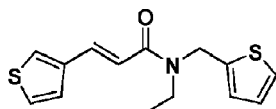
**(E)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-etil-N-(furan-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 231.**

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acrílico y N-(furan-2-ilmetil)etanamina. La ^1H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 1:1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 - 1,12 (m, 3H), 2,02 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,87 (m, 4H), 3,38 (q br, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,53 (q br, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,60 (s br, 1H), 4,75 (br s, 1H), 6,30 - 6,42 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 15,3$ Hz, 0,5H), 7,20 - 7,29 (m, 1,5H), 7,42 (br s, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H); M+H(296,2).



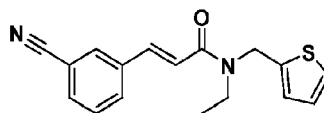
3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)propanamida; Ejemplo 234.

- 5 Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 - 1,08 (m, 3H), 1,93 - 2,02 (m, 2H), 2,55 - 2,66 (m, 2H), 2,73 - 2,83 (m, 6H), 3,22 - 3,32 (m, 2H), 4,61 (mayor) (br s, 2H), 4,67 (menor) (br s, 2H), 6,90 - 7,14 (m, 5H), 7,39 (mayor) (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,45 (menor) (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H); M+H(314,2).



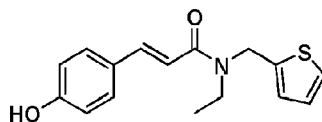
(E)-N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)-3-(tiofen-3-il)acrilamida; Ejemplo 245.

- 10 Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(tiofen-3-il)acrílico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,01 - 1,11 (m, 3H), 3,38 (menor) (br q, J = 6,7 Hz, 2H), 3,49 (mayor) (br q, J = 6,7 Hz, 2H), 4,70 (mayor) (br s, 2H), 4,92 (menor) (br s, 2H), 6,91 - 7,13 (m, 3H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 7,49 - 7,61 (m, 3H), 7,84 - 7,89 (m, 1H); M+H(278,1).



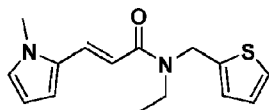
- 15 **(E)-3-(3-cianofenil)-N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 246.**

- 20 Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(3-cianofenil)acrílico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06 (menor) (br t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,13 (mayor) (br t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,40 (menor) (br q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,56 (mayor) (br q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,74 (mayor) (br s, 2H), 5,00 (menor) (br s, 2H), 6,94 - 7,01 (m, 1H), 7,06 - 7,11 (m, 1H), 7,31 (mayor) (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 1H), 7,53 (menor) (d, J = 19,1 Hz, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 7,83 (br d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,03 (br t, J = 9,0 Hz, 1H), 8,33 (br d, J = 12,7 Hz, 1H); M+H(297,1).



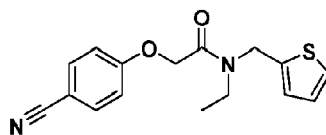
(E)-N-etil-3-(4-hidroxifenil)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 247.

- 25 Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(4-hidroxifenil)acrílico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,00 - 1,18 (m, 3H), 3,40 (menor) (br q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,50 (mayor) (br q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,71 (mayor) (br s, 2H), 4, (menor) (br s, 2H), 6,78 (br d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 - 7,04 (m, 2H), 7,06 (br d, J = 8,4 Hz, 2H) 92 (menor) (br s, 2H), 6,78 (br d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 - 7,04 (m, 2H), 7,06 (br d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,57 (m, 4H), 9,85 (s, 1H); M+H(288,1).

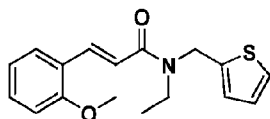


(E)-N-etil-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 248.

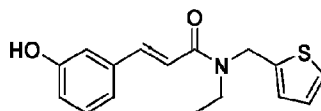
- 35 Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)acrílico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10 (br s, 3H), 3,46 (br s, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,71 (mayor) (br s, 1H), 4,89 (menor) (br s, 1H), 6,07 (br s, 1H), 6,71 (br d, J = 17,0 Hz, 2H), 6,91 - 7,07 (m, 3H), 7,40 - 7,55 (m, 2H); M+H(275,1).

**(E)-N-etil-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 250.**

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido 2-(4-cianofenoxi)acético y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,01 (menor) (br t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,15 (mayor) (br t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,30 - 3,36 (m, 2H), 4,64 (mayor) (br s, 2H), 4,76 (menor) (br s, 2H), 5,01 (menor) (br s, 2H), 5,03 (mayor) (br s, 2H), 6,89 - 7,16 (m, 4H), 7,42 (mayor) (dd, J = 7,1 Hz, 1H) 01 (menor) (sónico, 2H), 5,03 (mayor) (sónico, 2H), 6,89 - 7,16 (m, 4H), 7,42 (mayor) (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (menor) (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,73 - 7,83 (m, 2H); M+H(301,1).

**(E)-N-etil-3-(2-metoxifenil)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 251.**

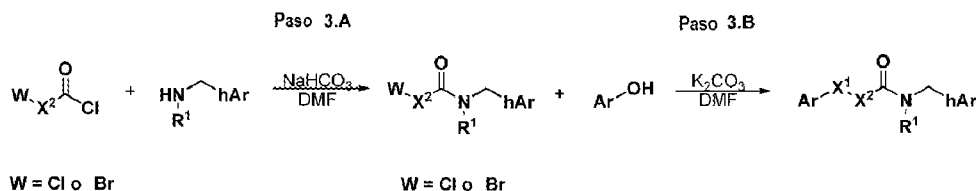
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(2-metoxifenil)acrilico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 - 1,15 (m, 3H), 3,42 (menor) (br q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,51 (mayor) (br q, J = 6,7 Hz, 2H), 3,84 (menor) (br s, 3H), 3,86 (mayor) (br s, 3H), 4,72 (mayor) (br s, 2H), 4,92 (menor) (br s, 2H), 6,90 - 7,02 (m, 2H), 7,03 - 7,26 (m, 3H), 7,32 - 7,48 (m, 2H), 7,67 - 7,94 (m, 2H); M+H(302,1).

**(E)-N-etil-3-(3-hidroxifenil)-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida; Ejemplo 252.**

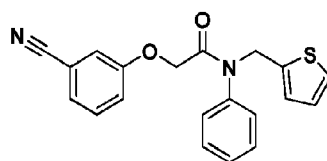
Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de ácido (E)-3-(3-hidroxifenil)acrilico y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 - 1,14 (m, 3H), 3,41 (menor) (br q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,52 (mayor) (br q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,72 (mayor, br s, 2H), 4,94 (menor) (br s, 2H), 6,79 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 - 7,0 Hz, 1H). 72 (mayor) (br s, 2H), 4,94 (menor) (br s, 2H), 6,79 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 - 7,25 (m, 6H), 7,37 - 7,54 (m, 2H), 9,55 (br s, 1H); M+H(288,1).

Ejemplo 253.

Preparado de manera similar al ejemplo 5 a partir de y N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina. La ¹H RMN a temperatura ambiente mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆); M+H(2,1). ¹H RMN (400 MHz, dms) δ 1,01 (dt, J = 18,8, 7,1 Hz, 3H), 2,71 (dt, J = 17,8, 7,5 Hz, 2H), 2,93 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 7,02 - 6,91 (m, 2H), 7,51 - 7,37 (m, 3H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

Esquema 3

Si no están disponibles comercialmente o se describen de forma diferente, todas las aminas secundarias se prepararon mediante aminación reductora de forma similar al ejemplo 6a o 21b utilizando uno de los agentes reductores estándar y condiciones generales conocidas por los expertos en la materia, tales como: NaBH₄, LiAlH₄, Na(OAc)₃BH (STAB), Na(CN)BH₃, 2-picolina borano complex, 5-etil-2-metilpiridina borano (PEMB) o sus equivalentes, y DCM (diclorometano), DCE (dicloroetano), Et₂O (éter dietílico), THF (tetrahidrofurano), dioxano, MeOH, EtOH, MeCN, AcOH solos o en combinaciones binarias o terciarias de los mismos. Todos los fenoles o alcoholes empleados estaban disponibles en el mercado. Un experto en la materia puede derivar fácilmente la síntesis de los presentes compuestos de las siguientes descripciones según los procedimientos y principios discutidos anteriormente.

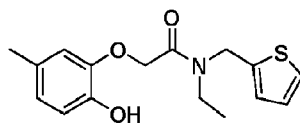


2-(3-cianofenoxy)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 44.

A un vial de microondas se añadió 3-hidroxibenzonitrilo (60 mg, 0,50 mmol) en DMF (1,0 mL), seguido de K_2CO_3 (140 mg, 1,0 mmol) y 2-bromo-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida (150 mg, 0,5 mmol) en DMF (4,0 mL). Se tapó el vial de microondas y se hizo reaccionar bajo irradiación de microondas (reactor Emrys Optimizer) a 120°C durante 10 minutos. El compuesto se purificó por HPLC; las fracciones limpias se combinaron y concentraron, obteniéndose 101 mg (0,29 mmol, 58%). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 4,57 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,84 (br s, 1H), 6,91 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,15 (br d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 3H), 7,34 - 7,52 (m, 6H); M+H(349,1).

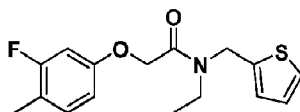
2-bromo-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 44a.

A una suspensión a 0°C agitada de la N-(tiofen-2-ilmetil)anilina (3,51 g, 18,53 mmol) y bicarbonato sódico (1,71 g, 20,38 mmol) en dimetilformamida (15,0 mL), se añadió cloruro de bromoacetilo (1,54 mL, 18,53 mmol). Se retiró el baño de hielo y se conectó el matraz a un burbujeador para permitir la evolución y expansión del gas. La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mayor parte de los volátiles se evaporaron al vacío, después el residuo se recogió en diclorometano y se lavó primero con agua y después con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre $MgSO_4(s)$ y se concentró. El crudo obtenido se absorbió al vacío sobre Florisil con ayuda de DCM (carga seca). La dispersión obtenida se purificó mediante cromatografía en columna (sistema Biotage, gradiente hex:EtOAc 1-20% sobre 30 CV, columna de sílice Silicycle de 40 g). Las fracciones recogidas se evaporaron para obtener 4,51 g de 2-bromo-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida (14,55 mmol; 78%), cuya pureza se juzgó superior al 97% mediante análisis 1H -RMN.



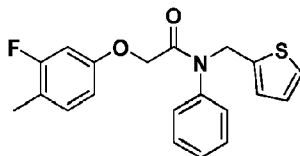
N-etil-2-(2-hidroxi-5-metilfenoxy)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 27.

Preparado de manera similar al ejemplo 44 a partir de 2-bromo-N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida y 4-metilbenceno-1,2-diol. Rendimiento 10 %. la 1H RMN mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,06 (mayor) (s, 1H), 9,04 (menor) (s, 1H), 7,51 (menor) (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,43 (mayor) (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (menor) (m, 1H), 7,06 - 7,05 (mayor) (m, 1H), 7,03 - 7,01 (menor) (m, 1H), 6,96 - 6,94 (mayor) (m, 1H), 6,69 - 6,61 (m, 3H), 4,83 (menor) (s, 2H), 4,82 (mayor) (s, 2H), 4,76 (menor) (s, 2H), 4,66 (mayor) (s, 2H), 3,36 - 3,30 (m, 2H), 2,16 (mayor) (s, 3H), 2,14 (menor) (s, 3H), 1,12 (mayor) (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,02 (menor) (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); M+H (306,1).



N-etil-2-(3-fluoro-4-metilfenoxy)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 32.

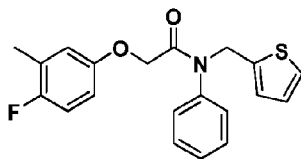
Preparado de manera similar al ejemplo 44 a partir de 2-bromo-N-etil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida y 3-fluoro-4-metilfenol. Rendimiento 31 %. la 1H RMN mostró una mezcla de rotámeros en una proporción ~ 2:1: 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,00 (menor) (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,13 (mayor) (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,14 (br s, 3H), 3,22 - 3,40 (m, 2H), 4,64 (mayor) (s, 2H), 4,75 (menor) (s, 2H), 4,84 (m, 2H), 6,61 - 6,80 (m, 2H), 6,87 - 7,20 (m, 3H), 7,42 (mayor) (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,51 (menor) (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); M+H (308,1).



2-(3-fluoro-4-metilfenoxy)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 55.

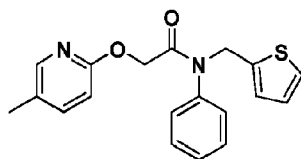
Preparado de manera similar al ejemplo 44 a partir de 2-bromo-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida y 3-fluoro-4-metilfenol. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2,11 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 4,42 (br s, 2H), 4,98 (br s, 2H), 6,52 (dd, $J = 26,4$,

10,2 Hz, 2H), 6,81 (sónica, 1H), 6,89 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,46 - 7,33 (m, 4H); M+H (356,1).



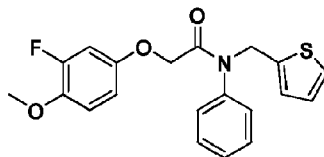
2-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; ejemplo 64.

- 5 Preparado de manera similar al ejemplo 44 a partir de 2-bromo-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida y 4-fluoro-3-metilfenol. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,14 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 4,38 (br s, 2H), 4,98 (br s, 2H), 6,54 (br d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,64 (br s, 1H), 6,82 (br s, 1H), 6,89 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,48 - 7,32 (m, 4H); M+H (356,1).



10 **2-(5-metilpiridin-2-iloxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 75.**

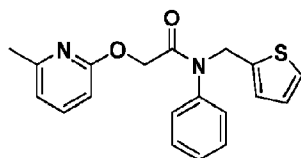
Preparado de manera similar al ejemplo 44 a partir de 2-bromo-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida y 5-metilpiridin-2-ol. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,17 (s, 3H), 4,57 (br s, 2H), 4,96 (br s, 2H), 6,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,81 (br s, 1H), 6,89 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,46 - 7,32 (m, 4H), 7,50 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,87 (br s, 1H); M+H (339,1).



15

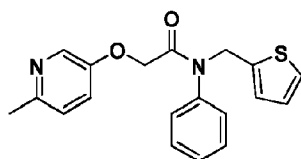
2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 76.

- 20 Preparado de manera similar al ejemplo 44 a partir de 2-bromo-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida y 3-fluoro-4-metoxifenol. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,74 (s, 3H), 4,39 (br s, 2H), 4,98 (br s, 2H), 6,50 (br d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,69 (br d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 6,81 (br s, 1H), 6,89 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,01 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,46 - 7,32 (m, 4H); M+H (372,1).



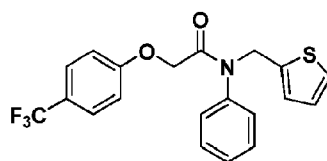
2-(6-metilpiridin-2-iloxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 83.

- 25 Preparado de manera similar al ejemplo 44 a partir de 2-bromo-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida y 6-metilpiridin-2-ol. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,29 (s, 3H), 4,55 (br s, 2H), 4,96 (br s, 2H), 6,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,89 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,47 - 7,34 (m, 4H), 7,55 (dd, $J = 8,2, 7,3$ Hz, 1H); M+H (339,1).



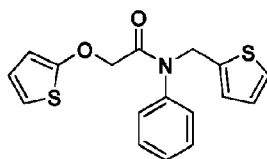
2-(6-metilpiridin-3-iloxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 90.

- 30 Preparado de manera similar al ejemplo 44 a partir de 2-bromo-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida y 6-metilpiridin-3-ol. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,25 (s, 3H), 4,59 (br s, 2H), 4,95 (br s, 2H), 6,63 (br s, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,88 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,47 - 7,33 (m, 4H), 7,91 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); M+H (339,1).



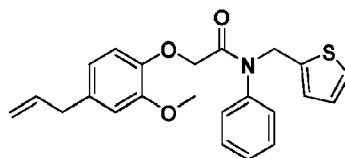
N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)acetamida; Ejemplo 130.

Preparado de manera similar al ejemplo 44 a partir de 2-bromo-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida y 4-(trifluorometil)fenol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,55 (s, 2H), 4,98 (br s, 2H), 6,82 (br s, 1H), 6,89 (dd, *J* = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,28 (dd, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,46 - 7,35 (m, 4H), 7,60 (dd, *J* = 8,6 Hz, 2H); M+H (392,1).



N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(tiofen-2-iloxi)acetamida; Ejemplo 145.

Preparado de manera similar al ejemplo 44 a partir de 2-bromo-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida y tiofen-2-ol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,43 (br s, 2H), 4,99 (br s, 2H), 6,13 (br s, 1H), 6,65 (dd, *J* = 5,7, 3,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 5,8, 1,5 Hz, 1H), 6,81 (br s, 1H), 6,89 (dd, *J* = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 7,44 - 7,33 (m, 4H); M+H (330,1).

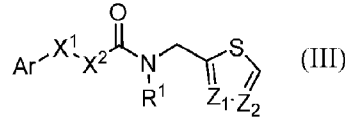


2-(4-alil-2-metoxifenoxi)-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida; Ejemplo 154.

Preparado de manera similar al ejemplo 44 a partir de 2-bromo-N-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida y 4-alil-2-metoxifenol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,25 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,43 - 4,26 (m, 2H), 5,08 - 4,96 (m, 4H), 5,90 (m, 1H), 6,59 (br s, 2H), 6,74 (br s, 1H), 6,81 (br s, 1H), 6,89 (dd, *J* = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,40 (m, 4H); M+H (394,1).

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende al menos un portador y uno o más compuestos que tienen Fórmula estructural (III):



5 o una sal o solvato de los mismos; en la que

Ar es arilo opcionalmente sustituido;

X¹-X² es O-CR^{2a}R^{2b} o CH=CH;

10 R¹ es un alquilo C₁₋₁₀, un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidilo y triazinilo, o un arilo opcionalmente sustituido;

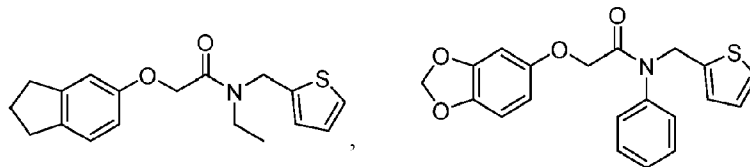
R^{2a} y R^{2b} son hidrógeno; y

Z₁ y Z₂ son independientemente nitrógeno o CH, siempre que Z₁ y Z₂ no sean ambos nitrógeno;

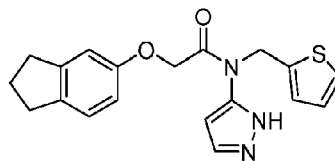
15 en la que el sustituyente opcional de Ar es uno o más de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alqueno seleccionado del grupo que consiste en etenilo, propenilo y butenilo, alcoxi representado por -OR¹⁹⁹, en la que R¹⁹⁹ es un alquilo C₁₋₁₀, hidroxilo, halo, nitro, ciano, o dos sustituyentes, junto con los átomos a los que están unidos, forman un carbociclilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 5-7 miembros que contiene uno o más heteroátomo(s) seleccionado(s) entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

20 donde el sustituyente opcional de R¹ es uno o más de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alqueno seleccionado del grupo que consiste en etenilo, propenilo y butenilo, alcoxi representado por -OR¹⁹⁹, donde R¹⁹⁹ es un alquilo C₁₋₁₀, hidroxilo, halo, nitro o ciano.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto de Fórmula III es



o

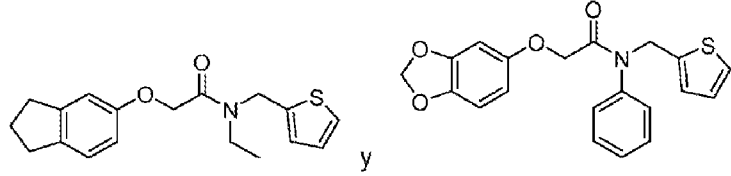


25 3. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición es una composición ingerible o una composición de cuidado personal, y está en forma de sólido, semisólido, emplasto, solución, suspensión, loción, crema, espuma, gel, pasta, emulsión, o una combinación de los mismos.

30 4. La composición de la reivindicación 3, en la que la composición ingerible se selecciona del grupo que consiste en escarchados, glaseados para productos comestibles, sopas, alimentos procesados secos, bebidas, comidas preparadas, alimentos enlatados o en conserva, alimentos procesados congelados, alimentos procesados refrigerados, tentempiés, productos de panadería, productos de confitería, productos lácteos, helados, sustitutos de comidas, pasta y fideos, salsas, aderezos, condimentos, alimentos para bebés y cremas para untar; y en la que la composición para el cuidado personal se selecciona del grupo que consiste en pasta de dientes, chicle, refrescante del aliento, dentífrico, enjuague bucal, composición para el cuidado de la piel, composición para el cuidado del cabello, crema de protección solar, lociones para quemaduras solares, crema de afeitar, un emplasto, champú, acondicionador, limpiador facial, jabón, aceite de baño, espuma de baño, antitranspirante, desodorante, composición cosmética, crema hidratante, bálsamo labial, base de maquillaje, composición repelente de insectos y una composición insecticida.

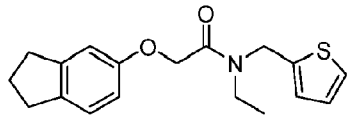
5. La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto de la composición está en una concentración que oscila entre aproximadamente 0,0001 ppm y 100.000 ppm.

6. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en las estructuras de



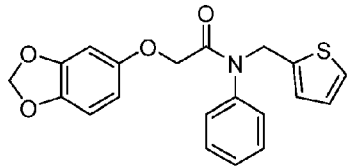
5 o una sal o solvato del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 6 que tiene la estructura



o una sal o solvato del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 6 que tiene la estructura



10

o una sal o solvato del mismo.

9. Una composición que comprende un portador y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, o una sal del mismo.

15 10. La composición de la reivindicación 9, en la que la composición es una composición ingerible o una composición de cuidado personal, y está en forma de sólido, semisólido, emplasto, solución, suspensión, loción, crema, espuma, gel, pasta, emulsión, o una combinación de los mismos.

11. La composición de la reivindicación 9 o de la reivindicación 10, en la que el compuesto de la composición está en una concentración que oscila entre aproximadamente 0,0001 ppm y 100.000 ppm.