

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 994 650**

21 Número de solicitud: 202330628

51 Int. Cl.:

C07D 409/10 (2006.01)
C07D 407/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

24.07.2023

43 Fecha de publicación de la solicitud:

28.01.2025

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (66.70%)
C/ Serrano, nº 117
28006 Madrid (Madrid) ES y
UNIVERSIDAD PABLO DE OLAVIDE (33.30%)**

72 Inventor/es:

**GIL AYUSO-GONTÁN, Carmen;
MARTÍNEZ GIL, Ana;
SMANI, Younes;
MORALES TENORIO, Marcos y
GARCÍA RUBIA, Alfonso**

74 Agente/Representante:

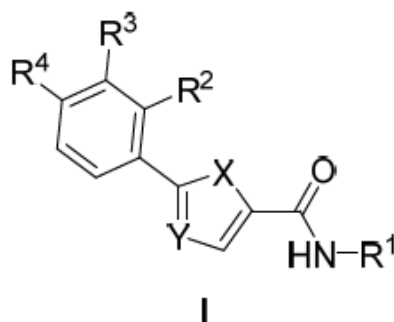
PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **Nuevos derivados útiles como agentes antibacterianos**

57 Resumen:

Nuevos derivados útiles como agentes antibacterianos.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I para su uso para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad causada por una bacteria, en particular donde la enfermedad está causada por una bacteria gramnegativa tal como *Acinetobacter baumannii* y *Escherichia coli*, donde los grupos R^1 a R^4 , X e Y tienen el significado definido en la descripción.



DESCRIPCIÓN**Nuevos derivados útiles como agentes antibacterianos**

5 La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I para su uso para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad causada por una bacteria, en particular donde la enfermedad está causada por una bacteria gramnegativa tal como *Acinetobacter baumannii* y *Escherichia coli*.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los bacilos gramnegativos son muy eficaces para adquirir resistencia antimicrobiana a través de cambios genómicos, transcriptómicos y proteómicos (ver Kung VL, Ozer EA, Hauser AR. The accessory genome of *Pseudomonas aeruginosa*. Microbiol Mol Biol
15 Rev. 2010;74(4):621-41; y Yelin I, Kishony R. Antibiotic Resistance. Cell. 2018;172(5):1136-1136.e1). El problema de la resistencia a los antimicrobianos se ve agravado por la amenaza inmediata de una reducción en el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos, como lo destacan la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new
20 antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2018;18(3):318-327) y otras instituciones europeas (ver, por ejemplo, Årdal C, Baraldi E, Ciabuschi F, et al. To the G20: incentivising antibacterial research and development. Lancet Infect Dis. 2017;17(8):799-801). En consecuencia, se necesitan
25 urgentemente nuevas soluciones en el campo de la terapia antimicrobiana como son el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas tales como el uso de sustancias no antibióticas y/o el reposicionamiento de fármacos para ser utilizados en monoterapia o en combinación con alguno de los escasos, pero clínicamente relevantes antibióticos.

Por tanto, sería deseable disponer de nuevos agentes antibacterianos con propiedades
30 mejoradas para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad bacteriana causada por bacterias gramnegativas.

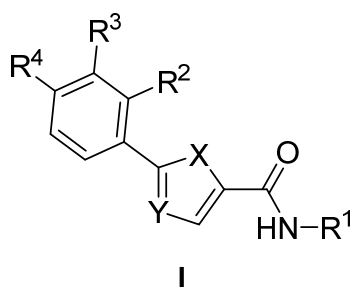
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

35 La presente invención presenta una familia de compuestos que poseen actividad

antibacteriana frente a cepas de referencia de *A. baumannii* y *E. coli* con una concentración mínima inhibitoria (CMI) entre 4 y 64 µg/mL. Asimismo, también presentan actividad frente a cepas clínicas de *A. baumannii* y *E. coli* resistentes a colistina.

5

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X representa S o O;

Y representa CH o N;

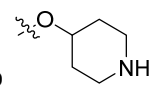
R¹ representa fenilo o C₁-C₄ alquilo, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por un grupo halógeno, preferiblemente donde el grupo halógeno es Cl, y donde C₁-C₄

15 alquilo está sustituido por un grupo fenilo o un grupo Cy¹;

Cy¹ representa un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en su estructura seleccionados de N y O, que se une al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible y que está opcionalmente sustituido por un grupo bencilo, preferiblemente Cy¹ representa un heterociclo saturado de 6 miembros que

20 contiene 1 N en su estructura, que se une al resto de la molécula por un átomo de C disponible y que está opcionalmente sustituido por un grupo bencilo, y más preferiblemente Cy¹ representa N-bencilpiperidina; y

cada R², R³ y R⁴ independientemente representan H o un grupo



con la condición de que uno de cada R², R³ y R⁴ es distinto de H y los otros dos grupos son H,

25

para su uso para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad causada por una bacteria, preferiblemente para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad causada por una bacteria gramnegativa, y más preferiblemente donde la bacteria es *A. baumannii* y *E. coli*.

30

En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I para el uso definido anteriormente, donde R¹ representa C₁-C₄ alquilo sustituido por un grupo fenilo.

5 En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I para el uso definido anteriormente, donde:

R¹ representa C₁-C₄ alquilo sustituido por un grupo Cy¹; y

Cy¹ representa un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en su estructura seleccionados de N y O, que se une al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible y que está opcionalmente sustituido por un grupo
10 bencilo, preferiblemente Cy¹ representa un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene 1 N en su estructura, que se une al resto de la molécula por un átomo de C disponible y que está opcionalmente sustituido por un grupo bencilo, y más preferiblemente Cy¹ representa N-bencilpiperidina.

15 En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I para el uso definido anteriormente, donde:

X representa S; y

Y representa CH.

20 En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I para el uso definido anteriormente, donde:

X representa O; y

Y representa CH.

25 En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I para el uso definido anteriormente, donde:

X representa S; y

Y representa N.

30 En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I para el uso definido anteriormente, donde:

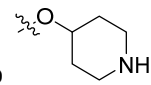
X representa S o O;

Y representa CH o N;

R¹ representa fenilo o C₁-C₄ alquilo, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido
35 por un grupo halógeno, preferiblemente donde el grupo halógeno es Cl, y donde C₁-C₄

alquilo está sustituido por un grupo fenilo o un grupo Cy¹; y

cada R², R³ y R⁴ independientemente representan H o un grupo



con la condición de que uno de cada R², R³ y R⁴ es distinto de H y los otros dos grupos son H.

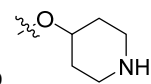
5

En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I para el uso definido anteriormente, donde:

X representa S;

Y representa CH;

- 10 R¹ representa fenilo o C₁-C₄ alquilo, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por un grupo halógeno, preferiblemente donde el grupo halógeno es Cl, y donde C₁-C₄ alquilo está sustituido por un grupo fenilo o un grupo Cy¹; y



cada R², R³ y R⁴ independientemente representan H o un grupo

con la condición de que uno de cada R², R³ y R⁴ es distinto de H y los otros dos grupos son H.

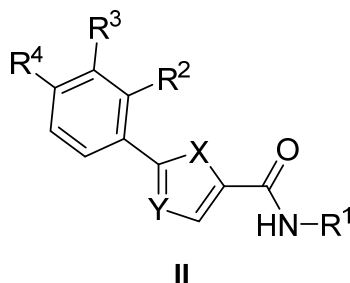
15

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I para el uso definido anteriormente, donde el compuesto de fórmula I se selecciona de:

- N-Fenil-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**55**);
- 20 N-(4-Clorofenil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**56**);
- N-(3-Clorofenil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**57**);
- N-Fenetil-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**58**);
- N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**59**);
- N-Fenil-5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**60**);
- 25 N-(4-Clorofenil)-5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**61**);
- N-(3-Clorofenil)-5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**62**);
- N-Fenil-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**63**);
- N-(3-Clorofenil)-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**64**);
- N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**65**);
- 30 N-Fenil-2-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (**66**);
- N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-2-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (**67**);
- N-Fenil-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**68**);
- N-(3-Clorofenil)-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**69**);

N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**70**);
N-Fenetil-2-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (**71**);
N-Fenil-2-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (**72**);
N-(4-Clorofenil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**73**);
5 *N*-Fenil-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**74**);
N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**75**);
N-Fenetil-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**76**); y
N-Fenil-5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**77**).

10 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

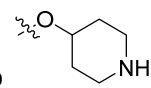
X representa S o O;

15 Y representa CH o N;

R¹ representa fenilo o C₁-C₄ alquilo, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por un grupo halógeno, preferiblemente donde el grupo halógeno es Cl, y donde C₁-C₄ alquilo está sustituido por un grupo fenilo o un grupo Cy¹;

Cy¹ representa un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en su estructura seleccionados de N y O, que se une al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible y que está opcionalmente sustituido por un grupo bencilo, preferiblemente Cy¹ representa un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene 1 N en su estructura, que se une al resto de la molécula por un átomo de C disponible y que está opcionalmente sustituido por un grupo bencilo, y más
20
25 preferiblemente Cy¹ representa N-bencilpiperidina; y

cada R², R³ y R⁴ independientemente representan H o un grupo



con la condición de que uno de cada R², R³ y R⁴ es distinto de H y los otros dos grupos son H, y

con la condición de que cuando X es S, Y no es CH.

30

En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula II seleccionado de:

N-Fenil-2-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (**66**);

N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-2-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (**67**);

N-Fenil-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**68**);

5 *N*-(3-Clorofenil)-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**69**);

N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**70**);

N-Fenil-2-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (**71**);

N-Fenil-2-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (**72**);

N-(4-Clorofenil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**73**);

10 *N*-Fenil-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**74**);

N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**75**);

N-Fenil-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**76**); y

N-Fenil-5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**77**).

15 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Otro aspecto de la invención se refiere al compuesto de fórmula II definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

En las definiciones anteriores, el término C₁₋₄ alquilo, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de C e incluye los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y
25 *tert*-butilo.

Un grupo halógeno significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

A lo largo de la presente descripción, el término “tratamiento” se refiere a eliminar,
30 reducir o disminuir la causa o efectos de una enfermedad. Para los propósitos de esta invención, tratamiento incluye, aunque sin quedar limitados a los mismos, aliviar, disminuir o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad; reducir del grado de enfermedad, estabilizar (es decir, no empeorar) el estado de la enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, aliviar o mejorar el estado de la enfermedad
35 y remitir (ya sea total o parcial).

Tal como se utiliza en la presente invención, el término “prevención” se refiere a prevenir la aparición de la enfermedad que se presente en un paciente que está predispuesto o tiene factores de riesgo, pero que todavía no presenta síntomas de la enfermedad.

5 Prevención también incluye prevenir la reaparición de una enfermedad en un sujeto que previamente ha padecido dicha enfermedad.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención (o una sal o solvato farmacéuticamente
10 aceptable del mismo) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes deben ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y de no ser perjudiciales para quién tome dicha composición.

15 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en forma de cualquier formulación farmacéutica, la naturaleza de la cual, como es bien sabido, dependerá de la naturaleza del principio activo y de su vía de administración. En principio se puede utilizar cualquier vía de administración, por ejemplo, oral, parenteral, nasal, ocular, rectal, y tópica.

20 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los
25 siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

30 A continuación, se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

Procedimientos experimentales. Se utilizaron disolventes de calidad analítica para todas las reacciones. Se utilizó argón para llevar a cabo las reacciones en una atmósfera
35 inerte. Los reactivos utilizados para las reacciones fueron adquiridos en Sigma Aldrich

o Fluorochem. Las reacciones bajo irradiación por microondas se llevaron a cabo en un dispositivo Initiator™ (Biotage®). Los puntos de fusión se registraron con un aparato Büchi Melting point M-560. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se registraron en un espectrómetro Bruker AVIII 300 MHz BACS60 o Bruker AV 500 MHz situados en el

5 Centro de Asistencia a la Investigación de la Universidad Complutense de Madrid. Las abreviaturas utilizadas son s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, dd = doblete de dobletes, m = multiplete. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz. Los espectros de masas se adquirieron en un espectrómetro Thermo Mod. Finnigan™ LXQ™ acoplado a un cromatógrafo líquido de alta eficacia (HPLC), utilizando

10 ionización por electrospray (ESI). Para la cromatografía en capa fina se utilizaron láminas de aluminio previamente recubiertas (ALUGRAM® Xtra SIL G/UV254). Las cromatografías en columna se realizaron en gel de sílice 60 (Merk) de forma manual o automática utilizando el equipo IsoleraOne (Biotage®). El equipo utilizado para determinar la masa molecular exacta fue un cromatógrafo de líquidos Agilent 1200LC

15 acoplado a un espectrómetro de masas Agilent 6500 con fuente de ionización ESI/APCI y analizador de híbrido cuádrupolo/tiempo de vuelo (QTOF) situado en el Servicio de Espectrometría de Masas del Instituto de Química Orgánica General (IQOG-CSIC). Se verificó que la pureza de los compuestos finales era >95% mediante análisis por HPLC. Las condiciones de HPLC para evaluar la pureza fueron las siguientes: HPLC Surveyor

20 equipado con un PDA Surveyor más detector UV-VIS; columna ZORBAX® SB-C18 (3,5 μm , 4,6 mm x 50 mm); elución en gradiente de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ de 100/0 a 0/100 durante 5 min; flujo 800 $\mu\text{L}/\text{min}$; longitud de onda, UV 254 nm. Todos los compuestos finales tienen >95 % de pureza por HPLC-MS.

Se utilizaron tres condiciones de gradiente diferentes:

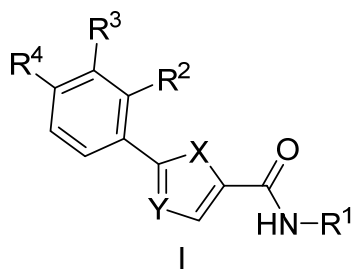
- 25 Gradiente I: 23 °C, flujo de 0,5 mL/min. Elución en gradiente con las fases móviles (A) H_2O conteniendo 0,1% volumen/volumen (v/v) de ácido fórmico y (B) CH_3CN conteniendo 0,1% (v/v) de ácido fórmico. Las condiciones del gradiente fueron inicialmente 5% B, aumentando linealmente a 95% B durante 5 min, permaneciendo a 95% B durante 1,45 min, y luego disminuyendo a 10% B durante 0,55 min.
- 30 Gradiente II: 23 °C, flujo de 0,8 mL/min. Elución en gradiente con las fases móviles (A) H_2O conteniendo 0,1% volumen/volumen (v/v) de ácido fórmico y (B) CH_3CN conteniendo 0,1% (v/v) de ácido fórmico. Las condiciones del gradiente fueron inicialmente 5% B, aumentando linealmente a 100% B durante 3 min, permaneciendo a 100% B durante 1,45 min, y luego disminuyendo a 5% B durante 0,55 min.
- 35 Gradiente III: 23 °C, flujo de 0,8 mL/min. Elución en gradiente con las fases móviles (A)

H₂O conteniendo 0,1% volumen/volumen (v/v) de ácido fórmico y (B) CH₃CN conteniendo 0,1% (v/v) de ácido fórmico. Las condiciones del gradiente fueron inicialmente 10% B, aumentando linealmente a 95% B durante 5 min, permaneciendo a 95% B durante 4 min, y luego disminuyendo a 0% B durante 1 min.

5

Ejemplo 1: Síntesis de compuestos de fórmula (I)

Se han sintetizado los compuestos finales **55 - 77**, cuya actividad antibacteriana ha sido evaluada:

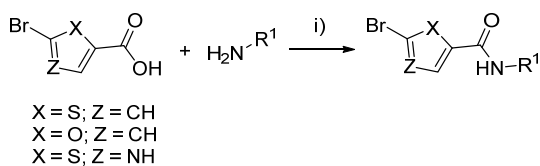


10

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y	X
55			H	H	CH	S
56			H	H	CH	S
57			H	H	CH	S
58			H	H	CH	S
59			H	H	CH	S
60		H		H	CH	S
61		H		H	CH	S
62		H		H	CH	S
63		H	H		CH	S
64		H	H		CH	S
65		H	H		CH	S

66		H	H		N	S
67		H	H		N	S
68		H	H		CH	O
69		H	H		CH	O
70		H	H		CH	O
71			H	H	N	S
72		H		H	N	S
73			H	H	CH	O
74			H	H	CH	O
75			H	H	CH	O
76			H	H	CH	O
77		H		H	CH	O

Procedimiento general A para la síntesis de los derivados heterocíclicos bromados 1-13.



5 **Esquema 1.** Síntesis de los derivados bromados. i) EDCI, HOBt, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C a t.a., 24 horas.

Se añadió lentamente una disolución de la amina correspondiente (1,02 equiv.) en CH₂Cl₂ a una disolución del ácido bromocarboxílico correspondiente (1 equiv.), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (2 equiv.), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (1 ó 2 equiv.) y Et₃N (3 equiv.) en CH₂Cl₂ a 0°C. La mezcla se agitó 24 horas a temperatura ambiente para todos los compuestos excepto para **11** (5 días) y para **12** (4 días). El crudo se lavó con H₂O, disolución saturada de NH₄Cl, disolución saturada de NaCl y

después se secó sobre Mg_2SO_4 anhidro. El desecante se filtró y los volátiles se evaporaron a sequedad a vacío. Los residuos resultantes se purificaron mediante cromatografía flash en columna utilizando mezclas de disolventes como eluyentes, según se indica en cada caso.

5 **5-Bromo-N-feniltiofeno-2-carboxamida (1)**. El compuesto se preparó por reacción de ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico (1 mmol, 207 mg), anilina (1,02 mmol, 93 μL), EDCI (1 mmol, 155 mg), Et_3N (2 mmol, 278 μL), HOBT (1 mmol, 135 mg) y CH_2Cl_2 como disolvente (5 mL) según el procedimiento A. El compuesto **1** se obtuvo puro después del lavado. Rendimiento: 170 mg (60%) como sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,28 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,75 – 7,64 (m, 2H), 7,43 – 7,27 (m, 3H),
10 δ 7,19 – 7,03 (m, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO) δ 159,2, 142,3, 138,8, 132,1, 130,3, 129,1, 124,4, 120,8, 118,2.

5-Bromo-N-(4-clorofenil)tiofeno-2-carboxamida (2). El compuesto se preparó por
15 reacción de ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico (3 mmol, 621 mg), 4-cloroanilina (3,06 mmol, 398 mg), EDCI (3 mmol, 465 mg), Et_3N (6 mmol, 835 μL), HOBT (3 mmol, 405 mg) y CH_2Cl_2 como disolvente (10 mL) según el procedimiento A. El compuesto **2** se obtuvo puro después del lavado. Rendimiento: 368 mg (39%) como sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,39 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,46 –
20 δ 7,39 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 158,8, 141,4, 137,4, 131,8, 130,1, 128,7 (2C), 127,6, 121,9 (2C), 118,1.

5-Bromo-N-(3-clorofenil)tiofeno-2-carboxamida (3). El compuesto se preparó por
reacción de ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico (1,5 mmol, 310 mg), 3-cloroanilina (1,53
25 mmol, 194 mg), EDCI (1,5 mmol, 233 mg), Et_3N (3 mmol, 417 μL), HOBT (1,5 mmol, 203 mg) y CH_2Cl_2 como disolvente (6 mL) según el procedimiento A. Purificación: Hex/AcOEt (9:1). Rendimiento: 190 mg (40%) como sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,41 (s, 1H), 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,63 (ddd, $J = 8,2, 2,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m,
2H), 7,17 (ddd, $J = 8,0, 2,1, 1,0$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 158,9, 141,3,
30 δ 139,9, 133,0, 131,8, 130,4, 130,3, 123,6, 119,7, 118,6, 118,3.

5-Bromo-N-fenetiltiofeno-2-carboxamida (4). El compuesto se preparó por reacción de
ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico (3 mmol, 621 mg), 2-fenetilamina (3,06 mmol, 383
 μL), EDCI (3 mmol, 465 mg), Et_3N (6 mmol, 835 μL), HOBT (3 mmol, 405 mg) y CH_2Cl_2
35 como disolvente (10 mL) según el procedimiento A. El compuesto **4** se obtuvo puro

después del lavado. Rendimiento: 253 mg (56%) como sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,16 (m, 6H), 3,43 (dt, J = 8,0, 6,2 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 8,2, 6,6 Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 159,9, 141,9, 139,3, 131,5, 128,7 (2C), 128,5, 128,4 (2C), 126,2, 116,5, 40,8, 35,1.

5

N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-bromotiofeno-2-carboxamida (**5**). El compuesto se preparó por reacción de ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico (2 mmol, 414 mg), 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etan-1-amina (2,04 mmol, 445 mg), EDCI (2 mmol, 310 mg), Et₃N (4 mmol, 557 μL), HOBt (2 mmol, 270 mg) y CH₂Cl₂ como disolvente (6 mL) según el procedimiento A. El compuesto **5** se obtuvo puro después del lavado. Rendimiento: 643 mg (79%) como sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,51 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,21 (m, 7H), 3,42 (s, 2H), 3,24 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,83 – 2,71 (m, 2H), 1,94 – 1,82 (m, 2H), 1,69 – 1,60 (m, 2H), 1,47 – 1,39 (m, 2H), 1,33 – 1,22 (m, 1H), 1,22 – 1,08 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 159,8, 142,1, 138,7, 131,4, 128,7 (2C), 128,4, 128,1 (2C), 126,7, 116,4, 62,5, 53,2 (2C), 36,8, 35,8, 32,9, 31,8 (2C).

2-Bromo-*N*-feniltiazol-5-carboxamida (**6**). El compuesto se preparó por reacción de ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico (4,81 mmol, 1 g), anilina (4,90 mmol, 457 mg), EDCI (4,81 mmol, 919 mg), Et₃N (9,62 mmol, 1,34 mL), HOBt (4,81 mmol, 649 mg) y CH₂Cl₂ como disolvente (15 mL) según el procedimiento A. Purificación: Hex/AcOEt (7:3). Rendimiento: 313 mg (23%) como sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 7,18 – 7,09 (m, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 157,3, 143,8, 140,4, 139,9, 138,0, 128,8 (2C), 124,4, 120,5 (2C).

2-Bromo-*N*-fenetiltiazol-5-carboxamida (**7**). El compuesto se preparó por reacción de ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico (4,81 mmol, 1 g), 2-fenetilamina (4,90 mmol, 614 μL), EDCI (4,81 mmol, 919 mg), Et₃N (9,62 mmol, 1,34 mL), HOBt (4,81 mmol, 649 mg) y CH₂Cl₂ como disolvente (15 mL) según el procedimiento A. Purificación: Hex/AcOEt (7:3). Rendimiento: 619 mg (41%) como sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,87 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,34 – 7,16 (m, 5H), 3,45 (ddd, J = 8,3, 7,1, 5,7 Hz, 2H), 2,82 (dd, J = 8,2, 6,6 Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 158,5, 142,7, 139,7, 139,5, 139,1, 128,6 (2C), 128,4 (2C), 126,2, 40,8, 34,9.

35

N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-2-bromotiazol-5-carboxamida (**8**). El compuesto se preparó por reacción de ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico (4,81 mmol, 1 g), 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etan-1-amina (4,90 mmol, 1,1 g), EDCI (4,81 mmol, 919 mg), Et₃N (9,62 mmol, 1,34 mL), HOBt (4,81 mmol, 649 mg) y CH₂Cl₂ como disolvente (15 mL) según el procedimiento A. El compuesto **8** se obtuvo puro después del lavado. Rendimiento: 668 mg (34%) como sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,34 – 7,22 (m, 5H), 3,46 (s, 2H), 3,24 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,88 – 2,72 (m, 2H), 2,03 – 1,84 (m, 2H), 1,74 – 1,57 (m, 2H), 1,44 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,36 – 1,24 (m, 1H), 1,24 – 1,06 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158,4, 142,7, 139,8, 139,4, 138,4, 128,9 (2C), 128,1 (2C), 126,9, 62,3, 53,1 (2C), 36,8, 35,6, 32,7, 31,6 (2C).

5-Bromo-N-fenilfurano-2-carboxamida (**9**). El compuesto se preparó por reacción de ácido 5-bromofuran-2-carboxílico (5,23 mmol, 1,0 g), anilina (5,33 mmol, 480 µL), EDCI (10,46 mmol, 2,0 g), Et₃N (10,46 mmol, 1,5 mL), HOBt (5,23 mmol, 705 mg) y CH₂Cl₂ como disolvente (17 mL) según el procedimiento A. Purificación: Hex/AcOEt (9:1). Rendimiento: 1,1 g (68%) como sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,34 (s, 1H), 7,79 – 7,74 (m, 2H), 7,46 – 7,31 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155,1, 149,3, 138,3, 128,7 (2C), 125,3, 123,9, 120,5 (2C), 117,1, 114,3.

5-Bromo-N-(4-clorofenil)furano-2-carboxamida (**10**). El compuesto se preparó por reacción de ácido 5-bromofuran-2-carboxílico (5,23 mmol, 1,0 g), 4-cloroanilina (5,33 mmol, 677 mg), EDCI (10,46 mmol, 2,0 g), Et₃N (10,46 mmol, 1,5 mL), HOBt (10,46 mmol, 1,41 g) y CH₂Cl₂ como disolvente (17 mL) según el procedimiento A. Purificación: CH₂Cl₂/MeOH (95:5). Rendimiento: 1,1 g (80%) como sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,34 (s, 1H), 7,82 – 7,70 (m, 2H), 7,46 – 7,31 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO) δ 155,1, 149,0, 137,3, 128,6 (2C), 127,6, 125,6, 121,9 (2C), 117,4, 114,4.

5-Bromo-N-(3-clorofenil)furano-2-carboxamida (**11**). El compuesto se preparó por reacción de ácido 5-bromofuran-2-carboxílico (7,85 mmol, 1,5 g), 3-cloroanilina (8,01 mmol, 1,02 g), EDCI (7,85 mmol, 1,22 g), Et₃N (15,7 mmol, 2,2 mL), HOBt (7,85 mmol, 1,06 mg) y CH₂Cl₂ como disolvente (16 mL) según el procedimiento A durante 5 días. Purificación: Hex/AcOEt (9:1). Rendimiento: 760 mg (32%) como sólido naranja. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,36 (s, 1H), 7,90 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (ddd, *J* = 8,2,

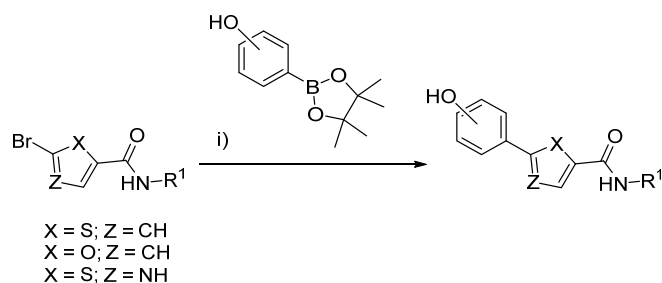
2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 7,16 (ddd, $J = 8,0, 2,1, 1,0$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 155,2, 148,9, 139,8, 132,9, 130,4, 125,7, 123,6, 119,8, 118,7, 117,6, 114,4.

- 5 *N*-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-bromofuran-2-carboxamida (**12**). El compuesto se preparó por reacción de ácido 5-bromofuran-2-carboxílico (7,85 mmol, 1,5 g), 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etan-1-amina (8,01 mmol, 1,75 g), EDCI (7,85 mmol, 1,22 g), Et₃N (15,7 mmol, 2,2 mL), HOBt (7,85 mmol, 1,06 g) y CH₂Cl₂ como disolvente (22 mL) según el procedimiento A durante 4 días. El compuesto **12** se obtuvo puro después del lavado.
- 10 Rendimiento: 2,2 g (73%) como sólido naranja. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,34 – 7,20 (m, 5H), 7,09 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,27 – 3,17 (m, 2H), 2,82 – 2,72 (m, 2H), 1,94 – 1,81 (m, 2H), 1,70 – 1,60 (m, 2H), 1,47 – 1,37 (m, 2H), 1,30 – 1,19 (m, 1H), 1,18 – 1,07 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 156,5, 149,9, 138,5, 128,8 (2C), 128,1 (2C), 126,8, 124,1, 115,5,
- 15 113,9, 62,5, 53,2 (2C), 36,2, 35,9, 32,8, 31,8 (2C).

- 5-Bromo-N-fenetilfuran-2-carboxamida* (**13**). El compuesto se preparó por reacción de ácido 5-bromofuran-2-carboxílico (5,23 mmol, 1,0 g), 2-fenetilamina (5,33 mmol, 646 mg), EDCI (5,24 mmol, 1,0 g), Et₃N (10,46 mmol, 1,5 mL), HOBt (5,24 mmol, 707 mg) y
- 20 CH₂Cl₂ como disolvente (15 mL) según el procedimiento A. Purificación: Hex/AcOEt (9:1). Rendimiento: 964 mg (63%) como aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,51 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,35 – 7,14 (m, 5H), 7,10 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,48 – 3,37 (m, 2H), 2,86 – 2,76 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 156,6, 149,8, 139,3, 128,6 (2C), 128,3 (2C), 126,1, 124,2, 115,6, 113,9, 35,0.

25

Procedimiento general B para la síntesis de los heterociclos hidroxilados 14-30.



Esquema 2. Síntesis de los derivados hidroxilados. i) Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, tolueno/H₂O/EtOH (2:1,5:1), 120 °C (MW), 20 minutos.

30

El derivado de borano correspondiente (1,2 equiv.) se añadió a una disolución previamente desgasificada de la carboxamida correspondiente (1 equiv.), Na₂CO₃ (2,2 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (0,05 equiv.) en una mezcla de tolueno/H₂O/EtOH 2:1,5:1. La mezcla se burbujeó con argón durante 15 minutos y después se calentó bajo irradiación de microondas (MW) durante 20 minutos a 120 °C. El crudo se lavó con una disolución de H₂O/AcOEt 1:1 y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con una disolución 1:1 de solución saturada de NaCl/H₂O y después se secó sobre Mg₂SO₄ anhidro. Los residuos resultantes se purificaron mediante cromatografía flash en columna utilizando mezclas de disolventes como eluyentes según se indica en cada caso.

10

5-(2-Hidroxifenil)-N-feniltiofeno-2-carboxamida (14). El compuesto se preparó por reacción de 5-bromo-*N*-feniltiofeno-2-carboxamida (**1**) (1,48 mmol, 417 mg), Na₂CO₃ (3,26 mmol, 345 mg), Pd(PPh₃)₄ (0,074 mmol, 87 mg), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1,77 mmol, 372 µL) y una mezcla de tolueno (3,1 mL), H₂O (2,33 mL) y EtOH (1,57 mL) como disolvente según el procedimiento B. Purificación: Hex/AcOEt (6:4). Rendimiento: 118 mg (27%) como sólido amarillo. P.f. 251 - 253 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 3H), 7,70 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,21 (ddd, *J* = 8,7, 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,91 (ddd, *J* = 8,3, 7,3, 1,2 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,3, 153,8, 144,6, 138,9, 138,2, 129,4, 128,8, 128,7 (2C), 127,6, 124,8, 123,6, 120,3 (2C), 119,9, 119,6, 116,4. HRMS (ESI) calc. para C₁₇H₁₄NO₂S [M + H]⁺ 296,0740; encontrado 296,0733. HPLC-MS (gradiente I) (M + H)⁺ = 296, t_R = 3,38 min (99%).

N-(4-Clorofenil)-5-(2-hidroxifenil)tiofeno-2-carboxamida (15). El compuesto se preparó por reacción de 5-bromo-*N*-(4-clorofenil)tiofeno-2-carboxamida (**2**) (1,16 mmol, 368 mg), Na₂CO₃ (2,55 mmol, 270 mg), Pd(PPh₃)₄ (0,058 mmol, 68 mg), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1,4 mmol, 293 µL) y una mezcla de tolueno (2 mL), H₂O (1,5 mL) y EtOH (1 mL) como disolvente según el procedimiento B. Purificación: Hex/AcOEt (9:1). Rendimiento: 100 mg (26%) como sólido amarillo. P.f. 272 - 274 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 3H), 7,70 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,20 (ddd, *J* = 8,3, 7,3, 1,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,90 (ddd, *J* = 8,3, 7,2, 1,2 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,3, 153,8, 144,8, 137,9, 137,7, 129,4, 129,0, 128,5 (2C), 127,5, 127,1, 124,8, 121,7 (2C), 119,8, 119,6, 116,4. HRMS (ESI) calc. para C₁₇H₁₃ClNO₂S [M

+ H]⁺ 330,0350; encontrado 330,0335. HPLC-MS (gradiente III) (M + H)⁺ = 330, t_R = 5,63 min (98%).

N-(3-Clorofenil)-5-(2-hidroxifenil)tiofeno-2-carboxamida (**16**). El compuesto se preparó por reacción de 5-bromo-*N*-(3-clorofenil)tiofeno-2-carboxamida (**3**) (0,84 mmol, 265 mg), Na₂CO₃ (1,84 mmol, 195 mg), Pd(PPh₃)₄ (0,042 mmol, 49 mg), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1,00 mmol, 211 µL) y una mezcla de tolueno (2 mL), H₂O (2,5 mL) y EtOH (1 mL) como disolvente según el procedimiento B. Purificación: Hex/AcOEt (9:1). Rendimiento: 120 mg (44%) como sólido blanco. P.f. 246 - 248 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,94 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,39 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,24 – 7,13 (m, 2H), 7,01 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,91 (ddd, *J* = 7,8, 7,2, 1,2 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,5, 153,8, 145,0, 140,4, 137,5, 132,9, 130,4 (2C), 129,5, 129,2, 127,6, 124,8, 123,2, 119,8, 119,6, 118,5, 116,4. HRMS (ESI) calc. para C₁₇H₁₃ClNO₂S [M + H]⁺ 330,0350; encontrado 330,0348. HPLC-MS (gradiente III) (M + H)⁺ = 330, t_R = 5,65 min (96%).

5-(2-Hidroxifenil)-*N*-fenetiltiofeno-2-carboxamida (**17**). El compuesto se preparó por reacción de 5-bromo-*N*-fenetiltiofeno-2-carboxamida (**4**) (2,23 mmol, 692 mg), Na₂CO₃ (4,91 mmol, 520 mg), Pd(PPh₃)₄ (0,114 mmol, 131 mg), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (2,68 mmol, 561 µL) y una mezcla de tolueno (4 mL), H₂O (3 mL) y EtOH (2 mL) como disolvente según el procedimiento B. El compuesto **17** se obtuvo puro después del lavado. Rendimiento: 263 mg (45%) como sólido blanco. P.f. 200 - 202 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,53 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,13 (m, 6H), 6,97 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,87 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 3,46 (dt, *J* = 8,0, 6,1 Hz, 2H), 2,84 (dd, *J* = 8,3, 6,6 Hz, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,4, 153,7, 143,4, 139,5, 138,3, 129,1, 128,6 (2C), 128,3 (2C), 127,6, 126,1, 124,7, 120,0, 119,5, 116,3, 40,7, 35,2. HRMS (ESI): calc. para C₁₉H₁₈NO₂S [M + H]⁺ 324,1053; encontrado 324,1043. HPLC-MS (gradiente III) (M + H)⁺ = 324, t_R = 5,08 min (99%).

N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(2-hidroxifenil)tiofeno-2-carboxamida (**18**). El compuesto se preparó por reacción de *N*-(2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil)-5-bromotiofeno-2-carboxamida (**5**) (1,47 mmol, 601 mg), Na₂CO₃ (3,23 mmol, 343 mg), Pd(PPh₃)₄ (0,074 mmol, 87 mg), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1,77 mmol, 371 µL) y

una mezcla de tolueno (4 mL), H₂O (3 mL) y EtOH (2 mL) como disolvente según el procedimiento B. Purificación: CH₂Cl₂/MeOH (95:5). Rendimiento: 116 mg (20%) como sólido blanco. P.f. 185 – 187 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,37 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 5H), 7,16 (td, *J* = 7,7, 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,87 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,29 – 3,21 (m, 2H), 2,89 – 2,69 (m, 2H), 2,03 – 1,81 (m, 2H), 1,73 – 1,61 (m, 2H), 1,52 – 1,38 (m, 2H), 1,37 – 1,24 (m, 1H), 1,23 – 1,08 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,3, 153,7, 143,2, 138,5, 129,1, 128,8, 128,1 (2C), 127,6, 127,4, 126,9, 124,7, 120,0, 119,5, 116,3, 62,4, 53,2 (2C), 36,7, 36,0, 32,9, 31,8 (2C). HRMS (ESI) calc. para C₂₅H₂₉N₂O₂S [M + H]⁺ 421,1944; encontrado 421,1946. HPLC-MS (gradiente III) (M + H)⁺ = 421, t_R = 2,49 min (99%).

5-(3-Hidroxifenil)-N-feniltiofeno-2-carboxamida (19). El compuesto se preparó por reacción de 5-bromo-*N*-feniltiofeno-2-carboxamida (**1**) (1,42 mmol, 404 mg), Na₂CO₃ (2,84 mmol, 301 mg), Pd(PPh₃)₄ (0,070 mmol, 80 mg), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1,56 mmol, 344 mg) y una mezcla de tolueno (3,1 mL), H₂O (2,33 mL) y EtOH (1,57 mL) como disolvente según el procedimiento B. Purificación: Hex/AcOEt (9:1). Rendimiento: 180 mg (43%) como sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,24 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,82 – 7,67 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 2H), 7,27 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (ddd, *J* = 7,7, 1,8, 1,1 Hz, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 6,81 (ddd, *J* = 8,0, 2,4, 1,1 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,1, 158,4, 149,0, 139,2, 139,1, 134,6, 130,8, 130,7, 129,1, 124,7, 124,2, 120,8, 117,0, 116,3, 112,8.

N-(4-Clorofenil)-5-(3-hidroxifenil)tiofeno-2-carboxamida (20). El compuesto se preparó por reacción de 5-bromo-*N*-(4-clorofenil)tiofeno-2-carboxamida (**2**) (1,28 mmol, 404 mg), Na₂CO₃ (2,82 mmol, 298 mg), Pd(PPh₃)₄ (0,065 mmol, 75 mg), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1,54 mmol, 338 mg) y una mezcla de tolueno (3,1 mL), H₂O (2,33 mL) y EtOH (1,57 mL) como disolvente según el procedimiento B. Purificación: Hex/AcOEt (9:1). Rendimiento: 180 mg (43%) como sólido amarillo. P.f. descompone. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,83 – 7,73 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,8 Hz), 7,17 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,80 (ddd, *J* = 8,0, 2,4, 1,1 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159,7, 157,9, 148,8, 138,2, 137,7, 134,1, 130,4, 128,6 (2C), 127,4, 124,3, 121,8 (2C), 116,6, 115,9, 112,4. HRMS (ESI) calc. para

$C_{17}H_{13}NO_2SCI$ $[M + H]^+$ 330,0350; encontrado 330,0355. HPLC-MS (gradiente II) $(M + H)^+ = 330$, $t_R = 3,56$ min (99%).

N-(3-Clorofenil)-5-(3-hidroxifenil)tiofeno-2-carboxamida (**21**). El compuesto se preparó por reacción de 5-bromo-*N*-(3-clorofenil)tiofeno-2-carboxamida (**3**) (0,32 mmol, 101 mg), Na_2CO_3 (0,71 mmol, 75 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (0,016 mmol, 19 mg), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0,98 mmol, 85 mg) y una mezcla de tolueno (2 mL), H_2O (1,5 mL) y EtOH (1 mL) como disolvente según el procedimiento B. Purificación: Hex/AcOEt (1:1). Rendimiento: 68 mg (64%) como sólido blanco. P.f. 190 - 192 °C. 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,37 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,92 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 2H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 6,83 – 6,77 (m, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ 159,9, 157,9, 149,0, 140,2, 137,9, 134,0, 132,9, 130,6, 130,4, 130,4, 124,3, 123,4, 119,6, 118,6, 116,6, 115,9, 112,4. HRMS (ESI) calc. para $C_{17}H_{13}NO_2SCI$ $[M + H]^+$ 330,0350; encontrado 330,0347. HPLC-MS (gradiente II) $(M + H)^+ = 330$, $t_R = 3,61$ min (99%).

5-(4-Hidroxifenil)-*N*-feniltiofeno-2-carboxamida (**22**). El compuesto se preparó por reacción de 5-bromo-*N*-feniltiofeno-2-carboxamida (**1**) (2,0 mmol, 574 mg), Na_2CO_3 (4,0 mmol, 424 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (0,05 mmol, 58 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (2,2 mmol, 484 mg) y una mezcla de tolueno (4 mL), H_2O (3 mL) y EtOH (2 mL) como disolvente según el procedimiento B. Purificación: Hex/AcOEt (9:1). Rendimiento: 336 mg (57%) como sólido blanco. 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,17 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,82 – 7,67 (m, 2H), 7,64 – 7,50 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 2H), 7,17 – 7,02 (m, 1H), 6,96 – 6,75 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ 160,3, 158,6, 149,7, 139,3, 137,5, 130,7, 129,1, 127,7, 124,6, 124,1, 122,9, 120,7, 116,4.

N-(3-Clorofenil)-5-(4-hidroxifenil)tiofeno-2-carboxamida (**23**). El compuesto se preparó por reacción de 5-bromo-*N*-(3-clorofenil)tiofeno-2-carboxamida (**3**) (1,27 mmol, 400 mg), Na_2CO_3 (2,78 mmol, 295 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (0,065 mmol, 75 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1,52 mmol, 334 mg) y una mezcla de tolueno (3,1 mL), H_2O (2,33 mL) y EtOH (1,57 mL) como disolvente según el procedimiento B. Purificación: Hex/AcOEt (9:1). Rendimiento: 73 mg (18%) como sólido amarillo. P.f. descompone. 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,31 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,91

(t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,67 (ddd, $J = 8,3, 2,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,15 (ddd, $J = 8,0, 2,1, 0,9$ Hz, 1H), 6,88 – 6,81 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 159,9, 158,2, 149,8, 140,3, 136,4, 132,9, 130,7, 130,4, 127,3 (2C), 126,9, 124,0, 123,3, 122,6, 119,6, 118,5, 115,9 (2C). HRMS (ESI) calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{SCI}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 330,0350; encontrado 330,0346. HPLC-MS (gradiente II) $(\text{M} + \text{H})^+ = 330$, $t_R = 3,50$ min (99%).

2-(2-Hidroxifenil)-N-fenetiltiazol-5-carboxamida (**24**). El compuesto se preparó por reacción de 2-bromo-N-fenetiltiazol-5-carboxamida (**7**) (1,90 mmol, 593 mg), Na_2CO_3 (4,19 mmol, 444 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,097 mmol, 112 mg), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (2,29 mmol, 479 μL) y una mezcla de tolueno (2,66 mL), H_2O (2 mL) y EtOH (1,33 mL) como disolvente según el procedimiento B. Purificación: Hex/AcOEt (8:2). Rendimiento: 266 mg (43%) como sólido amarillo. P.f. 175 – 177 °C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,32 (s, 1H), 8,76 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,39 – 7,17 (m, 6H), 7,05 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,01 – 6,93 (m, 1H), 3,55 – 3,44 (m, 2H), 2,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 165,6, 160,3, 155,3, 142,1, 139,4, 134,5, 131,7, 128,7 (2C), 128,4 (2C), 127,5, 126,2, 119,6, 119,1, 116,5, 40,8, 35,1. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 325,1005; encontrado 325,1005. HPLC-MS (gradiente II) $(\text{M} + \text{H})^+ = 325$, $t_R = 3,72$ min (99%).

20 2-(3-Hidroxifenil)-N-feniltiazol-5-carboxamida (**25**). El compuesto se preparó por reacción de 2-bromo-N-feniltiazol-5-carboxamida (**6**) (2,21 mmol, 622 mg), Na_2CO_3 (2,66 mmol, 282 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,111 mmol, 128 mg), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (2,66 mmol, 584 mg) y una mezcla de tolueno (4 mL), H_2O (3 mL) y EtOH (2 mL) como disolvente según el procedimiento B. Purificación: Hex/AcOEt (7:3). Rendimiento: 309 mg (47%) como sólido marrón. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,78 – 7,63 (m, 3H), 7,46 – 7,31 (m, 5H), 7,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,99 – 6,91 (m, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 170,9, 158,5, 157,9, 144,8, 138,4, 135,4, 133,7, 130,6, 128,8 (2C), 124,1, 120,4 (2C), 118,3, 117,5, 112,8. HPLC-MS (gradiente II) $(\text{M} + \text{H})^+ = 297$, $t_R = 3,31$ min (90%).

30 5-(2-Hidroxifenil)-N-fenilfurano-2-carboxamida (**26**). El compuesto se preparó por reacción de 5-bromo-N-fenilfurano-2-carboxamida (**9**) (3,38 mmol, 900 mg), Na_2CO_3 (7,44 mmol, 789 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,17 mmol, 196 mg), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (4,06 mmol, 850 μL) y una mezcla de tolueno (4 mL), H_2O (3 mL) y EtOH (2 mL) como disolvente según el procedimiento B. Purificación: Hex/AcOEt (7:3).

Rendimiento: 780 mg (83%) como sólido blanco. P.f. 168 - 170 °C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,80 – 7,77 (m, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 3H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 7,02 – 6,92 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 156,2, 154,4, 152,7, 145,3, 138,5, 129,5, 128,6 (2C), 126,4, 123,8, 120,7 (2C), 119,2, 117,1, 116,3, 116,1, 111,3. HRMS (ESI) calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 280,0968; detectado 280,0967. HPLC-MS (gradiente II) $(\text{M} + \text{H})^+ = 280$, $t_R = 3,25$ min (95%).

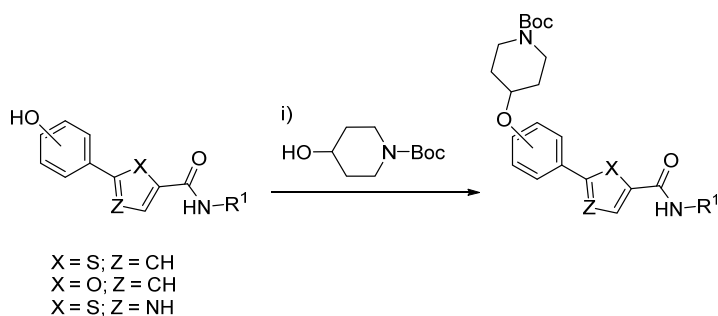
N-(4-Clorofenil)-5-(2-hidroxifenil)furan-2-carboxamida (**27**). El compuesto se preparó por reacción de 5-bromo-*N*-(4-clorofenil)furan-2-carboxamida (**10**) (3,58 mmol, 1,07 g), Na_2CO_3 (7,88 mmol, 835 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,18 mmol, 208 mg), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (4,30 mmol, 900 μL) y una mezcla de tolueno (4 mL), H_2O (3 mL) y EtOH (2 mL) como disolvente según el procedimiento B. Purificación: Hex/AcOEt (8:2). Rendimiento: 750 mg (64%) como sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,39 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 3H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 7,12 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,02 – 6,91 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 156,2, 154,4, 152,9, 145,0, 137,5, 129,6, 128,5 (2C), 127,4, 126,4, 122,1 (2C), 119,2, 117,4, 116,2, 116,1, 111,3. HPLC-MS (gradiente II) $(\text{M} + \text{H})^+ = 314$, $t_R = 3,68$ min (99%).

N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(2-hidroxifenil)furan-2-carboxamida (**28**). El compuesto se preparó por reacción de *N*-(2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil)-5-bromofuran-2-carboxamida (**12**) (3,52 mmol, 1,38 g), Na_2CO_3 (7,75 mmol, 822 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,176 mmol, 203 mg), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (4,23 mmol, 860 μL) y una mezcla de tolueno (6 mL), H_2O (4,5 mL) y EtOH (3 mL) como disolvente según el procedimiento B. Purificación: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5). Rendimiento: 1,1 g (80%) como sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,35 (s, 1H), 8,41 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,34 – 7,19 (m, 6H), 7,11 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,98 – 6,92 (m, 1H), 6,92 – 6,87 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,34 – 3,23 (m, 2H), 2,83 – 2,74 (m, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 2H), 1,73 – 1,62 (m, 2H), 1,53 – 1,42 (m, 2H), 1,36 – 1,26 (m, 1H), 1,27 – 1,16 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) 157,4, 153,9, 151,4, 145,6, 138,2, 128,9, 128,5 (2C), 127,8 (2C), 126,5, 125,8, 118,8, 116,2, 115,8, 114,9, 110,6, 62,1, 52,9 (2C), 40,1, 35,9, 32,6 (2C), 31,5. HPLC-MS (gradiente I) $(\text{M} + \text{H})^+ = 405$, $t_R = 3,74$ min (95%).

5-*(2-Hidroxifenil)-N-fenetilfuran-2-carboxamida* (**29**). El compuesto se preparó por reacción de 5-bromo-*N*-fenetilfuran-2-carboxamida (**13**) (3,22 mmol, 964 mg), Na₂CO₃ (7,08 mmol, 751 mg), Pd(PPh₃)₄ (0,16 mmol, 189 mg), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (3,86 mmol, 849 mg) y una mezcla de tolueno (4 mL), H₂O (3 mL) y EtOH (2 mL) como disolvente según el procedimiento B. Purificación: Hex/AcOEt (7:3). Rendimiento: 850 mg (86%) como sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,55 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,04 – 7,93 (m, 1H), 7,35 – 7,15 (m, 6H), 7,12 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,99 – 6,88 (m, 2H), 3,56 – 3,42 (m, 2H), 2,95 – 2,79 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,7, 154,2, 151,7, 145,8, 139,4, 129,3, 128,6 (2C), 128,4 (2C), 126,1 (2C), 119,1, 116,4, 116,1, 115,4, 110,9, 40,2, 35,4.

5-*(3-Hidroxifenil)-N-fenilfurano-2-carboxamida* (**30**). El compuesto se preparó por reacción de 5-bromo-*N*-fenilfurano-2-carboxamida (**9**) (3,76 mmol, 1 g), Na₂CO₃ (4,51 mmol, 478 mg), Pd(PPh₃)₄ (0,18 mmol, 217 mg), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (4,51 mmol, 478 mg) y una mezcla de tolueno (4 mL), H₂O (3 mL) y EtOH (2 mL) como disolvente según el procedimiento B. Purificación: Hex/AcOEt (9:1). Rendimiento: 528 mg (50%) como sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,17 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,81 – 7,72 (m, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 5H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 2H), 6,85 – 6,77 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,8, 156,1, 155,4, 146,5, 138,5, 130,5, 130,0, 128,6 (2C), 123,8, 120,6 (2C), 116,9, 115,9, 115,5, 111,2, 107,8.

Procedimiento general C para la síntesis de los derivados heterocíclicos protegidos 31-48.



Esquema 3. Síntesis de los derivados heterocíclicos protegidos. i) DIAD, PPh₃, THF, 0 °C a t.a.

A una disolución de PPh₃ (1,3 eq) en THF a 0 °C se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (1,3 eq), excepto para la síntesis de **42** que se utilizó

azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que apareció una turbidez blanca. Tras enfriar de nuevo a 0 °C, se añadió una disolución de los precursores de hidroxifenilo (1 equiv.) y la correspondiente piperidina protegida (1,3 equiv.) en THF. La mezcla se agitó durante el tiempo indicado en cada caso. Los volátiles se evaporaron a sequedad a vacío y los residuos resultantes se purificaron mediante cromatografía flash en columna utilizando como eluyentes las mezclas de disolventes indicadas en cada caso.

4-(2-(5-(*Fenilcarbamoil*)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**31**). El compuesto se obtuvo por reacción de 5-(2-hidroxifenil)-*N*-fenil-tiofeno-2-carboxamida (**14**) (3,0 mmol, 886 mg), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,6 mmol, 724 mg), DIAD (3,9 mmol, 768 µL), PPh₃ (3,9 mmol, 1,02 g) y 20 mL de THF siguiendo el procedimiento general C durante 24 horas. Purificación: Hex/AcOEt (1:1). Rendimiento: 1,0 g (70%) como sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,19 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,16 – 7,00 (m, 2H), 4,83 (dt, *J* = 7,8, 4,0 Hz, 1H), 3,71 (ddd, *J* = 13,5, 6,7, 4,0 Hz, 2H), 3,33 – 3,19 (m, 2H), 2,11 – 1,90 (m, 2H), 1,69 (dt, *J* = 8,7, 5,9 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,2, 153,8, 152,8, 143,6, 138,9, 138,8, 129,6, 128,6 (2C), 128,5, 128,2, 125,6, 123,6, 122,3, 121,1, 120,3 (2C), 114,2, 78,8, 72,9, 39,5 (2C), 30,3 (2C), 28,1 (3C).

4-(2-(5-((4-Clorofenil)carbamoil)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**32**). El compuesto se obtuvo por reacción de *N*-(4-clorofenil)-5-(2-hidroxifenil)tiofeno-2-carboxamida (**15**) (3,61 mmol, 1,19 g), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,96 mmol, 798 mg), DIAD (4,69 mmol, 925 µL), PPh₃ (4,69 mmol, 1,23 g) y 20 mL de THF siguiendo el procedimiento general C durante 24 horas. Purificación: Hex/AcOEt (1:1). Rendimiento: 296 mg (76%) como sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,89 – 7,82 (m, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 7,08 – 7,01 (m, 1H), 4,87 – 4,79 (m, 2H), 3,77 – 3,64 (m, 2H), 3,32 – 3,19 (m, 2H), 2,04 – 1,92 (m, 2H), 1,77 – 1,59 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,3, 153,8, 152,9, 143,9, 138,5, 137,8, 129,7, 128,8, 128,6 (2C), 128,2, 127,3, 125,6, 122,3, 121,8 (2C), 121,1, 114,2, 78,8, 28,1 (3C).

4-(2-(5-((3-Clorofenil)carbamoil)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

(**33**). El compuesto se obtuvo por reacción de *N*-(3-clorofenil)-5-(2-hidroxifenil)tiofeno-2-carboxamida (**16**) (0,34 mmol, 112 mg), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,44 mmol, 89 mg), DIAD (0,44 mmol, 87 μ L), PPh₃ (0,44 mmol, 115 mg) y 3 mL de THF siguiendo el procedimiento general C durante 3 días. Purificación: Hex/AcOEt (8:2).
 5 Rendimiento: 169 mg (97%) como sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,95 – 7,91 (m, 1H), 7,89 – 7,83 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 7,09 – 7,01 (m, 1H), 4,89 – 4,77 (m, 1H), 3,78 – 3,63 (m, 2H), 3,31 – 3,19 (m, 2H), 2,06 – 1,92 (m, 2H), 1,74 – 1,60 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,4, 153,8, 152,9, 144,0, 140,3, 138,3, 132,9, 130,4, 129,8, 128,9, 128,2, 125,6,
 10 123,3, 122,2, 121,1, 119,6, 118,5, 114,2, 78,8, 73,1, 38,7 (2C) 30,4 (2C), 28,1 (3C).

4-(2-(5-(*Fenetilcarbamoil*)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**34**). El compuesto se obtuvo por reacción de 5-(2-hidroxifenil)-*N*-fenetiltiofeno-2-carboxamida (**17**) (0,82 mmol, 265 mg), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,05 mmol, 211 mg), DIAD (1,05 mmol, 210 μ L), PPh₃ (1,05 mmol, 275 mg) y 7 mL de THF siguiendo el procedimiento general C durante 24 horas. El compuesto **34** se obtuvo puro después del lavado. Rendimiento: 237 mg (57%) como sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,58
 15 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,37 – 7,17 (m, 7H), 7,02 (ddd, *J* = 8,0, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 4,86 – 4,72 (m, 1H), 3,76 – 3,63 (m, 2H), 3,54 – 3,40 (m, 2H), 3,30 – 3,14 (m, 2H), 2,94 – 2,79 (m, 2H), 2,04 – 1,90 (m, 2H), 1,77 – 1,57 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,4, 153,8, 152,7, 142,4, 139,4, 139,1, 129,4, 128,7 (2C), 128,4 (2C), 128,2, 127,3, 126,1, 125,4, 122,5, 121,1, 114,2, 78,8, 72,9, 40,8, 35,3, 30,4 (2C), 28,1 (3C).

25 *4*-(2-(5-((2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)carbamoil)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**35**). El compuesto se preparó por reacción de *N*-(2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(2-hidroxifenil)tiofeno-2-carboxamida (**18**) (1,66 mmol, 700 mg), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,16 mmol, 434 mg), DIAD (2,16 mmol, 426 μ L), PPh₃ (2,16 mmol, 434 mg) y 15 mL de THF siguiendo el procedimiento general C durante 24 horas. Purificación: CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Rendimiento: 160 mg (16%) como sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,02 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,34 (ddd, *J* = 8,8, 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,06 – 7,02 (m, 1H), 6,96 – 6,92
 30 (m, 2H), 4,89 – 4,75 (m, 1H), 3,78 – 3,72 (m, 4H), 3,72 – 3,66 (m, 2H), 3,30 – 3,21 (m,

2H), 3,11 – 3,04 (m, 4H), 2,03 – 1,94 (m, 2H), 1,71 – 1,62 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159,7, 153,8, 152,8, 147,5, 143,1, 139,3, 130,9, 129,5, 128,2, 127,9, 125,6, 122,4, 121,5 (2C), 121,1, 115,2 (2C), 114,2, 78,8, 72,9, 66,1 (2C), 48,8 (2C), 39,9 (2C), 30,4 (2C), 28,1 (3C).

5

4-(3-(5-(*Fenilcarbamoil*)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**36**). El compuesto se obtuvo por reacción de 5-(3-hidroxifenil)-*N*-feniltiofeno-2-carboxamida (**19**) (1,70 mmol, 502 mg), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,2 mmol, 447 mg), DIAD (2,2 mmol, 437 µL), PPh₃ (2,2 mmol, 582 mg) y 15 mL de THF siguiendo el procedimiento general C durante 24 horas. Purificación: Hex/AcOEt (9:1). Rendimiento: 568 mg (70%) como sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,0 (s, 1H), 7,68 – 7,58 (m, 3H), 7,41 – 7,26 (m, 4H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,0, 1H), 4,54 (dt, *J* = 7,1, 3,6 Hz, 1H), 3,80 – 3,66 (m, 2H), 3,48 – 3,29 (m, 2H), 2,03 – 1,87 (m, 2H), 1,86 – 1,71 (m, 2H), 1,50 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 160,3, 158,1, 155,3, 149,8, 138,4, 138,1, 135,2, 130,7, 129,7, 129,5 (2C), 124,9, 124,2, 120,7 (2C), 119,4, 116,4, 114,5, 80,1, 72,7, 41,0 (2C), 30,9 (2C), 28,9 (3C).

4-(3-(5-((4-*Clorofenil*)carbamoil)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**37**). El compuesto se obtuvo por reacción de *N*-(4-clorofenil)-5-(3-hidroxifenil)tiofeno-2-carboxamida (**20**) (1,71 mmol, 564 mg), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,2 mmol, 447 mg), DIAD (2,2 mmol, 437 µL), PPh₃ (2,2 mmol, 582 mg) y 15 mL de THF siguiendo el procedimiento general C durante 2 días. Purificación: Hex/AcOEt (9:1). Rendimiento: 603 mg (69%) como sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,35 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,38 – 7,27 (m, 3H), 7,05 – 6,98 (m, 1H), 4,74 – 4,63 (m, 1H), 3,77 – 3,61 (m, 2H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 2,01 – 1,86 (m, 2H), 1,63 – 1,48 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159,7, 157,5, 153,9, 148,4, 138,5, 137,7, 134,4, 130,5, 130,4, 128,6 (2C), 127,4, 124,8, 121,8 (2C), 118,4, 116,2, 113,2, 78,7, 71,9, 30,7 (2C), 28,1 (3C).

30

4-(3-(5-((3-*Clorofenil*)carbamoil)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**38**). El compuesto se obtuvo por reacción de *N*-(3-clorofenil)-5-(3-hidroxifenil)tiofeno-2-carboxamida (**21**) (0,62 mmol, 206 mg), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,81 mmol, 163 mg), DIAD (0,81 mmol, 160 µL), PPh₃ (0,81 mmol, 213 mg) y 10 mL de THF siguiendo el procedimiento general C durante 24 horas. Purificación: Hex/AcOEt

35

(9:1). Rendimiento: 139 mg (44%) como sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,38 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,92 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 2H), 7,44 – 7,28 (m, 4H), 7,20 – 7,15 (m, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 4,73 – 4,62 (m, 1H), 3,75 – 3,61 (m, 2H), 3,29 – 3,15 (m, 2H), 2,02 – 1,87 (m, 2H), 1,64 – 1,47 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).
 5 ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159,8, 157,5, 153,9, 148,6, 140,2, 138,3, 134,3, 132,9, 130,6, 130,4, 124,9, 123,4, 119,6, 118,5, 118,5, 116,2, 113,2, 78,7, 71,9, 30,4 (2C), 28,1 (3C).

10 *4-(4-(5-(Fenilcarbamoil)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (39)*. El compuesto se obtuvo por reacción de 5-(4-hidroxifenil)-*N*-feniltiofen-2-carboxamida (**22**) (3,61 mmol, 1,06 g), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,96 mmol, 798 mg), DIAD (4,69 mmol, 925 μL), PPh_3 (4,69 mmol, 1,23 g) y 20 mL de THF siguiendo el procedimiento general C durante 24 horas. Purificación: Hex/AcOEt (7:3). Rendimiento: 811 mg (47%) como sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,20 (s, 1H), 8,00
 15 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,6, 7,3$ Hz, 2H), 7,15 – 7,03 (m, 3H), 4,63 (dt, $J = 8,1, 4,2$ Hz, 1H), 3,72 – 3,63 (m, 2H), 3,24 – 3,17 (m, 2H), 2,02 – 1,81 (m, 2H), 1,54 (dt, $J = 8,5, 4,1$ Hz, 2H), 1,42 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 160,0, 157,7, 154,2, 148,8, 139,0, 137,9, 130,6, 128,9 (2C), 127,5 (2C), 126,1, 123,9, 123,5, 120,6 (2C), 116,7 (2C), 79,0,
 20 72,3, 40,6 (2C), 30,6 (2C), 28,4 (3C).

4-(5-((3-Clorofenil)carbamoil)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (40). El compuesto se obtuvo por reacción de *N*-(3-clorofenil)-5-(4-hidroxifenil)tiofeno-2-carboxamida (**23**) (0,88 mmol, 290 mg), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo
 25 (1,14 mmol, 229 mg), DIAD (1,14 mmol, 226 μL), PPh_3 (1,14 mmol, 289 mg) y 5 mL de THF siguiendo el procedimiento general C durante 24 horas. Purificación: Hex/AcOEt (9:1). Rendimiento: 252 mg (56%) como sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,33 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,91 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 3H), 7,51 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 2H),
 30 4,68 – 4,55 (m, 1H), 3,74 – 3,60 (m, 2H), 3,27 – 3,12 (m, 2H), 1,99 – 1,83 (m, 2H), 1,61 – 1,47 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159,9, 157,5, 153,9, 149,0, 140,3, 137,1, 132,9, 130,7, 130,4, 127,3 (2C), 125,7, 123,3 (2C), 119,6, 118,5, 116,5 (2C), 78,8, 72,0, 30,3 (2C), 28,1 (3C).

35 *4-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato (41)*. El

compuesto se obtuvo por reacción de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1,36 mmol, 300 mg), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,77 mmol, 356 mg), DIAD (1,77 mmol, 349 μ L), PPh₃ (1,77 mmol, 465 mg) y 5 mL de THF siguiendo el procedimiento general C durante 24 horas. Purificación: Hex/AcOEt (9:1). Rendimiento: 228 mg (42%) como sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,59 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 4,69 – 4,54 (m, 1H), 3,75 – 3,54 (m, 2H), 3,26 – 3,10 (m, 2H), 1,99 – 1,81 (m, 2H), 1,60 – 1,45 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,27 (s, 12H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159,6, 153,9, 136,3 (2C), 115,1 (2C), 83,3 (2C), 78,7, 71,6, 30,3 (2C), 28,1 (3C), 24,7 (4C).

4-(2-(5-(Fenetilcarbamoil)tiazol-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**42**). El compuesto se obtuvo por reacción de 2-(2-hidroxifenil)-*N*-feniltiazol-5-carboxamida (**24**) (0,75 mmol, 242 mg), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,97 mmol, 195 mg), di-(4-clorobencil)azodicarboxilato (DCAD) (0,97 mmol, 356 mg), PPh₃ (0,97 mmol, 254 mg) y 8 mL de THF siguiendo el procedimiento general C durante 24 horas. Purificación: Hex/AcOEt (9:1). Rendimiento: 78 mg (20%) como sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (t, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,32 (dd, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,39 – 7,20 (m, 6H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 4,98 – 4,88 (m, 1H), 3,86 – 3,74 (m, 2H), 3,52 – 3,42 (m, 2H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 2,89 – 2,79 (m, 2H), 2,14 – 2,01 (m, 2H), 1,76 – 1,67 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,8, 160,3, 153,9, 142,2, 139,3, 134,9, 131,8, 128,7 (2C), 128,4 (2C), 128,1, 126,2, 121,7, 120,9, 113,9, 78,9, 73,8, 40,8, 35,1, 30,6 (2C), 28,1 (3C).

4-(3-(5-(Fenilcarbamoil)tiazol-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**43**). El compuesto se obtuvo por reacción de 2-(3-hidroxifenil)-*N*-feniltiazol-5-carboxamida (**25**) (0,84 mmol, 240 mg), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,1 mmol, 221 mg), DIAD (1,1 mmol, 217 μ L), PPh₃ (1,1 mmol, 288 mg) y 4 mL de THF siguiendo el procedimiento general C durante 4 días. Purificación: Hex/AcOEt (1:1). Rendimiento: 76 mg (19%) como sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,47 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 2H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,21 – 7,10 (m, 2H), 4,78 – 4,67 (m, 2H), 3,74 – 3,60 (m, 2H), 3,29 – 3,14 (m, 2H), 1,99 – 1,85 (m, 2H), 1,67 – 1,51 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170,5, 158,4, 157,5, 153,9, 144,7, 138,3, 135,8, 133,9, 130,8, 128,8 (2C), 124,2, 120,5 (2C), 119,3, 118,8, 113,4, 78,7, 72,1, 30,3 (2C), 28,1 (3C).

4-(2-(5-(*Fenilcarbamoil*)furan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**44**). El compuesto se obtuvo por reacción de 5-(2-hidroxifenil)-*N*-fenilfurano-2-carboxamida (**26**) (2,73 mmol, 760 mg), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,54 mmol, 710 mg), DIAD (3,54 mmol, 696 μ L), PPh₃ (3,54 mmol, 930 mg) y 10 mL de THF siguiendo el procedimiento general C durante 24 horas. Purificación: Hex/AcOEt (9:1). Rendimiento: 740 mg (59%) como sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,15 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 2H), 7,44 – 7,32 (m, 4H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 3H), 4,73 – 4,72 (m, 1H), 3,79 – 3,64 (m, 2H), 3,27 – 3,14 (m, 2H), 2,07 – 1,93 (m, 2H), 1,75 – 1,58 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153,8, 153,5, 151,9, 145,6, 138,4, 129,8, 128,6 (2C), 127,1, 123,8, 120,7 (3C), 118,6, 117,0, 113,8, 111,9, 78,8, 72,7, 30,5 (2C), 28,1 (3C).

4-(2-(5-((4-*Clorofenil*)carbamoil)furan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**45**). El compuesto se obtuvo por reacción de *N*-(4-clorofenil)-5-(2-hidroxifenil)furan-2-carboxamida (**27**) (2,23 mmol, 700 mg), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,90 mmol, 584 mg), DIAD (2,90 mmol, 570 μ L), PPh₃ (2,90 mmol, 761 mg) y 16 mL de THF siguiendo el procedimiento general C durante 2 días. Purificación: Hex/AcOEt (7:3). Rendimiento: 40 mg (4%) como sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,84 – 7,78 (m, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 3H), 7,37 – 7,33 (m, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 3,77 – 3,62 (m, 2H), 3,27 – 3,11 (m, 2H), 2,07 – 1,96 (m, 2H), 1,74 – 1,55 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156,1, 153,8, 153,5, 152,1, 145,3, 137,4, 129,8, 128,5 (2C), 127,5, 127,1, 122,1 (2C), 120,7, 118,6, 117,3, 113,8, 111,9, 78,8, 72,8, 39,5 (2C), 30,5 (2C), 28,1 (3C).

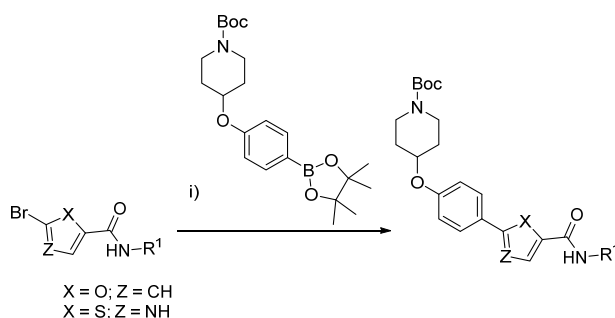
4-(2-(5-((2-(1-*Bencil*piperidin-4-il)etil)carbamoil)furan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**46**). El compuesto se obtuvo por reacción de *N*-(2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(2-hidroxifenil)furan-2-carboxamida (**28**) (1,73 mmol, 617 mg), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,25 mmol, 400 mg), DIAD (2,25 mmol, 440 μ L), PPh₃ (2,25 mmol, 520 mg) y 16 mL de THF siguiendo el procedimiento general C durante 2 días. Purificación: CH₂Cl₂/MeOH (95:5). Rendimiento: 250 mg (28%) como sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,47 – 8,40 (m, 1H), 8,11 – 8,06 (m, 1H), 7,35 – 7,19 (m, 7H), 7,12 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,09 – 7,01 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,83 – 4,71 (m, 1H), 3,76 – 3,64 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,29 – 3,17 (m, 4H), 2,85 – 2,71 (m, 2H), 2,05 – 1,87 (m, 4H), 1,72 – 1,57 (m, 4H), 1,52 – 1,31 (m, 11H), 1,24 – 1,15

(m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) 157,5, 153,8, 153,3, 150,9, 146,2, 129,4, 128,8, 128,1 (5C), 126,8, 120,6, 118,8, 115,3, 113,8, 111,5, 78,8, 72,7, 62,5, 53,2 (2C), 40,2 (2C), 36,2, 32,9, 31,8 (2C), 30,5 (2C), 28,1 (3C).

- 5 **4-(2-(5-(Fenetilcarbamoil)furan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (47).** El compuesto se obtuvo por reacción de 5-(2-hidroxifenil)-*N*-fenetilfurano-2-carboxamida (**29**) (2,83 mmol, 850 mg), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,68 mmol, 740 mg), DIAD (3,68 mmol, 726 μL), PPh_3 (3,68 mmol, 743 mg) y 10 mL de THF siguiendo el procedimiento general C durante 4 días. Purificación: Hex/AcOEt (6:4).
- 10 Rendimiento: 791 mg (59%) como aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,38 – 7,16 (m, 7H), 7,14 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,83 – 4,68 (m, 1H), 3,77 – 3,63 (m, 2H), 3,56 – 3,42 (m, 2H), 3,27 – 3,13 (m, 2H), 2,92 – 2,77 (m, 2H), 2,09 – 1,92 (m, 2H), 1,69 – 1,55 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 157,6, 153,8,
- 15 153,4, 151,0, 146,1, 139,4, 129,5, 128,6 (2C), 128,4 (2C), 126,7, 126,1, 120,6, 118,8, 115,4, 113,8, 111,6, 78,8, 72,7, 40,2, 35,3, 30,5 (2C), 28,1 (3C).

- 4-(3-(5-(Fenilcarbamoil)furan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (48).** El compuesto se obtuvo por reacción de 5-(3-hidroxifenil)-*N*-fenilfurano-2-carboxamida (**30**) (1,79 mmol, 500 mg), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,33 mmol, 469 mg), DIAD (2,33 mmol, 459 μL), PPh_3 (2,33 mmol, 611 mg) y 8 mL de THF siguiendo el procedimiento general C durante 5 días. Purificación: Hex/AcOEt/ CH_2Cl_2 (5:2:3). Rendimiento: 192 mg (23%) como sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,20 (s, 1H), 7,81 – 7,71 (m, 2H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,45 – 7,33 (m, 4H), 7,21 (d, $J = 3,6$
- 25 Hz, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 4,73 – 4,59 (m, 1H), 3,78 – 3,61 (m, 2H), 3,26 – 3,09 (m, 2H), 2,03 – 1,84 (m, 2H), 1,65 – 1,47 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 157,4, 156,0, 154,9, 153,9, 146,7, 138,4, 130,7, 130,2, 128,6 (2C), 123,9, 120,7 (2C), 117,2, 117,0, 115,7, 112,4, 108,3, 78,7, 72,0, 30,4 (2C), 28,1 (3C).

- 30 **Procedimiento general D para la síntesis de los derivados heterocíclicos protegidos 49-54.**



Esquema 4. Síntesis de los derivados heterocíclicos protegidos. i) $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3 , tolueno/ H_2O / $EtOH$ (2:1,5:1), 120 °C (MW), 20 minutos.

- 5 Para la síntesis de un tiofeno y de todos los precursores protegidos *para*-sustituidos de tiazol y furano se empleó un procedimiento alternativo. El compuesto 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato (**41**) (1 equiv.) se añadió a una disolución previamente desgasificada de la carboxamida correspondiente (1 equiv.), Na_2CO_3 (2,2 equiv.) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,05 equiv.) en una mezcla de
- 10 tolueno/ H_2O / $EtOH$ 2:1,5:1. La mezcla se burbujeó con argón durante 15 minutos y después se calentó bajo irradiación de microondas (MW) durante 20 minutos a 120 °C. El crudo se lavó con una disolución H_2O / $AcOEt$ 1:1 y se extrajo con $AcOEt$. La fase orgánica se lavó con una disolución 1:1 de solución saturada de $NaCl/H_2O$ y después se secó sobre Mg_2SO_4 anhidro. Los residuos resultantes se purificaron mediante
- 15 cromatografía flash en columna utilizando mezclas de disolventes como eluyentes según se indica en cada caso.

4-(4-(5-((2-Bencilpiperidin-4-il)etil)carbamoil)tiofeno-2-il)fenoxi)piperidin-1 carboxilato de *terc-butilo* (**49**). El compuesto se obtuvo por reacción de *N*-(2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil)-5-bromotiofeno-2-carboxamida (**5**) (0,74 mmol, 300 mg), Na_2CO_3 (1,64 mmol, 163 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (0,037 mmol, 43 mg), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato (**41**) (0,74 mmol, 300 mg) y una mezcla de tolueno (4 mL), H_2O (3 mL) y $EtOH$ (2 mL) como disolvente según el procedimiento D. El compuesto **49** se obtuvo puro después del lavado. Rendimiento: 438 mg (98%) como

25 sólido amarillo. 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,47 – 8,36 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 5H), 7,06 – 7,01 (m, 2H), 4,66 – 4,56 (m, 1H), 3,74 – 3,59 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,30 – 3,15 (m, 4H), 2,81 – 2,72 (m, 2H), 1,94 – 1,82 (m, 4H), 1,69 – 1,61 (m, 2H), 1,58 – 1,51 (m, 2H), 1,49 – 1,42 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,18 – 1,09 (m, 4H). ^{13}C RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ 160,8, 157,2,

30 153,9, 147,2, 138,7, 138,1, 128,7 (2C), 128,1 (3C), 127,1, 126,7 (2C), 126,0, 123,0,

116,4 (2C), 78,7, 71,9, 62,5, 53,3 (2C), 40,3 (2C), 36,8, 36,0, 31,9 (2C), 30,3, 28,1 (3C), 21,9 (2C).

4-(4-(5-(Fenilcarbamoil)tiazol-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (**50**). El compuesto se obtuvo por reacción de 2-bromo-*N*-feniltiazol-5-carboxamida (**6**) (0,28 mmol, 79 mg), Na₂CO₃ (0,57 mmol, 60 mg), Pd(PPh₃)₄ (0,014 mmol, 17 mg), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (**41**) (0,28 mmol, 114 mg) y una mezcla de tolueno (2 mL), H₂O (1,5 mL) y EtOH (1 mL) como disolvente según el procedimiento D. El compuesto **50** se obtuvo puro después del lavado. Rendimiento: 57 mg (42%) como sólido marrón. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,41 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,99 – 7,93 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,18 – 7,10 (m, 3H), 4,75 – 4,65 (m, 1H), 3,74 – 3,63 (m, 2H), 3,26 – 3,15 (m, 2H), 2,01 – 1,89 (m, 2H), 1,60 – 1,51 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170,7, 159,4, 158,5, 153,9, 144,7, 138,4, 134,5, 128,7 (2C), 128,3 (2C), 125,4, 124,0, 120,4 (2C), 116,3 (2C), 78,7, 72,2, 40,1 (2C), 30,2 (2C), 28,0 (3C).

4-(4-(5-((2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)carbamoil)tiazol-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (**51**). El compuesto se obtuvo por reacción de *N*-(2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil)-2-bromotiazol-5-carboxamida (**8**) (0,80 mmol, 327 mg), Na₂CO₃ (1,6 mmol, 170 mg), Pd(PPh₃)₄ (0,041 mmol, 47 mg), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato (**41**) (0,80 mmol, 323 mg) y una mezcla de tolueno (2,67 mL), H₂O (2 mL) y EtOH (1,33 mL) como disolvente según el procedimiento D. Purificación: CH₂Cl₂/MeOH (95:5). Rendimiento: 205 mg (43%) como sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 5H), 7,12 – 7,07 (m, 2H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 3,74 – 3,63 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,28 – 3,11 (m, 4H), 2,90 – 2,79 (m, 2H), 2,10 – 1,88 (m, 4H), 1,76 – 1,65 (m, 2H), 1,58 – 1,51 (m, 2H), 1,49 – 1,44 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,36 – 1,28 (m, 1H), 1,26 – 1,12 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169,9, 159,7, 159,3, 154,0, 143,6, 134,6, 129,2, 128,3 (2C), 128,2 (4C), 125,5, 116,4 (2C), 78,8, 72,2, 52,9 (2C), 36,9, 35,7, 30,3 (2C), 28,1 (3C).

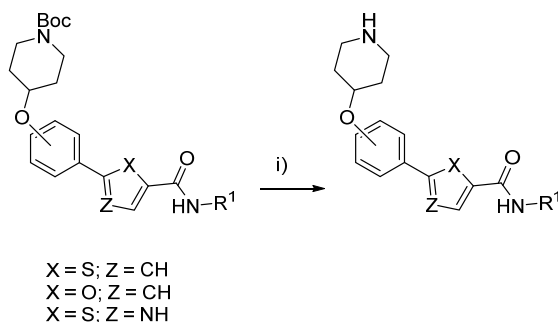
4-(4-(5-(Fenilcarbamoil)furan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (**52**). El compuesto se obtuvo por reacción de 5-bromo-*N*-fenilfurano-2-carboxamida (**9**) (1,65 mmol, 440 mg), Na₂CO₃ (3,30 mmol, 350 mg), Pd(PPh₃)₄ (0,083 mmol, 97 mg), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato (**41**) (1,65

mmol, 665 mg) y una mezcla de tolueno (4 mL), H₂O (3 mL) y EtOH (2 mL) como disolvente según el procedimiento D. Purificación: Hex/AcOEt (7:3). Rendimiento: 580 mg (76%) como sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,11 (s, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 2H), 7,79 – 7,72 (m, 2H), 7,42 – 7,31 (m, 3H), 7,15 – 7,06 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,71 – 4,61 (m, 1H), 3,74 – 3,62 (m, 2H), 3,28 – 3,12 (m, 2H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,61 – 1,47 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,4, 156,1, 155,5, 153,9, 145,9, 138,5, 128,6 (2C), 126,3, 123,8, 122,2, 120,6 (2C), 117,1, 116,1 (2C), 106,3, 78,7, 71,9, 40,2 (2C), 30,3 (2C), 28,1 (3C).

4-(4-(5-((3-Clorofenil)carbamoil)furan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (**53**). El compuesto se obtuvo por reacción de 5-bromo-*N*-(3-clorofenil)furan-2-carboxamida (**11**) (0,74 mmol, 223 mg), Na₂CO₃ (1,64 mmol, 173 mg), Pd(PPh₃)₄ (0,037 mmol, 43 mg), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato (**41**) (0,74 mmol, 300 mg) y una mezcla de tolueno (4 mL), H₂O (3 mL) y EtOH (2 mL) como disolvente según el procedimiento D. Purificación: Hex/AcOEt (9:1). Rendimiento: 240 mg (65%) como sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,25 (s, 1H), 7,93 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,91 – 7,86 (m, 2H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,71 – 4,59 (m, 1H), 3,73 – 3,62 (m, 2H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 1,97 – 1,88 (m, 2H), 1,62 – 1,48 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158,0, 156,7, 156,2, 154,4, 146,0, 140,5, 133,4, 130,8, 126,8 (2C), 123,9, 122,6, 120,4, 119,3, 118,2, 116,6 (2C), 106,9, 79,2, 72,4, 30,8 (2C), 28,5 (3C).

4-(5-((2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)carbamoil)furan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (**54**). El compuesto se obtuvo por reacción de *N*-(2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil)-5-bromofuran-2-carboxamida (**12**) (0,74 mmol, 290 mg), Na₂CO₃ (1,64 mmol, 173 mg), Pd(PPh₃)₄ (0,037 mmol, 43 mg), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato (**41**) (0,74 mmol, 300 mg) y una mezcla de tolueno (4 mL), H₂O (3 mL) y EtOH (2 mL) como disolvente según el procedimiento D. Purificación: CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Rendimiento: 57 mg (13%) como sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,85 – 7,78 (m, 2H), 7,31 – 7,28 (m, 5H), 7,11 – 7,08 (m, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,69 – 4,58 (m, 1H), 3,72 – 3,70 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,31 – 3,17 (m, 4H), 2,83 – 2,77 (m, 4H), 1,98 – 1,86 (m, 4H), 1,75 – 1,58 (m, 4H), 1,41 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,6, 157,2, 154,5, 153,9, 146,6, 128,9, 128,2 (4C), 125,9 (3C), 122,4, 116,1 (2C), 115,3, 105,8, 78,8, 71,9, 61,9, 53,2 (2C), 48,6 (2C), 36,1 (2C), 28,1 (3C), 24,7.

Procedimiento general E para la síntesis de los derivados heterocíclicos desprotegidos 55-77.



Esquema 5. Síntesis de los derivados desprotegidos. i) TFA, CH₂Cl₂, t.a., 3 horas.

Tras obtener los productos protegidos, la desprotección se llevó a cabo agitándolos en una disolución de CH₂Cl₂/TFA 3:2 o CH₂Cl₂/TFA 4:1 a temperatura ambiente durante 3 horas, excepto para **69** (4 días), **70** (3 días), **74** (24 h) y **75** (4 días). Una vez completada la desprotección, el disolvente se evaporó a vacío y el producto disuelto en CH₂Cl₂ se basificó con NaHCO₃ para dar lugar al producto final en su forma neutra. Los volátiles se evaporaron a sequedad a vacío y los residuos resultantes se purificaron mediante cromatografía en columna flash utilizando mezclas de disolventes como eluyentes, tal como se indica en cada caso.

N-Fenil-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (55). El compuesto se preparó por reacción de 4-(2-(5-(fenilcarbamoil)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**31**) (0,5 mmol, 302 mg) y una disolución de CH₂Cl₂ (5 mL) y TFA (3,4 mL) siguiendo el procedimiento general E. Purificación: CH₂Cl₂/ MeOH (9:1). Rendimiento: 90 mg (35%) como sólido blanco. P.f. 122 - 124 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,28 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 4,91 (dt, *J* = 7,9, 4,0 Hz, 1H), 3,37 – 3,25 (m, 2H), 3,23 – 3,05 (m, 2H), 2,31 – 2,15 (m, 2H), 2,04 – 1,90 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,5, 152,8, 143,7, 139,5, 139,2 (2C), 130,1, 129,0 (2C), 128,9, 128,7, 126,1, 124,0, 121,8, 120,6 (2C), 114,5, 70,7, 41,3 (2C), 27,7 (2C). HRMS (ESI) calc. para C₂₂H₂₂N₂O₂S [M + H]⁺ 379,1475; encontrado 379,1473. HPLC-MS (gradiente II) (M + H)⁺ = 379, t_R = 2,86 min (99%).

N-(4-Clorofenil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (56). El compuesto se

obtuvo por reacción de 4-(2-(5-((4-clorofenil)carbamoil)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**32**) (0,46 mmol, 102 mg) y una disolución de CH₂Cl₂ (5 mL) y TFA (3,3 mL) siguiendo el procedimiento general E. El compuesto **56** se obtuvo puro tras una extracción con medio acuoso ácido. Rendimiento: 30 mg (16%) como sólido blanco. P.f. 143 - 145 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,29 (s, 1H) 7,93 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,78 – 7,75 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,31 (ddd, *J* = 8,6, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,69 – 4,62 (m, 1H), 3,02 – 2,93 (m, 2H), 2,62 – 2,53 (m, 2H), 2,01 – 1,96 (m, 2H), 1,66 – 1,57 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,6, 152,9, 143,5, 138,7 (2C), 129,4 (2C), 128,4 (2C), 128,0, 126,9, 125,3, 122,5, 122,0 (2C), 120,8, 114,3, 74,7, 43,6 (2C), 32,2 (2C). HRMS (ESI) calc. para C₂₂H₂₂ClN₂O₂S [M + H]⁺ 413,1085; encontrado 413,1077. HPLC-MS (gradiente II) (M + H)⁺ = 413, t_R = 2,69 min (99%).

N-(3-Clorofenil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**57**). El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(2-(5-((3-clorofenil)carbamoil)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**33**) (0,33 mmol, 169 mg) y una disolución de CH₂Cl₂ (3 mL) y TFA (2 mL) siguiendo el procedimiento general E. Purificación: CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Rendimiento: 53 mg (39%) como sólido blanco. P.f. 195 - 197 °C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,96 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 2H), 7,38 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (ddd, *J* = 8,7, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,15 (ddd, *J* = 8,0, 2,1, 0,9 Hz, 1H), 7,05 – 7,01 (m, 1H), 4,72 – 4,66 (m, 1H), 3,05 – 3,00 (m, 2H), 2,67 – 2,59 (m, 2H), 2,05 – 1,97 (m, 2H), 1,69 – 1,61 (m, 2H). ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,5, 152,9, 144,2, 140,4, 138,3, 132,9, 130,3, 129,6, 128,9, 128,1, 125,4, 123,2, 122,3, 120,9, 119,6, 118,5, 114,3, 74,4, 43,4 (2C), 31,9 (2C). HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calc. para C₂₂H₂₂ClN₂O₂S 413,1085; encontrado 413,1083. HPLC-MS (gradiente II) (M + H)⁺ = 413, t_R = 2,72 (99%).

N-Fenetil-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**58**). El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(2-(5-(fenilcarbamoil)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**34**) (0,47 mmol, 237 mg) y una disolución de CH₂Cl₂ (5 mL) y TFA (3,3 mL) siguiendo el procedimiento general E. Purificación: CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Rendimiento: 30,5 mg (16%) como sólido amarillo. P.f. descompone. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,33 – 7,18 (m, 7H), 7,02 – 6,97 (m, 1H), 4,66 – 4,56 (m, 1H), 3,46 (q, *J* = 6,9, 6,4 Hz, 2H), 3,02 – 2,94 (m, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,62 –

2,53 (m, 2H), 2,00 – 1,94 (m, 2H), 1,65 – 1,54 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 161,5, 152,9, 142,7, 139,5, 139,0, 129,3, 128,7 (2C), 128,4 (2C), 127,9, 127,1, 126,1, 125,2, 122,6, 120,8, 114,3, 74,6, 43,7 (2C), 40,8, 35,3, 32,3 (2C). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 407,1788; encontrado 407,1782. HPLC-MS (gradiente II) (M + H) $^+$ = 407, t_R = 2,62 (99%).

N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**59**). El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(2-(5-((2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil)carbamoil)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**35**) (0,25 mmol, 150 mg) y una disolución de CH_2Cl_2 (3 mL) y TFA (2 mL) siguiendo el procedimiento general E. Purificación: AcOEt/MeOH (8:2). Rendimiento: 30 mg (24%) como sólido amarillo. P.f. 118 - 120 °C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 5H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 7,02 – 6,97 (m, 1H), 4,67 – 4,58 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,28 – 3,23 (m, 2H), 3,01 – 2,95 (m, 2H), 2,81 – 2,74 (m, 2H), 2,58 (ddt, 2H), 2,01 – 1,94 (m, 2H), 1,92 – 1,86 (m, 2H), 1,70 – 1,64 (m, 2H), 1,64 – 1,55 (m, 2H), 1,46 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,35 – 1,26 (m, 1H), 1,20 – 1,12 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 161,3, 152,9, 142,6, 139,2, 138,7, 129,2, 128,7 (2C), 128,1 (2C), 128,0, 127,0, 126,7, 125,2, 122,6, 120,8, 114,3, 74,5, 62,5, 53,3 (2C), 43,6 (2C), 36,7, 36,0, 32,9, 32,2 (2C), 31,9 (2C). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 504,2679; encontrado 504,2680. HPLC-MS (gradiente II) (M + H) $^+$ = 504, t_R = 1,84 min (99%).

N-Fenil-5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**60**). El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(3-(5-(fenilcarbamoil)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**36**) (1 mmol, 478 mg) y una disolución de CH_2Cl_2 (8 mL) y TFA (2 mL) siguiendo el procedimiento general E. Purificación: CH_2Cl_2 /MeOH (9:1). Rendimiento: 121 mg (32%) como sólido blanco. P.f. 151 – 153 °C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,05 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 2H), 7,65 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 3H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,21 – 7,05 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 8,8, 4,7 Hz, 1H), 3,08 – 2,90 (m, 2H), 2,73 – 2,56 (m, 2H), 1,96 (dd, J = 12,9, 4,0 Hz, 2H), 1,53 (qd, J = 9,2, 4,7 Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 160,0, 157,9, 148,5, 139,2, 139,0, 134,8, 130,9, 130,5, 129,0 (2C), 125,1, 124,1, 120,7 (2C), 118,6, 116,4, 113,4, 73,2, 43,5 (2C), 31,9 (2C). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 379,1475; encontrado 379,1475. HPLC-MS (gradiente II) (M + H) $^+$ = 379, t_R = 2,91 min (99%).

N-(4-Clorofenil)-5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**61**). El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(3-(5-((4-clorofenil)carbamoil)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**37**) (1 mmol, 508 mg) y una disolución de CH₂Cl₂ (8 mL) y TFA (2 mL) siguiendo el procedimiento general E. Purificación: CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Rendimiento: 137 mg (34%) como sólido blanco. P.f. 169 - 171 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,35 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,02 – 6,94 (m, 1H), 4,64 – 4,37 (m, 1H), 3,02 – 2,88 (m, 2H), 2,67 – 2,54 (m, 2H), 2,02 – 1,86 (m, 2H), 1,58 – 1,38 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159,7, 157,7, 148,5, 138,4, 137,7, 134,3, 130,5, 130,4, 128,6 (2C), 127,4, 124,8, 121,8 (2C), 118,1, 116,1, 113,0, 73,5, 43,7 (2C), 32,3 (2C). HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calc. para C₂₂H₂₂ClN₂O₂S 413,1085; encontrado 413,1088. HPLC-MS (gradiente II) (M + H)⁺ = 413, *t_R* = 2,90 min (99%).

N-(3-Clorofenil)-5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**62**). El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(3-(5-((3-clorofenil)carbamoil)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**38**) (0,27 mmol, 139 mg) y una disolución de CH₂Cl₂ (3 mL) y TFA (2 mL) siguiendo el procedimiento general E. Purificación: CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Rendimiento: 17 mg (16%) como sólido amarillo. P.f. 150 - 152 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,40 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,92 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 2H), 7,43 – 7,25 (m, 4H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 7,03 – 6,95 (m, 1H), 4,62 – 4,45 (m, 1H), 3,04 – 2,91 (m, 2H), 2,69 – 2,57 (m, 2H), 2,02 – 1,90 (m, 2H), 1,58 – 1,41 (m, 2H), 1,27 – 1,10 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159,9, 157,6, 148,7, 140,2, 138,3, 134,3, 133,0, 130,6, 130,5, 130,4, 124,8, 123,4, 119,7, 118,6, 118,2, 116,1, 113,1, 73,3, 43,5 (2C), 31,9 (2C). HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calc. para C₂₂H₂₂ClN₂O₂S 413,1085; encontrado 413,1080. HPLC-MS (gradiente II) (M + H)⁺ = 413, *t_R* = 2,75 (99%).

N-Fenil-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**63**). El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(5-(fenilcarbamoil)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**39**) (0,20 mmol, 96 mg) y una disolución de CH₂Cl₂ (3,2 mL) y TFA (0,8 mL) siguiendo el procedimiento general E. Purificación: CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Rendimiento: 29 mg (38%) como sólido blanco. P.f. 192 - 194 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,22 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,79 – 7,68 (m, 2H), 7,68 – 7,57 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,15 – 7,07 (m, 1H), 7,07 – 6,94 (m, 2H), 4,69

– 4,38 (m, 1H), 2,98 (dd, $J = 12,6, 4,8$ Hz, 2H), 2,65 (ddd, $J = 12,8, 9,9, 2,9$ Hz, 2H), 2,04 – 1,86 (m, 2H), 1,51 – 1,38 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 160,1, 157,9, 148,9, 139,1, 137,9, 130,7, 129,0 (2C), 127,6 (2C), 125,9, 124,0, 123,5, 120,6 (2C), 116,7, 73,3, 43,6 (2C), 31,9 (2C). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 379,1475; encontrado 379,1469. HPLC-MS (gradiente II) $(\text{M} + \text{H})^+ = 379$, $t_R = 2,82$ min (99%).

N-(3-Clorofenil)-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**64**). El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(5-((3-clorofenil)carbamoil)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**40**) (0,42 mmol, 213 mg) y una disolución de CH_2Cl_2 (4 mL) y TFA (1 mL) siguiendo el procedimiento general E. Purificación: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1). Rendimiento: 38 mg (22%) como sólido blanco. P.f. 224 - 226 °C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,37 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,92 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 3H), 7,50 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 4,58 – 4,40 (m, 1H), 3,05 – 2,91 (m, 2H), 2,71 – 2,58 (m, 2H), 2,09 – 1,87 (m, 2H), 1,61 – 1,40 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO) δ 159,9, 157,6, 149,1, 140,3, 137,0, 132,9, 130,8, 130,4, 127,3 (2C), 125,5, 123,3, 123,2, 119,6, 118,5, 116,4 (2C), 72,9, 43,2 (2C), 31,5 (2C). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ 413,1085; encontrado 413,1083. HPLC-MS (gradiente I) $(\text{M} + \text{H})^+ = 413$, $t_R = 4,46$ (99%).

N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**65**). El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(5-((2-bencilpiperidin-4-il)etil)carbamoil)tiofen-2-il)fenoxi)piperidin-1 carboxilato de *terc*-butilo (**49**) (0,69 mmol, 420 mg) y una disolución de CH_2Cl_2 (8 mL) y TFA (2 mL) siguiendo el procedimiento general E. Purificación: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1). Rendimiento: 10 mg (3%) como sólido naranja. P.f. descompone. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 5H), 7,09 – 7,02 (m, 2H), 4,69 – 4,61 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,26 – 3,24 (m, 2H), 3,21 – 3,15 (m, 2H), 3,03 – 2,94 (m, 2H), 2,80 – 2,75 (m, 2H), 2,11 – 2,04 (m, 2H), 1,93 – 1,86 (m, 2H), 1,82 – 1,73 (m, 2H), 1,68 – 1,64 (m, 2H), 1,45 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,20 – 1,13 (m, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 160,8, 156,9, 147,1, 138,2, 128,8, 128,7 (2C), 128,1 (2C), 127,1, 126,8 (2C), 126,2 (2C), 123,1, 116,4 (2C), 69,9, 62,5, 53,2 (2C), 41,1 (2C), 36,7, 35,9, 31,8 (2C), 28,9, 28,1 (2C). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 504,2679; encontrado 504,2653. HPLC-MS (gradiente II) $(\text{M} + \text{H})^+ = 504$, $t_R = 2,95$ min (97%).

N-Fenil-2-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (66). El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(4-(5-(fenilcarbamoil)tiazol-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**50**) (0,10 mmol, 50 mg) y una disolución de CH₂Cl₂ (4 mL) y TFA (1 mL) siguiendo el procedimiento general E. El compuesto **66** se obtuvo puro después del lavado.

5 Rendimiento: 38 mg (97%) como sólido amarillo. P.f. 159 - 161 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,98 – 7,89 (m, 2H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 7,17 – 7,05 (m, 3H), 4,62 – 4,45 (m, 1H), 3,07 – 2,88 (m, 2H), 2,65 – 2,52 (m, 2H), 2,01 – 1,88 (m, 2H), 1,56 – 1,41 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170,8, 159,6, 158,6, 144,8, 138,5, 134,5, 128,8 (2C), 128,3 (2C), 125,1, 124,0, 120,4 (2C),

10 116,2 (2C), 73,8, 43,6 (2C), 32,2 (2C). HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calc. para C₂₁H₂₂N₃O₂S 380,1427; encontrado 380,1429. HPLC-MS (gradiente II) (M + H)⁺ = 380, t_R = 2,49 (96%).

N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-2-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (67). El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(5-((2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil)carbamoil)tiazol-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**51**) (0,32 mmol, 195 mg) y una disolución de CH₂Cl₂ (4 mL) y TFA (1 mL) siguiendo el procedimiento general E. El compuesto **67** se obtuvo puro después del lavado. Rendimiento: 91 mg (56%) como sólido amarillo. P.f. 162 - 164 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 – 7,83 (m, 2H), 7,35 – 7,18 (m, 5H), 7,11 – 7,02 (m, 2H), 4,60 –

20 4,44 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,27 – 3,22 (m, 2H), 3,04 – 2,90 (m, 2H), 2,84 – 2,70 (m, 2H), 2,68 – 2,54 (m, 2H), 1,99 – 1,83 (m, 4H), 1,72 – 1,61 (m, 2H), 1,53 – 1,41 (m, 4H), 1,36 – 1,25 (m, 1H), 1,22 – 1,09 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169,8, 159,6, 159,4, 143,5, 138,7, 134,5, 128,7 (2C), 128,1 (2C), 128,1 (2C), 126,7, 125,2, 116,2 (2C), 73,4, 62,5, 53,2 (2C), 43,4 (2C), 36,9, 35,9, 32,9 (2C), 31,8 (2C). HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺

25 calc. para C₂₉H₃₇N₄O₂S 505,2632; encontrado 505,2654. HPLC-MS (gradiente II) (M + H)⁺ = 505, t_R = 2,01 (98%).

N-Fenil-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (68). El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(4-(5-(fenilcarbamoil)furan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**52**) (1,25 mmol, 580 mg) y una disolución de CH₂Cl₂ (4 mL) y TFA (1 mL) siguiendo el procedimiento general E. El compuesto **68** se obtuvo puro después del lavado. Rendimiento: 246 mg (50%) como sólido amarillo. P.f. 169 - 171 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,12 (s, 1H), 7,96 – 7,84 (m, 2H), 7,81 – 7,71 (m, 2H), 7,42 – 7,32 (m, 3H), 7,15 – 7,04 (m, 3H), 7,01 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,63 – 4,49 (m, 1H), 3,12 –

35 2,96 (m, 2H), 2,77 – 2,62 (m, 2H), 2,07 – 1,90 (m, 2H), 1,68 – 1,47 (m, 2H). ¹³C RMN

(75 MHz, DMSO- d_6) δ 157,5, 156,1, 155,5, 145,9, 138,5, 128,6 (2C), 126,2 (2C), 123,8, 122,1, 120,6 (2C), 117,1, 116,0 (2C), 106,2, 72,5, 42,9 (2C), 31,1 (2C). HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calc. for $C_{22}H_{23}N_2O_3$ 363,1703; detectado 363,1703. HPLC-MS (gradiente II) $(M + H)^+ = 363$, $t_R = 2,61$ (96%).

5

N-(3-Clorofenil)-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**69**). El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(5-((3-clorofenil)carbamoil)furan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**53**) (0,47 mmol, 240 mg) y una disolución de CH_2Cl_2 (4 mL) y TFA (1 mL) siguiendo el procedimiento general E durante 4 días. Purificación: $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1). Rendimiento: 20 mg (12%) como sólido amarillo. P.f. 127,5 – 129,5 °C. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,26 (s, 1H), 7,95 – 7,93 (m, 1H), 7,90 – 7,86 (m, 2H), 7,74 – 7,71 (m, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,19 – 7,15 (m, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,61 – 4,53 (m, 1H), 3,09 – 2,99 (m, 2H), 2,80 – 2,68 (m, 2H), 2,04 – 1,94 (m, 2H), 1,63 – 1,53 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 157,5, 156,2, 155,8, 145,5, 140,1, 132,9, 130,4, 126,3 (2C), 123,4, 122,0, 119,9, 118,8, 117,7, 116,1 (2C), 106,3, 72,1, 42,7 (2C), 30,7 (2C). HRMS (ESI): calc. para $C_{22}H_{22}ClN_2O_3$ $[M + H]^+$ 397,1313; encontrado 397,1312. HPLC-MS (gradiente II) $(M + H)^+ = 397$, $t_R = 4,09$ (99%).

N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**70**). El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(5-((2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil)carbamoil)furan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**54**) (0,085 mmol, 50 mg) y una disolución de CH_2Cl_2 (2,25 mL) y TFA (0,75 mL) siguiendo el procedimiento general E durante 3 días. Purificación: $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1). Rendimiento: 10 mg (24%) como sólido naranja. P.f. descompone. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 – 8,37 (m, 1H), 7,83 – 7,81 (m, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 4H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,09 – 7,06 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,69 – 4,60 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,26 – 3,21 (m, 2H), 3,20 – 3,14 (m, 2H), 3,00 – 2,91 (m, 2H), 2,80 – 2,74 (m, 2H), 2,08 – 2,01 (m, 2H), 1,93 – 1,86 (m, 2H), 1,75 – 1,65 (m, 4H), 1,48 – 1,44 (m, 2H), 1,20 – 1,14 (m, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 157,6, 156,9, 154,4, 146,6, 138,6, 128,7 (2C), 128,1 (2C), 126,8, 126,0 (2C), 122,6, 116,1 (2C), 115,3, 105,9, 70,3, 62,5, 53,2 (2C), 41,4 (2C), 36,1, 32,9, 31,8 (2C), 29,1 (2C) 22,1. HRMS (ESI): calc. para $C_{30}H_{38}N_3O_3$ $[M + H]^+$ 488,2908; encontrado 488,2921. HPLC-MS (gradiente II) $(M + H)^+ = 488$, $t_R = 2,88$ (97%).

N-Fenetil-2-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (**71**). El compuesto se obtuvo

por reacción de 4-(2-(5-(fenetilcarbamoil)tiazol-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**42**) (0,052 mmol, 26 mg) y una disolución de CH₂Cl₂ (4 mL) y TFA (1 mL) siguiendo el procedimiento general E. El compuesto **71** se obtuvo puro después del trabajo. Rendimiento: 16,5 mg (77%) como sólido blanco. P.f. 157 - 159 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,77 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (ddd, *J* = 8,7, 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 3H), 7,29 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 1H), 4,78 (dt, *J* = 9,3, 4,9 Hz, 1H), 3,53 – 3,44 (m, 2H), 3,08 – 3,00 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,70 – 2,60 (m, 2H), 2,07 – 2,01 (m, 2H), 1,74 – 1,61 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,0, 160,4, 154,1, 142,0, 139,3, 134,9, 131,7, 128,7 (2C), 128,4 (2C), 127,9, 126,2, 121,8, 120,7, 114,0, 75,2, 43,7 (2C), 40,8, 35,1, 32,2 (2C). HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calc. para C₂₃H₂₆N₃O₂S 408,1740; encontrado 408,1741. HPLC-MS (gradiente II) (M + H)⁺ = 408, *t*_R = 2,54 (99%).

N-Fenil-2-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (**72**). El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(3-(5-(fenilcarbamoil)tiazol-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**43**) (0,14 mmol, 70 mg) y una disolución de CH₂Cl₂ (3 mL) y TFA (0,75 mL) siguiendo el procedimiento general E. Purificación: CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Rendimiento: 6 mg (11%) como sólido amarillo. P.f. 235 - 237 °C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,76 – 7,72 (m, 2H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 7,47 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 1H), 4,82 – 4,72 (m, 1H), 3,24 – 3,17 (m, 2H), 3,08 – 2,99 (m, 2H), 2,15 – 2,06 (m, 2H), 1,86 – 1,77 (m, 2H). ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170,3, 158,4, 157,2, 144,9, 138,4, 135,9, 134,0, 130,9, 128,9 (2C), 124,2, 120,4 (2C), 118,5, 113,8, 70,0, 40,2 (2C), 27,9 (2C). HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calc. for C₂₁H₂₂N₃O₂S 380,1427; detectado 380,1423. HPLC-MS (gradiente II) (M + H)⁺ = 380, *t*_R = 2,64 (99%).

N-(4-Clorofenil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**73**). El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(2-(5-((4-clorofenil)carbamoil)furan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**45**) (1,1 mmol, 537 mg) y una disolución de CH₂Cl₂ (20 mL) y TFA (5 mL) siguiendo el procedimiento general E. Purificación: CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Rendimiento: 145 mg (34%) como sólido blanco. P.f. 124,5 – 126,5 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,16 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,86 – 7,76 (m, 2H), 7,47 – 7,40 (m, 3H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,13 – 7,04 (m, 2H), 4,76 – 4,62 (m, 1H), 3,11 – 2,93 (m, 2H), 2,83 – 2,64 (m, 2H), 2,14 – 1,97 (m, 2H), 1,75 – 1,57 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156,2, 153,6, 152,3, 145,3, 137,5, 129,8,

128,6 (2C), 127,5, 127,0, 122,2 (2C), 120,6, 118,5, 117,3, 113,9, 111,8, 73,1, 43,0 (2C), 31,1 (2C). HRMS (ESI): calc. para $C_{22}H_{22}ClN_2O_3$ $[M + H]^+$ 397,1313; encontrado 397,1312. HPLC-MS (gradiente II) $(M + H)^+ = 397$, $t_R = 2,78$ (99%).

- 5 *N-Fenil-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (74)*. El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(2-(5-(fenilcarbamoil)furan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**44**) (1,3 mmol, 600 mg) y una disolución de CH_2Cl_2 (8 mL) y TFA (2 mL) siguiendo el procedimiento general E durante 24 h. Purificación: $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1). Rendimiento: 70 mg (16%) como sólido naranja. P.f. 147,5 – 149,5 °C. 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$)
- 10 δ 10,23 – 10,16 (m, 1H), 8,20 – 8,14 (m, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 3H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,90 – 4,75 (m, 1H), 3,22 – 3,16 (m, 2H), 3,05 – 2,92 (m, 2H), 2,25 – 2,12 (m, 2H), 1,94 – 1,78 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ 156,6, 153,7, 152,4, 146,2, 138,9, 130,3, 129,1 (2C), 127,7, 124,3, 121,4, 121,2 (2C), 119,1, 117,4, 114,4, 112,2, 71,4,
- 15 41,9 (2C), 28,9 (2C). HRMS (ESI): calc. para $C_{22}H_{23}N_2O_3$ $[M + H]^+$ 363,1703; encontrado 363,1703. HPLC-MS (gradiente II) $(M + H)^+ = 363$, $t_R = 2,61$ (99%).

- N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (75)*. El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(2-(5-((2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil)carbamoil)furan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**46**) (0,33 mmol, 195 mg) y una disolución de CH_2Cl_2 (4 mL) y TFA (1 mL) siguiendo el procedimiento general E durante 4 días. Purificación: $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1). Rendimiento: 30 mg (18%) como sólido amarillo. P.f. 123,6 – 125,6 °C. 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,48 – 8,41 (m, 1H), 8,11 – 8,06 (m, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 5H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 3,4$
- 20 Hz, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,73 – 4,66 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 3,10 – 3,01 (m, 2H), 2,83 – 2,73 (m, 4H), 2,11 – 2,02 (m, 2H), 1,92 – 1,85 (m, 2H), 1,74 – 1,60 (m, 4H), 1,52 – 1,43 (m, 2H), 1,25 – 1,08 (m, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ 157,5, 153,3, 151,1, 146,2, 138,7, 129,5 (2C), 128,7, 128,1 (2C), 126,8, 120,6, 118,8, 115,2, 113,8 (2C), 111,42, 72,5, 62,5, 53,2 (2C), 42,7 (2C), 36,2
- 25 (2C), 32,9, 31,9 (2C), 30,5 (2C). HRMS (ESI): calc. para $C_{30}H_{38}N_3O_3$ $[M + H]^+$ 488,2908; encontrado 505,3215 (sal de NH_4^+). HPLC-MS (gradiente II) $(M + H)^+ = 488$, $t_R = 2,04$ (98%).

- N-Fenetil-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (76)*. El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(2-(5-(fenetilcarbamoil)furan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-
- 35

butilo (**47**) (1,51 mmol, 743 mg) y una disolución de CH₂Cl₂ (8 mL) y TFA (2 mL) siguiendo el procedimiento general E. Purificación: CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Rendimiento: 124 mg (21%) como sólido amarillo. P.f. 200 – 204 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,39 – 7,19 (m, 7H), 7,17 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,08 (ddd, *J* = 8,1, 7,2, 1,1 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,89 – 4,70 (m, 1H), 3,57 – 3,42 (m, 2H), 3,19 – 3,09 (m, 2H), 3,00 – 2,81 (m, 4H), 2,22 – 2,05 (m, 2H), 1,91 – 1,74 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,6, 153,1, 151,0, 146,2, 139,4, 129,5, 128,6 (2C), 128,4 (2C), 126,8, 126,1, 120,8, 118,8, 115,3, 113,8, 111,4, 71,2, 41,7 (2C), 35,3, 28,9 (2C). HRMS (ESI): calc. for C₂₄H₂₇N₂O₃ [M + H]⁺ 391,2016; detectado 391,2012. HPLC-MS (gradiente II) (M + H)⁺ = 391, t_R = 2,64 (99%).

N-Fenil-5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**77**). El compuesto se obtuvo por reacción de 4-(3-(5-(fenilcarbamoil)furan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**48**) (0,39 mmol, 180 mg) y una disolución de CH₂Cl₂ (4 mL) y TFA (1 mL) siguiendo el procedimiento general E. El compuesto **77** se obtuvo puro después del lavado. Rendimiento: 107 mg (76%) como sólido blanco. P.f. 169 - 171 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,20 (s, 1H), 7,82 – 7,70 (m, 2H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 7,44 – 7,33 (m, 4H), 7,20 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 1H), 7,04 – 6,97 (m, 1H), 4,62 – 4,45 (m, 1H), 3,08 – 2,91 (m, 2H), 2,75 – 2,58 (m, 2H), 2,05 – 1,88 (m, 2H), 1,60 – 1,43 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,5, 156,0, 155,0, 146,7, 138,4, 130,7, 130,1, 128,6 (2C), 123,9, 120,7 (2C), 117,0, 116,9, 115,6, 112,3, 108,3, 72,9, 43,3 (2C), 31,6 (2C). HRMS (ESI): calc. for C₂₂H₂₃N₂O₃ [M + H]⁺ 363,1703; detectado 363,1705. HPLC-MS (gradiente II) (M + H)⁺ = 363, t_R = 2,64 (99%).

25 **Ejemplo 2. Actividad antibacteriana en cepas de referencia de *A. baumannii* y *E. coli***

Cepas bacterianas y condiciones de crecimiento

Se han utilizado dos cepas bacterianas gramnegativas de referencia: *A. baumannii* ATCC 17978 y *E. coli* ATCC 25922. Las cepas fueron descongeladas de una colección conservada a -80°C y crecidas en placa de agar sangre de oveja (Columbia Agar 5% Sheep Blood, ThermoFisher, España) a 37 °C en agitación durante 24 horas.

Ensayos por microdilución

Se evaluó la CMI, es decir, la mínima concentración de compuesto necesaria para inhibir el crecimiento bacteriano. Para ello se realizaron ensayos por microdilución para las tres cepas de estudio en duplicado. Este ensayo se llevó a cabo en microplacas de 96 pocillos de fondo U (Microdur, España).

- 5 El procedimiento realizado es el siguiente: en primer lugar, se añadieron 100 µL del compuesto de estudio, partiendo de una concentración inicial de 64 o 128 mg/L, a los pocillos de la primera columna. Posteriormente, se añadieron 50 µL de medio de cultivo Luria Bertani (LB) al resto de pocillos, excepto a los que fueron utilizados como control de esterilidad y control de crecimiento. Tras este paso, se realizaron diluciones seriadas.
- 10 Después, se inoculó cada pocillo con 50 µL de un cultivo bacteriano con una concentración de 1×10^6 unidades formadoras de colonias (UFC)/mL, el cual proviene de una suspensión 0,5 McFarland (McF). En el pocillo de control de esterilidad se añadieron 100 µL de medio solamente, para asegurar que este no está contaminado. En el pocillo de control de crecimiento se añadió cultivo bacteriano, sin fármaco, para
- 15 comprobar que nuestra cepa crece correctamente.

Resultados

Compuesto	<i>A.baumannii</i> ATCC 17978 CMI (µg/mL)	<i>E.coli</i> ATCC 25922 CMI (µg/mL)
55	32	64
56	4	8
57	>128	8
58	32	64
59	64	64
60	16	16
61	16	16
62	64	32
63	>64	>64
64	64	32
65	>64	>64

66	>64	>64
67	>64	>64
68	64	>64
69	16	32
70	>64	>64
71	32/>64	32/>64
72	>64	>64
73	8	16
74	32	32/64
75	>64	>64
76	64	>64
77	>64	>64

Tabla 1

Ejemplo 3. Actividad antibacteriana en cepas clínicas de *A. baumannii* y *E. coli* resistentes a colistina

5 Cepas bacterianas y condiciones de crecimiento

Se han utilizado siete cepas clínicas de *A. baumannii* resistentes a colistina y diez cepas clínicas de *E. coli* resistentes a colistina. Las cepas fueron descongeladas de una colección conservada a -80 °C y crecidas en placa de agar sangre de oveja a 37 °C en agitación durante 24 horas.

10 Ensayos por microdilución

Se evaluó la CMI de 11 derivados de tiofenos. Para ello se realizaron ensayos por microdilución para las 17 cepas de estudio en duplicado. Este ensayo se llevó a cabo en microplacas de 96 pocillos de fondo U.

El procedimiento realizado es el siguiente: en primer lugar, se añadieron 100 µL del compuesto de estudio, partiendo de una concentración inicial de 64 o 128 mg/L, a los pocillos de la primera columna. Posteriormente, se añadieron 50 µL de medio de cultivo

LB al resto de pocillos, excepto a los que fueron utilizados como control de esterilidad y control de crecimiento. Tras este paso, se realizaron diluciones seriadas.

Después, se inoculó cada pocillo con 50 µL de un cultivo bacteriano con una concentración de 1×10^6 UFC/mL, el cual proviene de una suspensión 0,5 McF. En el pocillo de control de esterilidad se añadieron 100 µL de medio solamente, para asegurar que este no está contaminado. En el pocillo de control de crecimiento se añadió cultivo bacteriano, sin fármaco, para comprobar que nuestra cepa crece correctamente.

Resultados

10

CMI (mg/L)								
Patógeno	Cepa	Colistina	55	60	58	56	62	15
A. baumannii	RC-64	32	64	16	64	8	32	16
	Ab11	256	64	32	>64	16	16	4
	Ab20	64	64	32	>64	16	32	16
	Ab21	128	16	32	16	4	64	>64
	Ab22	128	16	8	32	4	32	16
	Ab99	64	64	32	>64	8	64	64
	Ab113	256	64	32	>64	16	32	20
	CMI ₅₀	128	64	32	>64	16	32	16
E. coli	CRA5	8	64	32	64	4	32	32
	CRA7	8	64	>64	64	8	64	>64
	CRA8	8	64	>64	64	16	64	>64
	CRA17	8	64	64	64	8	32	25
	CRA20	8	64	>64	64	16	64	>64
	CRA32	8	64	64	64	4	16	32
	CRA57	4	64	32	64	4	16	32
	MCR1 ⁺	4	>64	>64	64	16	>64	32
	R6 MCR1	8	ND	ND	>64	16	16	16
	CMI ₅₀	8	64	>64	64	8	32	32

Tabla 2

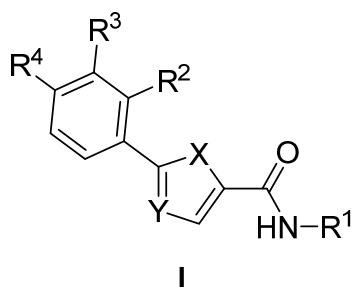
CMI (mg/L)							
Patógeno	Cepa	Colistina	64	59	74	73	69

A. baumannii	RC-64	32	>64	>64	64	32	>64
	Ab11	256	8	>64	64	32	>64
	Ab20	64	>64	>64	64	32	>64
	Ab21	128	>64	>64	64	16	>64
	Ab22	128	>64	>64	64	8	32
	Ab99	64	>64	>64	64	16	64
	Ab113	256	>64	>64	64	16	64
	CMI ₅₀	128	>64	>64	64	16	>64
E. coli	CRA5	8	>64	>64	>64	16	64
	CRA7	8	>64	>64	64	32	>64
	CRA8	8	>64	>64	64	64	>64
	CRA17	8	>64	>64	64	16	64
	CRA20	8	>64	>64	>64	>64	10
	CRA32	8	64	>64	64	16	64
	CRA57	4	64	>64	>64	8	8
	MCR1 ⁺	4	>64	>64	>64	>64	>64
	R6 MCR1	8	>64	>64	64	>64	32
	CMI ₅₀	8	>64	>64	64	64	64

Tabla 2 (continuación)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X representa S o O;

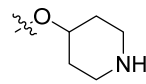
Y representa CH o N;

- 10 R¹ representa fenilo o C₁-C₄ alquilo, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por un grupo halógeno;

Cy¹ representa un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en su estructura seleccionados de N y O, que se une al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible y que está opcionalmente

- 15 sustituido por un grupo bencilo; y

cada R², R³ y R⁴ independientemente representan H o un grupo con la condición de que uno de cada R², R³ y R⁴ es distinto de H y los otros dos grupos son H,
para su uso para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad causada por una
20 bacteria.



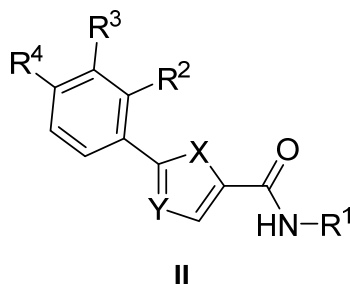
2. El compuesto de fórmula I para el uso según la reivindicación 1, para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad causada por una bacteria gramnegativa.
- 25 3. El compuesto de fórmula I para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde la bacteria es *A. baumannii* y *E. coli*.
4. El compuesto de fórmula I para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo halógeno.

30

5. El compuesto de fórmula I para el uso según la reivindicación 4, donde el halógeno es Cl.
6. El compuesto de fórmula I para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R¹ representa C₁-C₄ alquilo sustituido por un grupo fenilo.
7. El compuesto de fórmula I para el uso según la reivindicación 1, donde:
R¹ representa C₁-C₄ alquilo sustituido por un grupo Cy¹; y
Cy¹ representa un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene 1 N en su estructura, que se une al resto de la molécula por un átomo de C disponible y que está opcionalmente sustituido por un grupo bencilo.
8. El compuesto de fórmula I para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde:
X representa S; y
Y representa CH.
9. El compuesto de fórmula I para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde:
X representa O; y
Y representa CH.
10. El compuesto de fórmula I para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde:
X representa S; y
Y representa N.
11. El compuesto de fórmula I para el uso según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula I se selecciona de:
N-Fenil-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**55**);
N-(4-Clorofenil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**56**);
N-(3-Clorofenil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**57**);
N-Fenetil-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**58**);
N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**59**);

N-Fenil-5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**60**);
N-(4-Clorofenil)-5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**61**);
N-(3-Clorofenil)-5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**62**);
N-Fenil-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**63**);
5 *N*-(3-Clorofenil)-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida (**64**);
N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida
(**65**);
N-Fenil-2-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (**66**);
N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-2-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida
10 (**67**);
N-Fenil-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**68**);
N-(3-Clorofenil)-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**69**);
N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida
(**70**);
15 *N*-Fenetil-2-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (**71**);
N-Fenil-2-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (**72**);
N-(4-Clorofenil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**73**);
N-Fenil-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**74**);
N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida
20 (**75**);
N-Fenetil-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**76**); y
N-Fenil-5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**77**).

12. Un compuesto de fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X representa S o O;

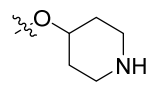
Y representa CH o N;

30 R¹ representa fenilo o C₁-C₄ alquilo, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por un grupo halógeno, preferiblemente donde el grupo halógeno es Cl, y

donde C₁-C₄ alquilo está sustituido por un grupo fenilo o un grupo Cy¹;

Cy¹ representa un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en su estructura seleccionados de N y O, que se une al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible y que está opcionalmente sustituido por un grupo bencilo, preferiblemente Cy¹ representa un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene 1 N en su estructura, que se une al resto de la molécula por un átomo de C disponible y que está opcionalmente sustituido por un grupo bencilo, y más preferiblemente Cy¹ representa N-bencilpiperidina; y

cada R², R³ y R⁴ independientemente representan H o un grupo



con la condición de que uno de cada R², R³ y R⁴ es distinto de H y los otros dos grupos son H, y

con la condición de que cuando X es S, Y no es CH.

13. El compuesto de fórmula **II** según la reivindicación 12, seleccionado de:

N-Fenil-2-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (**66**);

N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-2-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (**67**);

N-Fenil-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**68**);

N-(3-Clorofenil)-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**69**);

N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**70**);

N-Fenetil-2-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (**71**);

N-Fenil-2-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)tiazol-5-carboxamida (**72**);

N-(4-Clorofenil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**73**);

N-Fenil-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**74**);

N-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**75**);

N-Fenetil-5-(2-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**76**); y

N-Fenil-5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)furan-2-carboxamida (**77**).

14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula **II** según cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. El compuesto de fórmula II según cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.



- ②1 N.º solicitud: 202330628
②2 Fecha de presentación de la solicitud: 24.07.2023
③2 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤1 Int. cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤6 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	CANTURRI, A. et al. "Anthelmintic Drugs for Repurposing against Gram-Negative Bacilli Infections". Current Medicinal Chemistry, 14/07/2022, Vol. 30, Páginas 59-71. Recuperado de Internet <URL: https://doi.org/10.2174/0929867329666220714092916 >. Ver página 1448; página 1450, párrafos 1 y 2.	1-15
A	Supplier FCH (Chemical Library). RN: 1836841-08-7. Hidrocloruro del éster de ácido benzoico 3-[[[5-(2-clorofenil)-2-furanil]carbonil]amino]-4-piperidinil-. Disponible el 27 Diciembre 2015. Base de datos: REGISTRY [en línea] [recuperado el 24.04.2024]. Recuperado de STN Internacional, Columbus, Ohio (EE.UU.).	1-15
Categoría de los documentos citados X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud		
El presente informe ha sido realizado ☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:		
Fecha de realización del informe 24.05.2024	Examinador N. Martín Laso	Página 1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D409/10 (2006.01)
C07D407/10 (2006.01)
C07D403/10 (2006.01)
C07D417/10 (2006.01)
C07D413/10 (2006.01)
A61P31/04 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXT-DB, NPL, XPESP, CAS