



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 536**

51 Int. Cl.:
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04736524 .2**
96 Fecha de presentación : **10.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1641803**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.04.2006**

54 Título: **Derivados de tienopirimidina como inhibidores de los canales de potasio.**

30 Prioridad: **11.06.2003 US 477518 P**
11.06.2003 GB 0315950

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.08.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.08.2009

73 Titular/es: **Xention Limited**
Iconix Park London Road, Pampisford
Cambridge, Cambridgeshire CB22 3EG, GB

72 Inventor/es: **Ford, John;**
Palmer, Nicholas, John;
Atherall, John Frederick;
Madge, David John;
Sherborne, Brad;
Bushfield, Mark y
Stevens, Edward Benedict

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 324 536 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tienopirimidina como inhibidores de los canales de potasio.

5 La presente invención se refiere a compuestos de tienopirimidina que son inhibidores de canales de potasio. Se proporcionan también composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y su uso en el tratamiento de la arritmia.

10 Los canales de iones son proteínas que expanden la bicapa de lípidos de la membrana celular y proporcionan una trayectoria acuosa a través de la cual pueden pasar iones específicos como Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^- (Herbert, 1998). Los canales de potasio representan el subgrupo mayor y más diverso de canales de iones y desempeñan una función crucial en la regulación del potencial de membrana y el control de la excitabilidad celular (Armstrong & Bille, 1998). Los canales de potasio han sido divididos en categorías en forma de familias de genes basadas en su secuencia de aminoácidos y sus propiedades biofísicas (para la nomenclatura véase Gutman *et al.*, 2003).

15 Los compuestos que modulan los canales de potasio tienen múltiples aplicaciones terapéuticas en diversos sectores de enfermedades que incluyen el cardiovascular, neuronal, auditivo, renal, metabólico y de proliferación celular (Shieh *et al.*, 2000; Ford *et al.*, 2002). Más específicamente, los canales de potasio como $\text{Kv}4.3$, $\text{Kir}2.1$, hERG , KCNQ1/minK , y $\text{Kv}1.5$ están involucrados en la fase de repolarización del potencial de acción en los miocitos cardíacos. Estos subtipos de Canales de potasio han estado asociados con enfermedades y trastornos cardiovasculares que incluyen el síndrome QT largo, hipertrofia, fibrilación ventricular y fibrilación auricular y que pueden provocar fallo cardíaco y mortalidad (Marban, 2002).

25 La subunidad de canales de potasio humana regulada por voltaje rectificador retrasado, $\text{Kv}1.5$, es expresada exclusivamente en miocitos auriculares y se cree que ofrece oportunidades terapéuticas para el tratamiento de la fibrilación auricular por diversas razones diferentes (véase el estudio de Brendel and Peukert; 2002): (i) Hay una evidencia de que el $\text{Kv} 1.5$ subyace en la corriente fisiológica rectificadora, retrasada y ultrarrápida cardíaca ($\text{Kv}_{(\text{ur})}$) en seres humanos, debido a las propiedades biofísicas y farmacológicas similares (Wang *et al.*, 1993; and Fedida *et al.*, 1993). Esto ha sido soportado con oligonucleótidos antisentido respecto a $\text{Kv} 1.5$ que se ha mostrado que reducen la amplitud de $\text{Kv}_{(\text{ur})}$ en miocitos auriculares humanos (Feng *et al.*, 1997). (ii) Los registros electrofisiológicos han demostrado que el $\text{Kv}_{(\text{ur})}$ es expresado selectivamente en miocitos auriculares y, por lo tanto, evita la inducción de la arritmia ventricular potencialmente mortal interfiriendo con la repolarización ventricular (Amos *et al.*, 1996; Li *et al.*, 1996; and Nattel, 2002). (iii) La inhibición de $\text{Kv}_{(\text{ur})}$ en miocitos auriculares humanos de tipo fibrilación auricular prolongó la acción de la duración potencial en comparación con miocitos auriculares humanos sanos normales (Courtemanche *et al.*, 1999). (iv) La prolongación de la duración potencial de acción mediante la inhibición selectiva de $\text{Kv} 1.5$ podría presentar intervenciones farmacológicas más seguras para la protección contra arritmias re-entrantes auriculares como la fibrilación auricular y las palpitaciones auriculares en comparación con los antiarrítmicos tradicionales de clase III, prolongando el período refractario auricular al mismo tiempo que deja inalterado el carácter refractario ventricular (Nattel *et al.*, 1999, Knobloch *et al.*, 2002; and Wirth *et al.*, 2003). Los antiarrítmicos de clase III han sido ampliamente descritos como un método preferido para tratar las arritmias cardíacas (Colatsky *et al.*, 1990).

Los bloqueadores de canales de potasio antiarrítmicos de clase III tradicionales y nuevos se ha descrito que tienen un mecanismo de acción que modula directamente $\text{Kv} 1.5$ o $\text{Kv}_{(\text{ur})}$. Los antiarrítmicos conocidos de clase III ambasilida (Feng *et al.*, 1997), quinidina (Wang *et al.*, 1995), clofilium (Malayev *et al.*, 1995) y bertosamilo (Godreau *et al.*, 2002) han sido descritos todos como bloqueadores de canales de potasio de $\text{Kv}_{(\text{ur})}$ en miocitos auriculares humanos. El nuevo derivado de benzopirano, NIP-142, bloquea los canales $\text{Kv} 1.5$, prolonga el período refractario auricular y termina con la fibrilación y palpitaciones auriculares en modelos caninos *in vivo* (Matsuda *et al.*, 2001) y el S9947 inhibió $\text{Kv} 1.5$ establemente expresado en oocitos *Xenopus* y células de ovarios de hámster chino (CHO) y $\text{Kv}_{(\text{ur})}$ en miocitos cardíacos nativos de rata y humanos (Bachmann *et al.*, 2001). Por otra parte, han sido descritos otros moduladores de canales de potasio nuevos que dirigen a diana $\text{Kv} 1.5$ o $\text{Kv}_{(\text{ur})}$ para el tratamiento de arritmias cardíacas, los cuales incluyen bifenilos (Peukert *et al* 2003), amidas de ácidos tiofeno-carboxílicos (documento WO 0248131) derivados de bisarilo (documentos WO 02441327, WO 0246162), derivados de carbonamida (documentos WO 0100573, WO 0125189), amidas de ácido antranílico (documentos WO 2002100825, WO 02088073, WO 02087568), dihidropirimidinas (WO 0140231), derivados de cicloalquilo (WO 03063797), derivados de indano (documentos WO 0146155 WO 9804521), derivados de tetralina-benzocicloheptano (documento WO 9937607), derivados de tiazolidona y metatiazanona (documento WO 9962891), derivados de benzamidas (documento WO 0025774), derivados de isoquinolina (documento WO 0224655), derivados de piridazinona (documentos WO 9818475 WO 9818476), derivados de cromano (documento (WO 9804542), derivados de benzopirano (documentos WO 0121610, WO 03000675, WO 0121609, WO 0125224, y WO 02064581), derivados de benzoxazina (documento WO 0012492) y el compuesto nuevo A1998 purificado a partir de material oceánico (Xu & Xu, 2000).

La tienopirimidinas se ha descrito que son útiles como agentes antiinflamatorios, antifúngicos, anti-osteoporosis y antimicrobianos, entre otros. Aunque han sido descritos también como agentes cardiovasculares (que actúan a través de la modulación del grupo de fosfodiesterasa de enzimas a través de la modulación del sistema de intercambio de sodio/protón), las tienopirimidinas no han sido previamente descritas como agente útiles para modular canales de iones.

Las tieno[2,3-d]-pirimidinas sustituidas en la posición 4 con un resto bencilamina o fenetilamina opcionalmente sustituido en la posición 5 con un resto metilo pueden servir como agentes antiinflamatorios o anti-osteoporosis (Kata-tada *et al.*, 1999). Estos compuestos se conocía que modulaban la actividad de diversos tipos de células que incluyen leucocitos, que proceden de células precursoras hematopoyéticas en la médula ósea. La actividad aumentada de los leucocitos puede conducir a diversas enfermedades inflamatorias, por lo tanto, los compuestos citotóxicos para los leucocitos podrían funcionar como agentes antiinflamatorios. Estos compuestos se cree que suprimen la actividad celular uniéndose a integrinas en la superficie de los leucocitos y evitando los acontecimientos señalizadores celulares en dirección descendente. Las tieno[2,3-d]pirimidinas sustituidas en la posición 4 con grupos heteroariltioles, aril-tioles, arimetil-tioles, heteroarilaminas, bencilamina, hidroxilo y cloro pueden ser también agentes antiinflamatorios útiles (Stewart *et al.*, 2001). Esta serie de compuesto se mostró que inhibía la expresión inducida de moléculas de adhesión celular en la superficie luminal del endotelio vascular evitando así la adhesión de leucocitos en el sitio de inflamación.

Las tieno[2,3-d]pirimidinas con una hidracina sustituida en la posición 4 y un grupo fenilo en la posición 5 (Hozien *et al.* 1996), tetrahidrobenzo[b]tieno[2,3-d]pirimidinas (Ismail *et al.*, 1995), tieno[2,3-d]pirimidinas que tienen un grupo hidrógeno, cloro, hidrazino, heterocíclico, amino, metilo, etilo o fenilo en la posición 2, un sustituyente alquilamino, alquilarilamino, amino, dialquilamino o hidrazino en la posición 4, un grupo hidrógeno o metilo en la posición 5, un grupo hidrógeno, metilo, acetamido o fenilo en la posición 6 o un tetrametileno en la posición 5,6 (documento GB 7549025) y la serie principal de 5-fenil- y 5,6-tetrametilenotieno[2,3-d]pirimidinas con un grupo metilo o fenilo en la posición 2 y alquilamino o arilamino en la posición 4 (Kono *et al.*, 1989) se ha mostrado que tienen actividad antimicrobiana. La tetrahidrobenzotieno[2,3-d]pirimidina con el resto 2-oxo-3-pirrolidinometileno-hidrazino en la posición 4 mostraron alguna actividad herbicida contra la abuta (Ram *et al.*, 1981). Se ha descrito también que la 4-clorotetrahidrobenzotieno[2,3-d]pirimidina es herbicida, las tetrahidrobenzotieno-[2,3-d]pirimidinas con un sustituyente tiol, hidrazino, 2-fluoroanilino, 3-fluoroanilino o 4-dietilanilino en la posición 4 son bactericidas contra *Streptococcus fecales* y la tetrahidrobenzotieno[2,3-d]pirimidinas con un sustituyente 2,4-diclorobencilamino o 2-fluoroanilino en la posición 4 son fungicidas contra *Pythium* (Ram, 1979). Las tieno[2,3-d]pirimidinas con un grupo hidrógeno, hidroxilo, tiol, halógeno o ciano en la posición 2, grupos alquilamino, arilalquilamino o hidroxialquilo en la posición 4, un hidrógeno, alquilo o halógeno en la posición 5 y/o 6 o alquilenos en la posición 5,6 han sido descritas como agentes represores de garrapatas (documento AU 521790).

Por otra parte, las tetrahidrobenzo[b]tieno[2,3-d]pirimidinas exhibían actividad antitumoral (Shehata *et al.*, 1996) y la mitad de la actividad analgésica de la aspirina (Moneer *et al.*, 1994), una serie de tieno[2,3-d]pirimidinas con 4-alquilamino o arilamino, 5-H o 5-metilo, 6-metilo o 5,6-tetrametileno se mostró que tenían una capacidad potencial como anticitoquinas (Jordis *et al.*, 1986), una serie de 5,6-dimetil-tieno[2,3-d]pirimidinas y 5,6-tetrametilenotieno[2,3-d]pirimidinas, ambas sustituidas en la posición 2 con arilaminas o aminas heterocíclicas y en la posición 4 con arilaminas, mostraban propiedades inhibidores de la agregación plaquetaria en sangre (documento DD 226893), pirano- y tiopirano-[3,4-d]tieno[5,4-d]pirimidinas sustituidas en la posición 4 con grupos amino, butilamino, anilino, ciclohexilamino, bencilamino, fenetilamino y 2-hidroxietilamino se ha descrito que exhiben una actividad anticonvulsiva (Noravyan *et al.*, 1977) y la 4-[(benzo-2,1,3-tiadiazolil-4)amino]-5,6,7,8-tetrahidrobenzotieno-(2,3-d)pirimidina se ha descrito que posee actividad antihelmíntica en equinocosis alveolar larval (documento RU 2116309).

La tieno[2,3-d]pirimidinas con un grupo amino sustituido en la posición 4, una sustitución de hidrógeno, alquilo o halo en las posiciones 5 y 6 y una cadena de alquilo en la posición 2 se reivindica que son inhibidores de fosfodiesterasa V y útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y para trastornos de la capacidad sexual (documento DE 10104802).

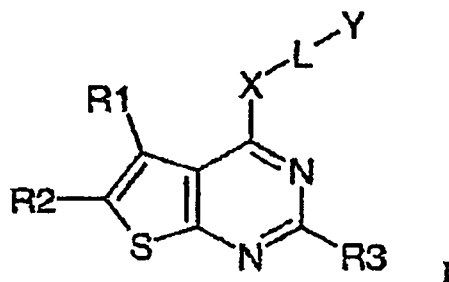
Por otra parte, las 5-alquil-tieno[2,3-d]pirimidinas con un sustituyente piperazinilo en la posición 4 se encontró que eran inhibidores del intercambio de sodio/protones y útiles en el tratamiento de diversos trastornos cardiovasculares que incluyen la angina de pecho y la arritmia (documento WO 01/27107).

Las 4-[(fenil)amino]-tieno[2,3-d]pirimidinas que portan un sustituyente 5-tiofenilo y un sustituyente 2-metilo se encontró que tenían actividad molusquicida (Hosni *et al.*, Acta Poloniae Pharmaceutica. 1999, 56(1), 49-56).

Recientemente se han descrito también tienopirimidinas como potentes inhibidores VGFR (Munchhof, 2004).

Diversas publicaciones describen compuestos que están indicados para actuar sobre los canales de potasio. Así, el documento US 6531495 describe 2'-aminometilbifenil-2-carboxamidas, el documento WO 2002/100825 describe amidas de ácido antranílico como antiarrítmicos y el documento WO 2002/036556 describe acilaminoalquilbenzeno-sulfonamidas como agentes cardiovasculares.

Esta invención proporciona compuestos que son inhibidores de canales de potasio. Estos compuestos son particularmente útiles para inhibir canales de potasio $K_v 1.5$ o $K_{v(ur)}$, que son dianas conocidas para el tratamiento de la arritmia cardíaca en las aurículas como la fibrilación auricular (Nattel *et al.*, 1999; Wang *et al.*, 1993). Esta invención no está limitada a los compuestos descritos para las arritmias cardíacas y los compuestos son útiles también para tratar enfermedades que requieren la inhibición de canales de potasio (por ejemplo, Shieh *et al.*, 2000; Ford *et al.*, 2002). Por tanto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



en la cual

R1 es arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; o cicloalquilo C₃₋₆;

R2 es H, nitro -CO₂R7, CONR4R5, halo o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10;

R3 es H, NR4R5, NHC(O)R8, halo, trifluorometilo, nitrilo, alcoxi C₁₋₃ o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, o SO₂NR9R10;

R4 y R5 pueden ser iguales o diferentes y pueden ser H, alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10; arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; o cicloalquilo C₃₋₆; o R4 y R5 pueden formar conjuntamente un anillo saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros en que dicho anillo puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S;

X es O, S o NR6;

R6 es H o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10;

R7 es hidrógeno, metilo o etilo;

R8 es metilo o etilo;

L es (CH₂)_n en el que n es 1, 2 o 3; y

Y es arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; un grupo heterocíclico, que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; alqueno; cicloalquilo C₃₋₆, un alquilo C₁₋₆ sin sustituir o alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9R10, alcoxi, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10;

R9 y R10 pueden ser iguales o diferentes y se pueden seleccionar entre H, alquilo C₁₋₆ sin sustituir, arilo C₆-C₁₀ sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo, hidroxietilo, alcoxi etilo o R9 y R10 pueden formar conjuntamente un anillo de 4-7 miembros saturado o parcialmente saturado, en que dicho anillo puede comprender opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos adicionales, o sus sales farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que cuando Y es fenilo, fenilo monosustituido con Cl o metoxi, furanilo, tetrahydrofuranilo, pirimidinilo, pirrolidinilo o 1,3-benzodioxolilo, entonces R1 no es fenilo, fenilo monosustituido con halógeno o fenilo sustituido con metilo;

y en que el compuesto no es:

N-Butil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

ES 2 324 536 T3

5-Fenil-N-(piridin-2-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5-(4-Clorofenil)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]tieno-[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5 5-(4-Clorofenil)-N-(piridin-2-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5-(4-Clorofenil)-N-(2-ciclohex-1-en-1-iletal)tieno-[2,3-d]pirimidin-4-amina;

10 5-(4-Clorofenil)-N-(piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5-(4-Clorofenil)-N-(2-furilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5-(4-Fluorofenil)-N-(piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

15 N-Alil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5-(4-Metilfenil)-N-(2-tien-2-iletal)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

20 N-(2-Furilmetil)-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5-(4-Clorofenil)-N-(2-tien-2-iletal)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5-(4-Fluorofenil)-N-(2-tien-2-iletal)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

25 N-Alil-5-(4-clorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5-(4-Clorofenil)-N-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

30 5-Fenil-N-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5-(4-Bromofenil)-N-(piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

N-[3-(1H-Imidazol-1-il)propil]-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

35 1-(2-{{[5-(4-Metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}etil}imidazolidin-2-ona; o

N-(2-Furilmetil)-5-(4-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina.

40 Como se usa en la presente memoria descriptiva, un grupo o resto alquilo es normalmente un grupo o resto alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono como un grupo resto alquilo C₁-C₄, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo. Un grupo o resto alquilo puede estar sin sustituir o sustituido en cualquier posición. Normalmente, está sin sustituir o porta uno o dos sustituyentes. Los sustituyentes adecuados incluyen halógeno, ciano, nitro, NR₉R₁₀, alcoxi, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R₇, C(O) NR₉R₁₀, NHC(O)R₈ y SO₂NR₉R₁₀.

50 Como se usa en la presente memoria descriptiva, un grupo arilo es normalmente un grupo arilo C₆-C₁₀ como fenilo o naftilo. Un grupo arilo preferido es fenilo. Un grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido en cualquier posición. Normalmente porta 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Los sustituyentes adecuados incluyen ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈ y SO₂NR₉R₁₀ e hidroxilo.

55 Como se usa en la presente memoria descriptiva, un grupo heterocíclico es un grupo heteroarilo, normalmente un anillo aromático de 5 a 10 miembros, como un anillo de 5 o 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N. Ejemplos incluyen los grupos piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, tienilo, pirazolidinilo, pirrolilo y pirazolilo. Los grupos heteroarilos preferidos son furanilo, tienilo y piridilo. Ejemplos de heterociclos policíclicos incluyen indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo y benzodioxolilo. Los grupos heterocíclicos no arílicos están también incluidos, como tetrahidrofuranilo y pirrolidinilo. Un grupo heterocíclico puede estar sin sustituir o sustituido en cualquier posición. Los sustituyentes adecuados incluyen ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ e hidroxilo.

60 R₉ y R₁₀ pueden ser iguales o diferentes y se pueden seleccionar entre H, alquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo, hidroxietilo, alcoxietilo o R₉ y R₁₀ pueden formar conjuntamente un anillo de 4 a 7 miembros saturado, insaturado o parcialmente saturado.

65 Cuando R₄ y R₅ o R₉ y R₁₀ forman conjuntamente un anillo de 4 a 7 miembros saturado, insaturado o parcialmente saturado, el anillo puede comprender opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos adicionales.

ES 2 324 536 T3

Como se usa en la presente memoria descriptiva, alcoxi significa alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo significa cicloalquilo C₃₋₆ y halógeno significa Cl, F, Br o I, preferentemente Cl, F o Br.

5 Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en los que R1 es arilo o heteroarilo, R2 es H o alquilo, R3 es H, NR4R5, alcoxi o alquilo, X es O o NR6, R6 es H, n es 1 o 2 e Y es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

10 Los compuestos más preferidos de fórmula I son aquellos en los que R1 arilo o heteroarilo, R2 es H o metilo, R3 es H, NR4R5, alcoxi o alquilo X es NR6, R6 es H, n es 1 e Y es heteroarilo. Preferentemente Y es furanilo, tienilo o piridilo. Más preferentemente Y es furan-2-ilo opcionalmente sustituido o piridin-2-ilo opcionalmente sustituido.

10 Los compuestos preferidos incluyen:

2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-propano-1,3-diol;

15 2-{5-(4-Fluorofenil)-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol;

Piridin-2-ilmetil-(5-p-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina;

20 2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol;

2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}etanol;

2-((2-Hidroxi-etil)-(5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-amino)-etanol;

25 2-Metil-N-(2-piridil)metil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;

2-{4-[(Furano-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-etanol;

[2-(2-Metoxi-etoxi)-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina;

30 (2-Metoxi-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina;

5-(4-Fluorofenil)-N²-(2-metoxi-etil)-N⁴-piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

35 [5-(4-Dimetilamino-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina;

5-(4-Fluorofenil)-N²,N²-dimetil-N⁴-piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

Piridin-2-ilmetil-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

40 [5-(1H-Indol-6-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina;

(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina;

45 2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-propano-1,3-diol;

3-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-propano-1,2-diol;

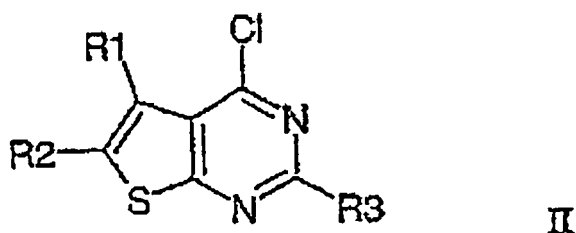
N-Metil-2-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}acetamida; o

50 6-Metil-N-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

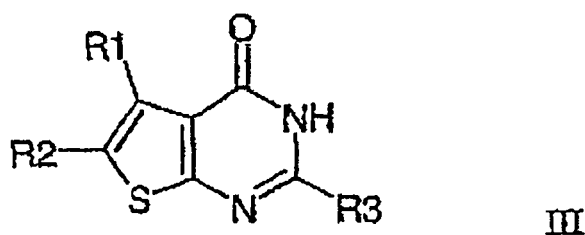
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 Los compuestos de fórmula I en los que R3 es H, alquilo o trifluoroalquilo se sintetizan a partir de un compuesto de fórmula II mediante reacción con un nucleófilo adecuado X-L-Y, en el que X, Y y L son como se definen en la presente memoria descriptiva, opcionalmente en presencia de un disolvente y una base y opcionalmente a una temperatura elevada o con irradiación de microondas. Preferentemente, el disolvente (si está presente) es un alcohol, preferentemente etanol y la base es una base de nitrógeno con impedimento estérico como trietilamina. Si está presente un disolvente, la reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del disolvente o bajo condiciones herméticas y con irradiación de microondas a una temperatura de 120-160°C.

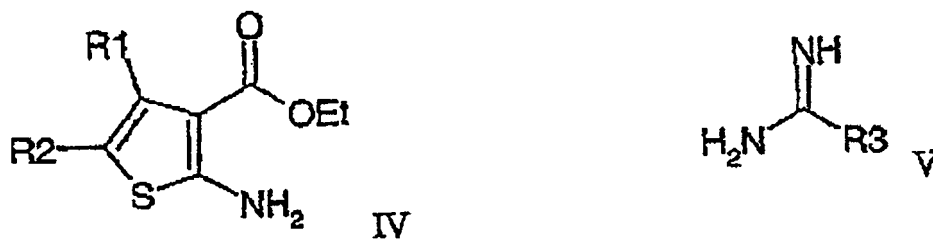
65



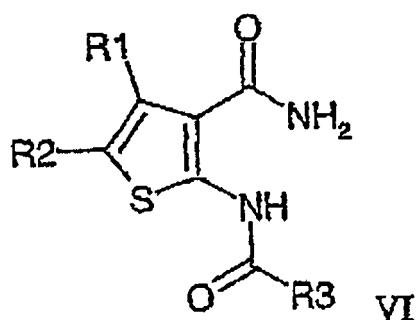
15 Un compuesto de fórmula II puede ser obtenido a partir de un compuesto de fórmula III mediante reacción con un reactivo clorante como dicloruro fenil-fosfónico o con oxiclورو fosforoso en un disolvente adecuado o un no disolvente y con calentamiento. Preferentemente, el reactivo clorante es oxiclورو fosforoso y la reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo y en ausencia de disolvente adicional.



30 Los compuestos de fórmula III pueden ser obtenidos mediante la reacción de un compuesto de fórmula IV con una amidina adecuada sustituida o sin sustituir de fórmula V o su equivalente de sal. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente adecuado a temperatura elevada. Preferentemente, el disolvente es etanol y la reacción se lleva a cabo bajo condiciones de reflujo.



50 En una síntesis alternativa de compuestos de fórmula III, aplicable también a los ejemplos en los que R3 es un grupo alquilo, se realiza la reacción de un compuesto de fórmula VI bajo condiciones básicas en un disolvente adecuado. Las bases adecuadas incluyen alcóxidos de metales alcalinos como metóxido de sodio. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes como metanol.

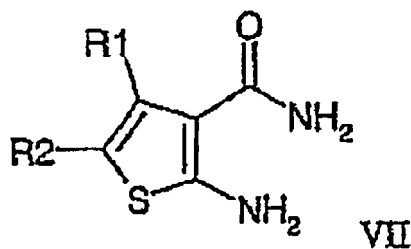


ES 2 324 536 T3

Un compuesto de fórmula VI puede ser preparado mediante reacción de fórmula VII bajo condiciones acilantes, por ejemplo, en presencia de un cloruro de ácido y una base. Ejemplos de cloruros de ácidos incluyen cloruro de acetilo. Las bases adecuadas incluyen bases nitrogenadas como trietilamina y piridina.

5

10



15

Los compuestos de fórmula VII están ampliamente disponibles a partir de fuentes comerciales o pueden ser obtenidos a partir de compuestos de fórmula IV mediante interconversiones de grupos funcionales simples.

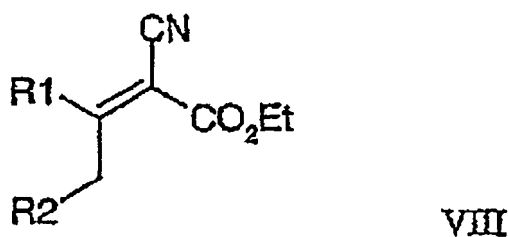
20

Los compuestos de fórmula V están ampliamente disponibles a partir de fuentes comerciales estándar o pueden ser sintetizados mediante procedimientos rutinarios de química orgánica.

25

Un compuesto de fórmula IV puede ser preparado mediante la reacción de un compuesto de fórmula VIII, bajo condiciones básicas y en un disolvente adecuado, con azufre en polvo. Preferentemente, la base es dietilamina y la reacción se lleva a cabo de 25 a 65°C. El disolvente puede ser un alcohol, preferentemente etanol.

30

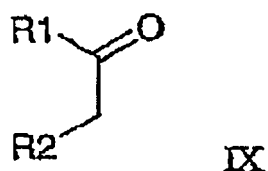


35

Los compuestos de fórmula VIII pueden ser preparados calentando un compuesto de fórmula IX con cianoacetato de etilo (NCCH₂CO₂Et) en presencia de un ácido y acetato de amonio en un disolvente adecuado, opcionalmente con separación azeotrópica de agua. Preferentemente, el ácido es ácido acético.

40

45



50

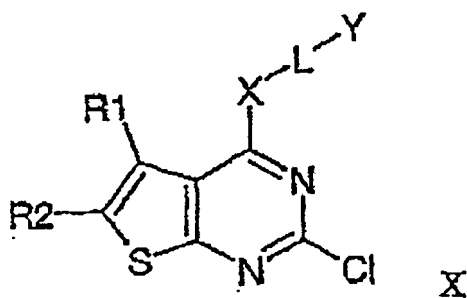
Los compuestos de fórmula IX están ampliamente disponibles a partir de fuentes comerciales o pueden ser fácilmente sintetizados usando procedimientos estándar de química orgánica sintética.

55

Alternativamente, los compuestos de fórmula de I en la que R3 es distinto de H, alquilo o trifluoroalquilo pueden ser preparados a partir de un compuesto de fórmula X mediante desplazamiento del sustituyente 2-cloro con una especie nucleofílica adecuada. Esta reacción se puede llevar a cabo con calentamiento o irradiación de microondas.

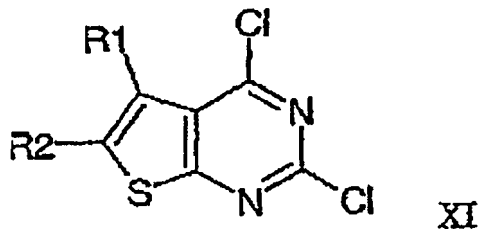
60

65

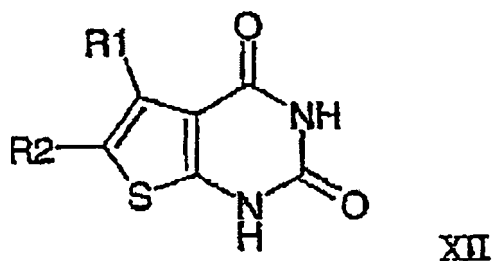


ES 2 324 536 T3

Los compuestos de fórmula de X son fácilmente sintetizados a partir de compuestos de fórmula XI mediante reacción con un nucleófilo adecuado X-L-Y, opcionalmente en presencia de un disolvente y una base y opcionalmente a temperatura elevada con irradiación de microondas. Preferentemente, el disolvente (si está presente) es un alcohol, preferentemente propan-2-ol, y la base es una base de nitrógeno con impedimento estérico como trietilamina. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

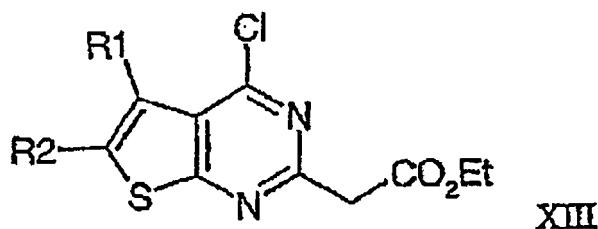


Un compuesto de fórmula XI puede ser sintetizado mediante reacción de compuesto de fórmula XII con un reactivo clorante como dicloruro fenilfosfónico u oxiclورو fosforoso.

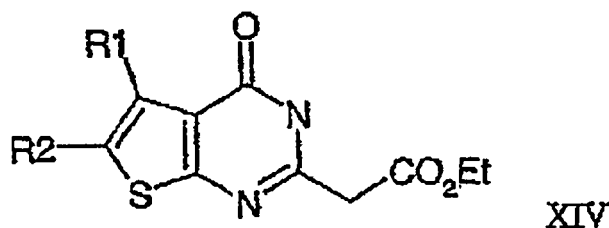


Los compuestos de fórmula XII están disponibles mediante la reacción de un compuesto de fórmula IV con un cianato de metal alcalino, preferentemente cianato de potasio.

Alternativamente, los compuestos de fórmula I en la que R3 es un grupo alquilo sustituido con éster, en particular un éster de ácido acético, se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula XIII mediante reacción con un nucleófilo adecuado X-L-Y opcionalmente en presencia de un disolvente de una base y, opcionalmente, a temperatura elevada o con irradiación de microondas. Preferentemente el disolvente (si está presente) es un alcohol, preferentemente etanol y la base es una base de nitrógeno con impedimento estérico como trietilamina. Si está presente un disolvente, la reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del disolvente o bajo condiciones herméticas y con irradiación de microondas a una temperatura de 120-160°C.



Los compuestos de fórmula XIII pueden ser sintetizados a partir de compuestos de fórmula XIV mediante reacción con un reactivo clorante como dicloruro difenilfosfónico u oxiclورو fosforoso.

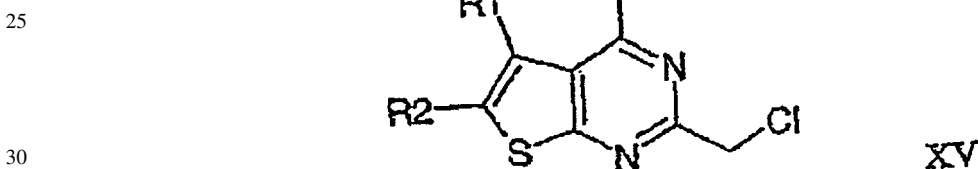


ES 2 324 536 T3

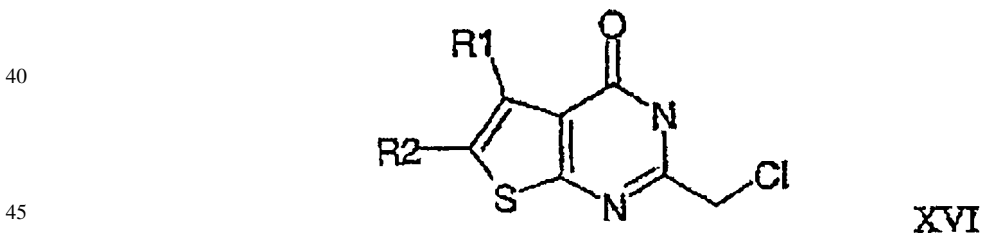
Los compuestos de fórmula XIV son sintetizados mediante reacción de compuestos de fórmula IV con cianoacetato de etilo, realizada bajo condiciones ácidas con o sin la presencia de un disolvente. Los ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno gaseoso.

5 Debe entenderse que los compuestos de fórmula I en la que R3 es un grupo carboetoxi pueden experimentar una transformación de grupos funcionales en el resto éster usando métodos habituales para los expertos en la técnica. En un caso preferido, estos compuestos pueden experimentar una amidación mediante reacción con una alquil- o dialquil- amina. En otro caso preferido, los compuestos de fórmula I en la que R3 es un grupo 1-hidroxietilo pueden ser preparados mediante reacción con un agente reductor como hidruro de diisobutil-aluminio o hidruro de litio-aluminio.
10 En un caso adicional los compuestos de fórmula I en la que R3 es un grupo carboetoxi se pueden hacer reaccionar con un carbonato de dialquilo bajo condiciones básicas para proporcionar un compuesto de fórmula I en la que R3 es un grupo dialquilmalonilo. Estos compuestos pueden ser reducidos, preferentemente con un agente reductor como hidruro de diisobutil-aluminio o hidruro de liti-aluminio para proporcionar compuestos de fórmula I en la que R3 es un grupo propanodiol.

15 Los compuestos de fórmula I en la que R3 es un grupo clorometilo pueden ser sintetizados a partir de compuestos de fórmula XV mediante reacción con un nucleófilo adecuado X-L-Y opcionalmente en presencia de un disolvente y una base y, opcionalmente a temperatura elevada o con irradiación de microondas. Preferentemente el disolvente (si está presente) es un alcohol, preferentemente propan-2-ol y la base es una base de nitrógeno con impedimento estérico como trietilamina. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.



35 Los compuestos de fórmula XV pueden ser sintetizados a partir de compuestos de fórmula XVI mediante reacción con un reactivo clorante como dicloruro fenilfosfónico u oxiclorigen fosforoso.

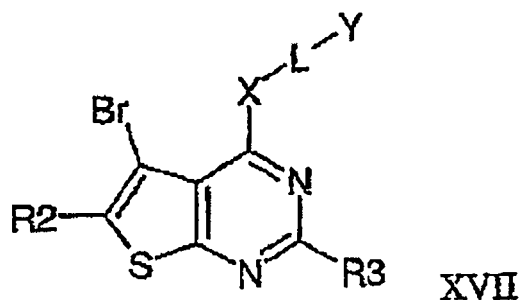


50 Los compuestos de fórmula XVI pueden ser sintetizados mediante reacción de un compuesto de fórmula IV bajo condiciones ácidas en un disolvente adecuado con cloroacetnitrilo. Los ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno gaseoso. Los disolventes adecuados incluyen ésteres alquílicos como 1,4-dioxano.

55 Debe entenderse que los compuestos de fórmula I en la que R3 es un grupo clorometilo pueden experimentar transformaciones estándar de grupos funcionales del resto clorometilo usando métodos habituales para los expertos en la técnica. En un caso preferido se lleva a cabo una reacción con un nucleófilo. Los nucleófilos adecuados pueden incluir alquil- o dialquil-amina, un alcohol o un tiol o sus derivados de aniones.

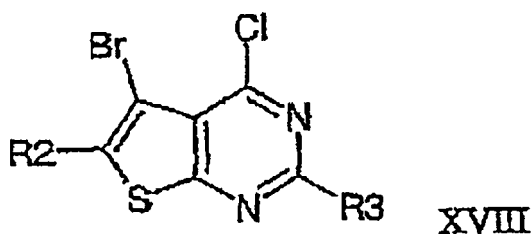
60 En una síntesis alternativa de compuestos de fórmula I, particularmente aplicable a los ejemplos en los que R1 comprende un grupo arilo o heteroarilo, un compuesto de fórmula XVII se hace reaccionar con un ácido aril- o heteroaril-borónico, preferentemente bajo condiciones de acoplamiento como e presencia de un catalizador de paladio (0), preferentemente tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) que puede ser generado *in situ* o unido a una resina polímera. Las condiciones de acoplamiento alternativas serán conocidas por los expertos en la técnica. Si está presente un disolvente, la reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del disolvente o bajo condiciones herméticas y con irradiación de microondas a una temperatura de 120-160°C.

65



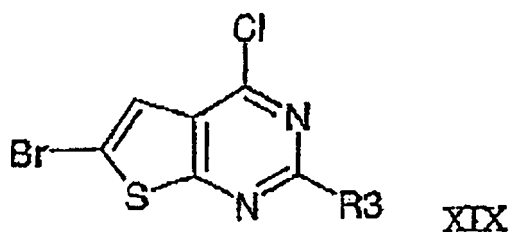
15 Un compuesto de fórmula XVII puede ser sintetizado a partir de un compuesto de fórmula XVIII mediante reacción con un nucleófilo adecuado X-L-Y opcionalmente en presencia de un disolvente y una base y opcionalmente a temperatura elevada o con irradiación de microondas. Preferentemente el disolvente (si está presente) es un alcohol, preferentemente etanol, y la base es una base de nitrógeno con impedimento estérico como trietilamina. Si está presente un disolvente, la reacción se lleva a cabo a la temperatura del reflujo del disolvente o bajo condiciones herméticas y con irradiación de microondas a una temperatura de 120-160°C.

20



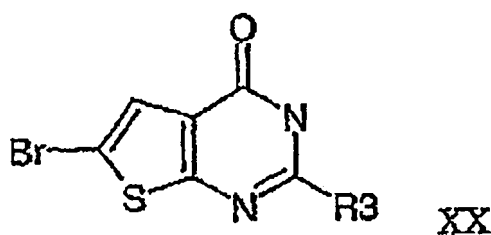
35 Los compuestos de fórmula XVIII en la que R2 es H pueden ser sintetizados mediante reacción de un compuesto de fórmula XIX, bajo condiciones básicas a temperatura reducida en un disolvente adecuado. Preferentemente, la base es un alquil-litio, en el caso más preferido diisopropilamina de litio y el disolvente es un alquil-éter, en el caso más preferido tetrahidrofurano. La reacción se puede llevar a cabo desde -80°C hasta temperatura ambiente.

40



50 Un compuesto de fórmula XIX puede ser obtenido a partir de un compuesto de fórmula XX mediante reacción con un reactivo clorante como dicloruro fenilfosfónico u oxiclورو fosforoso en un disolvente adecuado o un no disolvente y con calentamiento. Preferentemente, el reactivo clorante es oxiclورو de fosforo y la reacción se lleva a cabo a temperatura de reflujo y en ausencia de disolvente adicional.

55



ES 2 324 536 T3

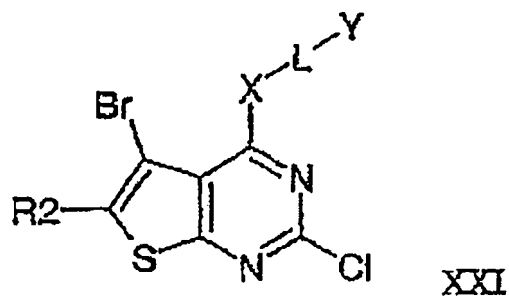
Los compuestos de fórmula XX pueden ser sintetizados mediante reacciones de compuestos de fórmula III en la que R1 es H y R2 es H con un reactivo halogenante electrofílico, preferentemente bromo en un disolvente adecuado, preferentemente ácido acético glacial.

5 Alternativamente, los compuestos de fórmula XVIII en la que R3 es distinto de H, alquilo o trifluoroalquilo y R2 es distinto de hidrógeno pueden ser sintetizados a partir de compuestos de fórmula XXI mediante desplazamiento del sustituyente 2-cloro con una especie nucleofílica adecuada. Esta reacción se puede llevar a cabo con calentamiento o irradiación de microondas.

10

15

20

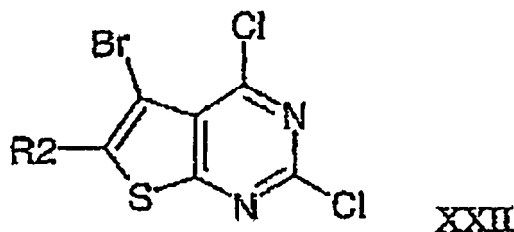


25 Los compuestos de fórmula XXI son fácilmente sintetizados a partir de compuestos de fórmula XXII mediante reacción con un nucleófilo adecuado X-L-Y, opcionalmente en presencia de un disolvente y una base y opcionalmente a temperatura elevada o con irradiación de microondas. Preferentemente el disolvente (si está presente) es un alcohol, preferentemente etanol y la base es una base de nitrógeno con impedimento estérico como trietilamina.

30

35

40

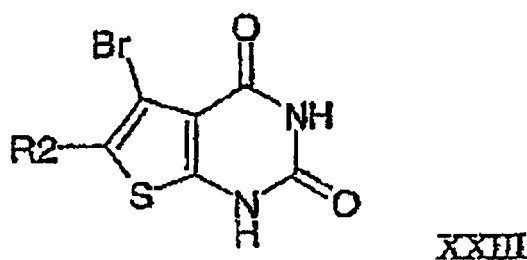


Un compuesto de Fórmula XXII puede ser sintetizado mediante reacción de un compuesto de fórmula XXIII con un reactivo clorante como dicloruro fenilfosfónico u oxiclورو fosforoso.

45

50

55



60 Un compuesto de fórmula XXIII puede ser sintetizado mediante reacción de un compuesto de fórmula XII en la que R1 es H y R2 es alquilo con un reactivo halogenante electrofílico, preferentemente bromo, en un disolvente adecuado, preferentemente ácido acético glacial.

Muchos de los materiales de partida citados en las reacciones anteriormente descritas están disponibles a partir de fuentes comerciales o pueden ser preparados mediante métodos citados en las referencias bibliográficas. Los métodos sintéticos pueden ser encontrados también en estudios; los tiofenos, por ejemplo, se pueden encontrar en referencias citadas en la publicación *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Eds Katritzky, A. R., Rees, C. R., (4), 863-934, y *Comprehensive Heterocyclic Chemistry (II)*, Eds Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., (2), 607-678.

65

ES 2 324 536 T3

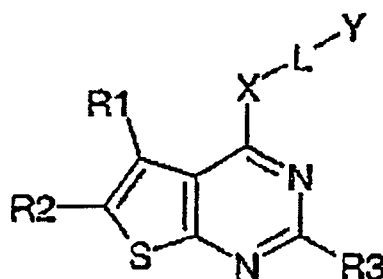
Los materiales de partida adecuados incluyen:

Material	Referencia	Suministrador
Hidrocloreuro de formamidina	26,860-7	Aldrich
2-Metil-propionamidina	M23802	Tyger
Hidrocloreuro de acetamidina	15,915-8	Aldrich
Trifluoroacetamidina	12422	Lancaster
4-Fluoroacetofenona	F-320-7	Aldrich
Acetofenona	A1 070-1	Aldrich
2-Metilacetofenona	M2,659-3	Aldrich
3,4-Dimetilacetofenona	13,723-5	Aldrich
4-Metilacetofenona	M2,661-5	Aldrich
2-Acetilpiridina	A2,100-2	Aldrich
2-Acetil-4-metilpiridina	49,923-4	Aldrich
3-Acetilpiridina	A2,120-7	Aldrich
3-Acetiltiofeno	19,632-0	Aldrich
2-Acetiltiofeno	A2,260-2	Aldrich
2-Acetilfurano	A1,625-4	Aldrich
Furfurilamina	F2,000-9	Aldrich
Bencilamina	B1,630-5	Aldrich
2-(Aminometil)piridina	A6,520-4	Aldrich
2-Piridinametanol	P6,660-2	Aldrich
Propiofenona	P5,160-5	Aldrich
N-Butirofenona	12,433-8	Aldrich
4-Cloro-5-(2-tienil)tieno-	AW00007	Maybridge

	[2,3d]pirimidino[2,3-d]pirimidina		
5	4-Cloro-5-feniltieno[2,3-d]pirimidina[2,3-d]pirimidina	30\08-39	Buttpark
10	4-Cloro-5-(4-clorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina[2,3-d]pirimidina	17097	Fluorochem
15	2-Ciano-3-fenil-2-butenato de etilo	39,875-6	Aldrich
20	Ácido 4-Fluorofenilborónico	41,755-6	Aldrich
	Ácido 4-Trifluorometilfenilborónico	43,932-0	Aldrich
25	Ácido 3,4-Metilenodioxifenilborónico	49,999-4	Aldrich
	Ácido fenilborónico	P2,000-9	Aldrich
30	Ácido 4-Metoxifenilborónico	M1,920-1	Aldrich
35	2-Amino-4-feniltiofeno-3-carboxamida	B014343	Art-Chern-BB
	2-Amino-4-(4-fluorofenil)-5-metiltiofeno-3-carboxamida	B006163	Art-Chern-BB
40	2-Amino-5-metil-4-feniltiofeno-3-carboxamida	B014344	Art-Chern-BB

45 Como se expone en la presente memoria descriptiva, los compuestos de la invención son útiles en tratamiento de diversos estados. Por tanto, en un segundo aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto y, opcionalmente, uno o más excipientes, vehículos o diluyentes; en la que dicho compuesto tiene la fórmula:

50



60

en la cual

65 R1 es arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo; heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo; o cicloalquilo C₃-C₆;

ES 2 324 536 T3

R2 es H; alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9R10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10, nitro, -CO₂R7; CONR4R5 o halo;

5 R3 es H, NR4R5, NHC(O)R8, halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10; nitrilo o alcoxi;

10 R4 y R5 pueden ser iguales o diferentes y pueden ser H, alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10; arilo C₆₋₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; o cicloalquilo C₃₋₆; o R4 y R5 pueden formar conjuntamente un anillo saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros, en que dicho anillo puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S;

X es O, S o NR6;

20 R6 es H, o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10;

R7 es hidrógeno, metilo o etilo;

25 R8 es metilo o etilo;

L es (CH₂)_n en que n es 1, 2 o 3; y

30 Y es arilo C₆₋₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; un grupo heterocíclico que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; alqueno; cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9R10, alcoxi, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, C(O)NR^{R10}, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10;

35 R9 y R10 puede ser iguales o diferentes y se pueden seleccionar entre H, alquilo C₁₋₆ sin sustituir, arilo C₆₋₁₀ sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo, hidroxietilo, alcoxietilo o R9 y R10 pueden formar conjuntamente un anillo saturado o parcialmente saturado de 4-7 miembros, en que dicho anillo puede comprender opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos adicionales;

40 o sus sales farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que cuando Y es fenilo, fenilo monosustituido con Cl o metoxi, furanilo, tetrahidrofuranilo, pirimidinilo, pirrolidinilo o 1,3-benzodioxolilo, entonces R1 no es fenilo, fenilo monosustituido con halógeno o fenilo sustituido con metilo.

45

Las composiciones de la invención pueden estar presentadas en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de cada ingrediente activo por dosis. Esta unidad puede estar adaptada para proporcionar 5-100 mg/día del compuesto, preferentemente 5-15 mg/día, 10-30 mg/día, 25-50 mg/día, 40-80 mg/día o 60-100 mg/día. Para compuestos de fórmula I, se proporcionan dosis en el intervalo de 100-1.000 mg/día, preferentemente 100-400 mg/día, 300-600 mg/día o 500-1000 mg/día. Estas dosis pueden ser proporcionadas en una dosis unitaria o en forma de un cierto número de dosis discretas. La dosis final dependerá del estado de que esté siendo tratado, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente y estarán a la discreción del facultativo.

55 Las composiciones de la invención pueden estar adaptadas para una administración mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo, por la vía oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye bucal, sublingual o transdermal), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradermal). Estas formulaciones pueden ser preparadas mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, poniendo en asociación el ingrediente activo con el (o los) vehículo(s) o excipiente(s).

60

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o barritas comestibles o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

65 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración transdermal pueden ser presentadas como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo puede ser suministrado desde el parche mediante iontoforesis como se describe de forma general en la publicación Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986).

ES 2 324 536 T3

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración tópica pueden ser formuladas como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para aplicaciones al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones son aplicadas preferentemente como un ungüento o crema tópicos. Cuando es formulado en un ungüento, el ingrediente activo puede ser empleado en una base parafínica o de ungüentos miscibles con agua. Alternativamente, el ingrediente activo puede ser formulado en una crema con una base para cremas de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración tópica al ojo incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo está disuelto o puesto en suspensión en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración tópica en la boca incluyen píldoras, pastillas y líquidos de enjuague bucal.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración rectal pueden ser presentadas como supositorios o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración nasal en la que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que es administrado de la manera en que se toma el rape, es decir, mediante inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente del polvo mantenido próximo a la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para una administración en forma de pulverización nasal o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas o aceitosas del ingrediente activo.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración por inhalación incluyen polvos o nebulizaciones de partículas finas que pueden ser generados por medios de diversos tipos de aerosoles presurizados de dosis medidas, nebulizadores o insufladores.

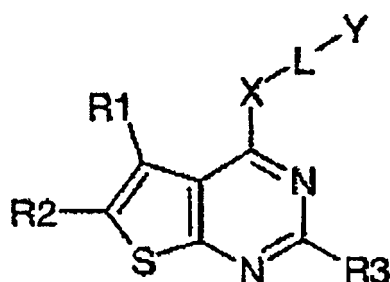
Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración vaginal pueden ser presentadas como presarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones pulverizables.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración parenteral incluyen soluciones de inyección esterilizadas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones esterilizadas acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes. Las formulaciones pueden ser presentadas en recipientes de dosis unitarias o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas selladas y viales y pueden ser almacenadas en un estado liofilizado que requiere solamente la adición del vehículo líquido esterilizado, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de ser usadas. Las soluciones de inyecciones extemporáneas pueden ser preparadas a partir de polvos, gránulos y comprimidos esterilizados.

Las formulaciones de dosificaciones unitarias preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se indicó anteriormente en la presente memoria descriptiva o una fracción apropiada de las mismas, de un ingrediente activo.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados con anterioridad, las formulaciones pueden incluir también otros agentes convencionales en la técnica teniendo en consideración el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para una administración oral pueden incluir agentes para dar sabor.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto para ser usada en medicina, en la que dicho compuesto tiene la fórmula:



en la cual

R1 es cicloalquilo C₃-C₆; arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo; o heteroarilo que

ES 2 324 536 T3

está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo;

5 R2 es H, nitro, -CO₂R7, CONR4R5, halo, o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10;

10 R3 es H, NR4R5, NHC(O)R8, halo, trifluorometilo, nitrilo, alcoxi o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10;

15 R4 y R5 pueden ser iguales o diferentes y pueden ser H; alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10; arilo C₆₋₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; o cicloalquilo C₃₋₆; o R4 y R5 pueden formar conjuntamente un anillo saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros, en que dicho anillo puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S;

20 X es O, S, o NR6;

R6 es H, o alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10;

25 R7 es hidrógeno, metilo o etilo;

R8 es etilo o metilo;

30 R9 y R10 pueden ser iguales o diferentes y se pueden seleccionar entre H, alquilo C₁₋₆ sin sustituir, arilo C₆₋₁₀ sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo, hidroxietilo, alcoxietilo o R9 y R10 pueden formar conjuntamente un anillo saturado o parcialmente saturado de 4-7 miembros, en que dicho anillo puede comprender opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos adicionales;

35 L es (CH₂)_n en que n es 1, 2 o 3; y

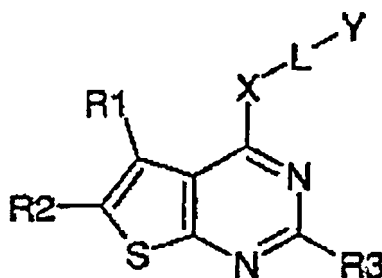
40 Y es alqueno, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; un grupo heterocíclico que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9NR10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9R10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10;

o sus sales farmacéuticamente aceptables;

45 con la condición de que cuando Y es fenilo, fenilo monosustituido con Cl o metoxi, furanilo, tetrahydrofuranilo, pirimidinilo, pirrolidinilo o 1,3-benzodioxolilo, entonces R1 no es fenilo, fenilo monosustituido con halógeno ni fenilo sustituido con metilo.

50 Las composiciones de la invención pueden ser usadas para tratar estados que requieren la inhibición de canales de potasio, por ejemplo, en el tratamiento de arritmia.

55 Por tanto, las composiciones pueden ser usadas en un método para tratar o prevenir un trastorno que requiere la inhibición de canales de potasio, por ejemplo arritmia, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto al menos único y opcionalmente uno o más excipientes, diluyentes y/o vehículos, en el que dicho compuesto tiene la fórmula:



ES 2 324 536 T3

en la cual

R1 es arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; cicloalquilo C₃-C₆ o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9R10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10;

R2 es H, nitro, CO₂R7, CONR4R5, halo, o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9R10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10;

R3 es H, NR4R5, halo, trifluorometilo, nitrilo, alcoxi o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9R10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10;

R4 y R5 pueden ser iguales o diferentes y pueden ser H; alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9R10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10; arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; o cicloalquilo C₃-C₆; o R4 y R5 pueden formar conjuntamente un anillo saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros, en que dicho anillo puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S;

X es O, S, o NR6;

R6 es H, o alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9R10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10;

R7 es hidrógeno, metilo o etilo;

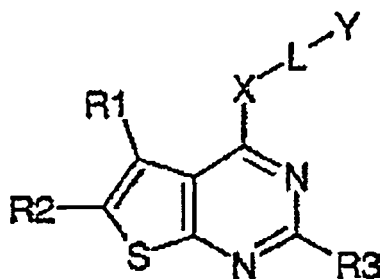
R8 es metilo o etilo;

L es (CH₂)_n en que n es 1, 2 ó 3; y

Y es alqueniilo; cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; un grupo heterocíclico que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9R10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10 o NHC(O)R8,

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además de ello, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la invención la elaboración de un medicamento para ser usado en la inhibición de canales de potasio; en el que el compuesto tiene la fórmula:



en la cual

R1 es arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; heteroarilo que está sin sustituir o susti-

ES 2 324 536 T3

tuido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; o cicloalquilo C₃-C₆;

5 R2 es H, nitro, -CO₂R7, CONR4R5, halo, o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10;

10 R3 es H, NR4R5, NHC(O)R8, halo, trifluorometilo, nitrilo, alcoxi o alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10;

15 R4 y R5 pueden ser iguales o diferentes y pueden ser H; alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10; arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo; heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo o cicloalquilo C₃-C₆; o R4 y R5 pueden formar conjuntamente un anillo saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros, en que dicho anillo puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S;

20 X es O, S o NR6;

25 R6 es H o alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10;

R7 es hidrógeno, metilo o etilo;

R8 es metilo o etilo;

30 L es (CH₂)_n en que n es 1, 2 ó 3; y

35 Y es alqueno; cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo, un grupo heterocíclico que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8, SO₂NR9R10 o hidroxilo, cicloalquilo o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R7, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 Ejemplos

Usando la información indicada en la presente memoria descriptiva, se pueden sintetizar los siguientes compuestos que se proporcionan solamente a modo de ejemplo. El perfil farmacológico de los compuestos de la presente invención puede ser fácilmente valorado por los expertos en la técnica usando una experimentación rutinaria, como los procedimientos y técnicas ilustrados en la presente memoria descriptiva, descritos en detalle en la publicación de Ford *et al.*, 2002.

Ejemplo 1

50 Éster etílico de ácido 2-Ciano-3-fenil-but-2-enoico

Una mezcla agitada de acetofenona (180 g, 1,5 moles), cianoacetato de etilo (170 g, 1,3 moles) acetato de amonio (23,1 g), ácido acético (72 g) y tolueno (300 mm) se calentó bajo reflujo durante 18 horas mediante se separaba agua de la reacción mediante destilación azeotrópica. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió tolueno (100 ml), seguidamente la mezcla se lavó con agua (3 x 100 ml). Los líquidos de lavados acuosos combinados se agitaron con tolueno (50 ml), seguidamente de la soluciones de tolueno combinadas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío. El aceite residual se destiló bajo presión reducida para proporcionar éster etílico de ácido 2-ciano-3-fenil-but-2-enoico en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional.

60

65

ES 2 324 536 T3

Ejemplos 2 a 18

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de la misma forma que en el Ejemplo 1, usando los materiales de partida apropiados.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Ejemplo	Compuesto
2	Éster etílico de ácido 2-ciano-3-(5-metil-piridin-2-il)-but-2-enoico
3	Éster etílico de ácido 2-ciano-3-(4-fluorofenil)-but-2-enoico
4	Éster etílico de ácido 2-ciano-3-tiofen-2-il-but-2-enoico
5	Éster etílico de ácido 2-ciano-3-metil-but-2-enoico
6	Éster etílico de ácido 2-ciano-3-p-tolil-but-2-enoico
7	Éster etílico de ácido 3-(4-Cloro-fenil)-2-ciano-but-2-enoico
8	Éster etílico de ácido 2-ciano-3-(4-metoxifenil)-but-2-enoico
9	Éster etílico de ácido 2-ciano-3-fenil-hex-2-enoico
10	Éster etílico de ácido 2-ciano-3-o-tolil-but-2-enoico
11	Éster etílico de ácido 2-ciano-3-(3,4-dimetilfenil)-but-2-enoico
12	Éster etílico de ácido 3-(4-bromo-fenil)-2-ciano-but-2-enoico
13	Éster etílico de ácido 2-ciano-3-ciclohexil-but-2-enoico

60

65

ES 2 324 536 T3

5	14	Éster etílico de ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-2-ciano-but-2-enoico
	15	Éster etílico de ácido 2-ciano-3-fenil-pent-2-enoico
10	16	Éster etílico de ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-ciano-but-2-enoico
15	17	Éster etílico de ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-ciano-pent-2-enoico
20	18	Éster etílico de ácido 2-ciano-3-(4-fluoro-fenil)-pent-2-enoico

Ejemplo 19

25 *Éster etílico de ácido 2-Amino-4-fenil-tiofeno-3-carboxílico*

Se añadió éster etílico de ácido 2-ciano-3-fenil-but-2-enoico (513,25 g, 2,3 moles) a temperatura ambiente a una suspensión vigorosamente agitada de azufre en polvo (76 g, 2,3 moles) en etanol (500 ml). Se añadió dietilamina (200 ml) por partes durante 20 minutos, tiempo durante el cual la temperatura de la reacción se elevó hasta 62°C. La mezcla se dejó enfriar a 36°C, seguidamente se calentó a 50°C y se continuó la agitación a esa temperatura durante 1 hora. Después de este tiempo, se interrumpió la agitación, la solución caliente se separó por decantación del azufre sin reaccionar, seguidamente se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con un poco de etanol frío y se secó a vacío para proporcionar éster etílico de ácido 2-amino-4-feniltiofeno-3-carboxílico en forma de un sólido color naranja que se usó sin purificación adicional.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 324 536 T3

Ejemplos 20 a 36

Los compuestos indicados a continuación se prepararon de la misma forma que en el Ejemplo 19, usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo	Compuesto
20	Éster etílico de ácido 2-amino-4-(5-metil-piridin-2-il)-tiofeno-3-carboxílico
21	Éster etílico de ácido 2-amino-4-(4-fluorofenil)-tiofeno-3-carboxílico
22	Éster etílico de ácido 5'-Amino-[2,3']bitiofenil-4'-carboxílico
23	Éster etílico de ácido 2-amino-4-metil-tiofeno-3-carboxílico
24	Éster etílico de ácido 2-amino-4-p-tolil-tiofeno-3-carboxílico
25	Éster etílico de ácido 2-amino-4-(4-clorofenil)-tiofeno-3-carboxílico
26	Éster etílico de ácido 2-amino-4-(4-bromofenil)-tiofeno-3-carboxílico
27	Éster etílico de ácido 2-amino-4-(4-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico
28	Éster etílico de ácido 2-amino-4-(3,4-dimetilfenil)-tiofeno-3-carboxílico
29	Éster etílico de ácido 2-amino-4-o-tolil-tiofeno-3-carboxílico
30	Éster etílico de ácido 2-amino-5-etil-4-feniltiofeno-3-carboxílico
31	Éster etílico de ácido 2-amino-4-(4-terc-butilfenil)-tiofeno-3-carboxílico
32	Éster etílico de ácido 2-amino-4-ciclohexiltiofeno-3-carboxílico
33	Éster etílico de ácido 2-amino-5-metil-4-feniltiofeno-3-carboxílico
34	Éster etílico de ácido 2-amino-4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiofeno-3-carboxílico
35	Éster etílico de ácido 2-amino-4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-metil-tiofeno-3-

ES 2 324 536 T3

	carboxílico
36	Éster etílico de ácido 2-amino-4-(4-fluoro-fenil)-5-metil-tiofeno-3-

5

10 Ejemplo 37

5-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

15 Una mezcla agitada de éster etílico de ácido 2-amino-4-feniltiofeno-3-carboxílico (350,43 g, 1,535 moles), acetato de formamidina (799,13 g, 7,7 mmol) y etanol (1500 ml) se calentó bajo reflujo durante 18 horas y seguidamente se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con un poco de etanol frío, seguidamente se cristalizó en etanol para proporcionar 5-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona en forma de un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional.

20

Ejemplos 38 a 54

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de la misma forma que en el Ejemplo 37, usando los materiales de partida apropiados.

25

Ejemplo	Compuesto
38	5-(5-Metil-piridin-2-il)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;
39	5-(4-Fluoro-fenil)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;
40	5-Tiofen-2-il-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;
41	5-Metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;
42	5-p-Tolil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;
43	5-(4-Cloro-fenil)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;
44	5-(4-Bromo-fenil)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;
45	5-(4-Metoxi-fenil)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;
46	5-(3,4-Dimetil-fenil)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 324 536 T3

47	5-(4-terc-Butil-fenil)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;
48	6-Etil-5-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;
49	5-Ciclohexil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;
50	5-o-Tolil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;
51	6-Metil-5-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;
52	5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;
53	5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;
54	5-(4-Fluoro-fenil)-6-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona.

Ejemplo 55

2-metil-5-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

Una mezcla agitada de éster etílico de ácido 2-amino-4-feniltiofeno-3-carboxílico (350,43 g, 1,54 moles), hidrocloreto de acetamida (725,13 g, 7,676 moles) y etanol (1500 ml) se calentó bajo reflujo durante 18 horas y seguidamente se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con un poco de etanol frío y seguidamente se cristalizó en etanol para proporcionar 2-metil-5-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona en forma de un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 56

El compuesto indicado a continuación se preparó de la misma forma que en el ejemplo 55, usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo	Compuesto
56	5-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;

Ejemplo 57

Amida 4-fenil-2-propionilaminotiofeno-3-carboxílica

Una mezcla de amida de ácido 2-amino-4-feniltiofeno-3-carboxílico (3,0 g, 13,8 mmol) y piridina anhidra (12 ml) se trató con cloruro de propionilo (1,32 ml, 15,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La piridina en exceso se separó a vacío para proporcionar un residuo, que se trató con etanol (50 ml) y metóxido de sodio (2,24 g, 41,4 mmol) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla seguidamente se diluyó con agua (300 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar amida 4-fenil-2-propionilaminotiofeno-3-carboxílica.

ES 2 324 536 T3

Ejemplo 58

2-etil-5-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

5 La amida 4-fenil-2-propionilaminotiofeno-3-carboxílica. Sólida se añadió a una mezcla de etanol (50 ml) y metóxido de sodio (2,24 g) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo con agitación durante 18 horas. La mezcla enfriada se diluyó con agua (300 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y seguidamente con acetonitrilo y se secó a vacío para proporcionar 2-etil-5-fenil-3H-tieno [2,3-d]pirimidin-4-ona (2,38 g), que se usó sin purificación adicional.

10

Ejemplo 59

5-fenil-2-trifluorometil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

15 Una mezcla agitada de éster etílico de ácido 2-amino-4-feniltiofeno-3-carboxílico (350,43 g, 1,535 moles), hidrocloreuro de trifluorometilacetamida (1.167,36 g, 7,676 moles) y etanol (1500 ml) se calentó bajo reflujo durante 18 horas y seguidamente se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con un poco de etanol frío, seguidamente se cristalizó en etanol para proporcionar 5-fenil-2-trifluorometil-3H-tieno[2,3-d] pirimidin-4-ona en forma de un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional.

20

Ejemplo 60

2-isopropil-5-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

Una mezcla agitada de éster etílico de ácido 2-amino-4-feniltiofeno-3-carboxílico (350,43 g, 1,54 moles), hidrocloreuro de isopropilacetamida (958,75 g, 7,7 moles) y etanol (1500 ml) se calentó bajo reflujo durante 18 horas y seguidamente se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con un poco de etanol frío, seguidamente se cristalizó en etanol para proporcionar 2-isopropil-5-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona en forma de un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional.

30

Ejemplo 61

4-cloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina

Se añadió por partes 5-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (294,6 g, 1,29 moles) a cloruro de fosforilo agitado (1000 ml), seguidamente la suspensión agitada se calentó suavemente a temperatura de reflujo, se calentó bajo reflujo durante 4 horas y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución oscura resultante se separó por decantación de un residuo sólido y se concentró a vacío para proporcionar un sólido gomoso. Los dos sólidos se combinaron y se añadieron a hielo triturado (1000 ml). El producto se extrajo en diclorometano (3 x 500 ml), seguidamente los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 300 ml) y solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (500 ml) y se secó y se decoloró (MgSO₄ + carbón). El disolvente se separó a vacío para proporcionar 4-cloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido amarillo/naranja que se usó sin purificación adicional.

45

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 324 536 T3

Ejemplos 62 a 82

Los compuestos recogidos a continuación se prepararon de la misma forma que en el ejemplo 61, usando los materiales de partida apropiados.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ejemplo	Compuesto
62	4-Cloro-5-(5-metil-piridin-2-il)-tieno[2,3-d]pirimidina;
63	4-Cloro-5-(4-fluoro-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidina
64	4-Cloro-5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidina
65	4-Cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidina
66	4-Cloro-5-p-tolil-tieno[2,3-d]pirimidina
67	4-Cloro-5-(3,4-dimetil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidina
68	4-Cloro-5-(4-cloro-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidina
69	5-(4-Bromo-fenil)-4-cloro-tieno[2,3-d]pirimidina
70	4-Cloro-5-(4-metoxi-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidina
71	4-Cloro-6-etil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina
72	4-Cloro-5-o-tolil-tieno[2,3-d]pirimidina
73	5-(4-terc-Butil-fenil)-4-cloro-tieno[2,3-d]pirimidina
74	4-Cloro-5-ciclohexil-tieno[2,3-d]pirimidina
75	4-Cloro-2-metil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina
76	4-Cloro-5-fenil-2-trifluorometil-tieno[2,3-d]pirimidina
77	4-Cloro-2-isopropil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina
78	4-Cloro-2-etil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina
79	4-Cloro-6-metil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina
80	4-Cloro-5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tieno[2,3-d]pirimidina
81	5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-cloro-6-metiltieno[2,3-d]pirimidina
82	4-Cloro-5-(4-fluorofenil)-6-metiltieno[2,3-d]pirimidina

ES 2 324 536 T3

Ejemplo 83

Furan-2-ilmetil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

5 Una mezcla agitada de 4-cloro-5-feniltieno[2,3-d]pirimidina (2,2 g, 0,009 moles), furfurilamina (1,26 g, 0,013 moles), trietilamina (1,3 g) y etanol (20 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 horas y seguidamente se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (50 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (30 ml), se secó a vacío y se cristalizó en una mezcla de hexano y tolueno para proporcionar furan-2-ilmetil-(5-fenil-tieno[2,3-d] pirimidin-4-il)-amina en forma de un sólido amarillo pálido, P.F 77-79°C.

10

Ejemplo 84 a 100

15 Los compuestos indicados a continuación se prepararon de la misma manera que en el ejemplo 83, usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo	Compuesto
20 84	Ciclopropilmetil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
25 85	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-tiofen-2-ilmetil-amina
30 86	Bencil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
30 87	Alil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
35 88	Furano-2-ilmetil-metil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
35 89	Ciclohexilmetil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
40 90	Fenetil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
45 91	Ciclohexil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

50

55

60

65

ES 2 324 536 T3

92	Furano-2-ilmetil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
93	(4-Nitro-bencil)-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
94	(5-Tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-amina
95	Ciclopropilmetil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
96	Isobutil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
97	Bencil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
98	Tiofen-2-ilmetil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
99	Alil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
100	Furano-2-ilmetil-metil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

40 Ejemplo 101

2-metil-n-(2-piridil)metil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

45 En un tubo de vidrio de 10 ml se colocaron 2-metil-4-cloro-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (0,076 g, 0,293 mmol), 2-(aminometil)piridina (0,0364 g, 0,03 mmol) y etanol (2,5 ml). El recipiente se selló con una lámina y se colocó en la cavidad del microondas. Se usó una irradiación de microondas de 200 W, siendo elevada la temperatura desde temperatura ambiente hasta 150°C. Una vez que se alcanzaron los 150°C, la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (4 ml) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. El sólido resultante se recogió por filtración se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar 2-metil-n-(2-piridil)metil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (0,084 g) en forma de un sólido blanco, P.F. 110-112°C.

55

60

65

ES 2 324 536 T3

Ejemplos 102-167

Los compuestos indicados a continuación se prepararon de la misma forma que en el ejemplo 101, usando los materiales de partida apropiados.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ejemplo	Compuesto
102	(1-Etil-pirrolidin-2-ilmetil)-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
103	N,N-Dimetil-2-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-acetamida
104	(3-Imidazol-1-il-propil)-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
105	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina
106	5-Fenil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-tieno[2,3-d]pirimidina
107	Furano-3-ilmetil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
108	(5-Metil-furano-2-ilmetil)-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
109	4-(Furano-2-ilmetoxi)-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina
110	(1-Metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
111	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2-piridin-2-il-etil)-amina
112	Éster metílico de ácido (5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-acético
113	(2-Metoxi-etil)-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
114	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(tetrahidro-furano-2-ilmetil)-amina

ES 2 324 536 T3

115	Tiofen-2-ilmetil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
116	[1,3]Dioxolan-2-ilmetil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
117	4-(Furano-2-ilmetilsulfanil)-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina
118	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2-tiofen-2-il-etil)-amina
119	4-Benciloxi-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina
120	5-Fenil-4-(piridin-2-ilmetilsulfanil)-tieno[2,3-d]pirimidina
121	[5-(5-Metil-piridin-2-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
122	Furano-2-ilmetil-[5-(5-metil-piridin-2-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina
123	[5-(4-Fluoro-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
124	[5-(4-Fluoro-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-furano-2-ilmetil-amina
125	[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-(5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
126	Furano-2-ilmetil-(5-p-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
127	[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-(5-p-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
128	1-[2-(5-p-Tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-amino)-etil]-imidazolidin-2-ona
129	4-(Naftalen-2-iloxi)-5-p-tolil-tieno[2,3-d]pirimidina
130	Fenetil-(5-p-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
131	Éster metílico de ácido 4-(5-p-Tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-oxi)-benzoico
132	[2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-[5-

ES 2 324 536 T3

	(3,4-dimetil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina
5	133 [5-(3,4-Dimetil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin--4il]-furano-2-ilmetil-amina
10	134 4-(4-terc-Butil-fenoxi)-5-(4-cloro-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidina
15	135 [5-(4-Cloro-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-furano-2-ilmetil-amina
20	136 [5-(4-Cloro-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenetil-amina
25	137 [5-(4-Bromo-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-amina
30	138 [5-(4-Metoxi-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
35	139 Furano-2-ilmetil-[5-(4-metoxi-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina
40	140 (6-Etil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil-amina
45	141 (6-Etil-5-furano-3-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil-amina
50	142 Piridin-2-ilmetil-(5-o-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
55	143 Furano-2-ilmetil-(5-o-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
60	144 [5-(4-terc-Butil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
65	145 [5-(4-terc-Butil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-furano-2-ilmetil-amina
	146 (5-Ciclohexil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina
	147 (5-Ciclohexil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil-amina
	148 (2-Isopropil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-

ES 2 324 536 T3

	piridin-2-ilmetil-amina
5	149 (5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(1-piridin-2-il-etil)-amina
10	150 Furano-2-ilmetil-(2-metil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
15	151 (5-Fenil-2-trifluorometil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina
20	152 (2-Etil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina
25	153 (2-Etil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil-amina
30	154 (6-Metilpiridin-2-ilmetil)-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
35	155 [5-(4-Fluorofenil)-2-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
40	156 (3-metil-piridin-2-ilmetil)-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
45	157 (6-Metil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina
50	158 (5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amina
55	159 6-Metil-5-fenil-4-piperidin-1-il-tieno[2,3-d]pirimidina
60	160 Ácido 2-[(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-metil]-nicotínico
65	161 (5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2-tiofen-2-il-tiazol-4-ilmetil)-amina
	162 (2-Fenil-tiazol-4-ilmetil)-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamina
	163 Fenetil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
	164 (6-Bromo-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina
	165 (6-Bromo-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-

ES 2 324 536 T3

	furano-2-ilmetil-amina
166	6-Metil-N-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
167	6-Bromo-N-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

Ejemplo 168

5-fenil-1,3H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona

Una mezcla de 2-amino-4-fenil-tiofeno-3-carboxilato de etilo (2,0 g, 8,1 mmol) y cianato de potasio (2,0 g, 24,3 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El material sólido resultante se separó por filtración. El filtrado se diluyó con agua (50 ml) y el sólido precipitado se separó por filtración. Los dos sólidos se combinaron, se pusieron en suspensión en agua (100 ml) y se hicieron alcalinos mediante la adición de solución concentrada de hidróxido de sodio. La suspensión resultante se calentó a 100°C durante 2 horas con agitación, seguidamente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó mediante la adición de ácido acético glacial. El sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar 5-fenil-1,3H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (1,1 g) en forma de un sólido blanco que se usó sin purificación adicional.

Ejemplos 169 a 174

Los compuestos indicados a continuación se prepararon de la misma forma que en el ejemplo 168, usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo	Compuesto
169	5-(4-Fluorofenil)-1,3H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona
170	6-Metil-1,3H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona
171	5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1,3H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona
172	5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-6-metil-1,3H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona
173	5-(4-Fluorofenil)-6-metil-1,3H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona
174	6-Metil-5-fenil-1,3H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona

Ejemplo 175

2,4-dicloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina

Una mezcla agitada de 5-fenil-1,3H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (1,07 g, 4,39 mmol) y dicloruro fenilfosfónico (100 ml) se calentó a 150°C durante 7 horas y seguidamente se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución oscura resultante se vertió en hielo-agua y se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Los extractos

ES 2 324 536 T3

combinados se lavaron con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (150 ml) y se secaron (MgS₄). El disolvente se separó a vacío y el residuo aceitoso se trituró con petróleo a 40-60°C para proporcionar 2,4-dicloro-5-feniltieno[2,3-d]pirimidina (0,82 g) en forma de un sólido amarillo pálido que se usó sin purificación adicional.

5 Ejemplos 176 a 180

Los compuestos indicados a continuación se prepararon de la misma forma que en el ejemplo 175, usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo	Compuesto
176	2,4-Dicloro-5-(4-fluoro-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidina
177	5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2,4-dicloro-tieno[2,3-d]pirimidina
178	2,4-Dicloro-6-metil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidina
179	2,4-Dicloro-5-(4-fluorofenil)-6-metiltieno[2,3-d]pirimidina
180	5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2,4-dicloro-6-metiltieno[2,3-d]pirimidina

Ejemplo 181

(2-cloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina (0,82 g, 2,92 mmol), 2-(aminometil)piridina (0,35 g, 3,21 mmol), trietilamina (0,32 g, 0,45 ml, 3,21 mmol) y propan-2-ol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción y la fase orgánica se extrajo usando diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua y se secaron (MgSO₄). El disolvente se separó a vacío para proporcionar 2-cloro-N-(2-piridil)metil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (1,0 g) en forma de un sólido blanco que se usó sin purificación adicional.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 324 536 T3

Ejemplos 182 a 187

Los compuestos indicados a continuación se prepararon de la misma forma que en el ejemplo 181, usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo	Compuesto
182	(2-Cloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)- furano-2-ilmetil-amina;
183	[2-Cloro-5-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin- 4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
184	(2-Cloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(6- metil-piridin-2-il-metil)-amina
185	[2-Cloro-5-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin- 4-il]-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amina
186	(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-cloro-tieno[2,3- d]pirimidin-4-il)-(6-metil-piridin-2-ilmetil)- amina
187	(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-cloro-tieno[2,3- d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina

Ejemplo 188

N²-ciclopropilmetil-5-fenil-N⁴-piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

En un tubo de vidrio de 10 ml se colocaron 2-cloro-N-(2-piridil)metil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (0,03 g, 0,0852 mmol) y ciclopropilmetilamina (0,5 ml). El recipiente se selló con una lámina y se colocó en la cavidad del microondas. Se usó una irradiación de microondas de 200 W, siendo elevada la temperatura desde temperatura ambiente hasta 200°C. Una vez que se alcanzaron los 200°C, la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 40 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (4 ml) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. El sólido resultante se recogió por filtración se lavó con agua y se secó bajo presión reducida para proporcionar N²-ciclopropilmetil-5-fenil-N⁴-piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,025 g) en forma de un sólido amarillo P.F. 109-111°C.

Ejemplos 189 a 224

Los compuestos indicados a continuación se prepararon de la misma forma que en el ejemplo 188, usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo	Compuesto
189	N ² -(2-Metoxietil)-5-fenil-N ⁴ -(piridin-2- ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina
190	2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]- tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol
191	(2-Metoxi-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)- piridin-2-ilmetil-amina

ES 2 324 536 T3

192	5-Fenil-N-4-piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina
193	N,N'-Bis(2-furilmetil)-5-feniltieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina
194	5-(3,4-Dimetilfenil)-N-(2-furilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
195	(2-Benciloxi-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil-amina
196	N ² -metil-5-fenil-N ⁴ -(piridin-2-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina
197	(2-Morfolin-4-il-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina
198	N ² ,N ² -Dimetil-5-fenil-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidino-2,4-diamina
199	5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidino-2-carbonitrilo
200	5-(4-Fluorofenil)-N ² ,N ² -dimetil-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina
201	Éster metílico de ácido 1-{5-(4-Fluorofenil)-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-piperidina-4-carboxílico
202	Éster etílico de ácido 3-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-propiónico
203	[2-(2-Metoxi-etoxi)-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
204	5-(4-Fluorofenil)-N ² -metil-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina
205	5-(4-Fluorofenil)-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina
206	2-(1-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-piperidin-4-il)-etanol
207	[5-(4-Fluorofenil)-2-morfolin-4-il-tieno[2,3-

ES 2 324 536 T3

	d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
5	208 2-((2-Hidroxi-etil)-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-amino)-etanol
10	209 5-(4-Fluorofenil)-N ² -(2-metoxi-etil)-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina
15	210 2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-propano-1,3-diol
20	211 [2-(2-Dimetilamino-etoxi)-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
25	212 2-{5-(4-Fluorofenil)-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol
30	213 2-{4-[(6-Metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol
35	214 3-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-propano-1,2-diol
40	215 [2-(4-Metil-piperazin-1-il)-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
45	216 2-{4-[(6-Metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol
50	217 2-((2-Hidroxi-etil)-{4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-amino)-etanol
55	218 2-{5-(4-Fluorofenil)-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol
60	219 2-[[5-(4-Fluorofenil)-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-{2-hidroxi-etil)-amino]-etanol
65	220 2-{5-(4-Fluorofenil)-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-{2-hidroxi-etil)-amino]-etanol
	221 2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-

ES 2 324 536 T3

	etanol
5	222 2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol
10	223 2-[(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol
15	224 2-[(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol
20	

Ejemplo 225

Éster etílico de ácido (4-oxo-5-fenil-3,4-dihicotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)acético

Se hizo burbujear cloruro de hidrógeno a través de una mezcla de reacción agitada de éster etílico de ácido 2-amino-4-feniltiofeno-3-carboxílico (4,94 g, 0,02 moles) en cianoacetato de etilo (50 ml) durante 2 horas. Se formó inicialmente una suspensión espesa que se disolvió lentamente al calentar suavemente. La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. Se separó el cloruro de hidrógeno en exceso haciendo burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción y la mayor parte del cianoacetato de etilo en exceso se separó por destilación a presión reducida. El residuo sólido se recristalizó en etanol para proporcionar Éster etílico de ácido (4-oxo-5-fenil-3,4-dihicotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)acético (3,64 g) que se usó sin purificación adicional.

Ejemplos 226 a 230

Los compuestos indicados a continuación se prepararon de la misma forma que en el ejemplo 225, usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo	Compuesto
45	226 Éster etílico de ácido [5-(4-Fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-acético
50	227 Éster etílico de ácido (5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-acético
55	228 Éster etílico de ácido (6-Metil-4-oxo-5-fenil-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-acético
60	229 Éster etílico de ácido [5-(4-Fluorofenil)-6-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-acético
65	230 Éster etílico de ácido (5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-acético

ES 2 324 536 T3

Ejemplo 231

Éster etílico de ácido (4-cloro-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2-il)acético

5 Una solución agitada de éster etílico de ácido (4-oxo-5-fenil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)acético (1,0 g, 3,185 mmol), cloruro de fosforilo (15 ml) y N,N-dimetilanilina (4,8 ml) se calentó bajo reflujo durante 6 horas y seguidamente se dejó en reposo en temperatura ambiente durante 18 horas. El cloruro de fosforilo en exceso se separó a vacío para proporcionar un residuo oscuro, que se disolvió en diclorometano (100 ml) y seguidamente se lavó con agua (2 x 50 ml) seguido de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (50 ml). La capa orgánica se
10 secó (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para proporcionar el producto en bruto. Una purificación mediante cromatografía rápida (sílice) eluyendo con diclorometano y éter de petróleo a 40°-60° (3:1) proporcionó Éster etílico de ácido (4-cloro-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2-il)acético en forma de un sólido amarillo pálido (0,86 g).

15 Ejemplos 232 a 236

Los compuestos indicados a continuación se prepararon de la misma forma que en el ejemplo 231, usando los materiales de partida apropiados.

20

Ejemplo	Compuesto
232	Éster etílico de ácido [4-Cloro-5-(4-Fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-acético
233	Éster etílico de ácido (4-Cloro-5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-acético
234	Éster etílico de ácido (4-Cloro-6-metil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-acético
235	Éster etílico de ácido [4-Cloro-5-(4-fluorofenil)-6-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-acético
236	Éster etílico de ácido (5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-cloro-6-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-acético

50

Ejemplo 237

Éster etílico de ácido {5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-acético

55 Una mezcla agitada de éster etílico de ácido (4-cloro-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2-il)acético (0,36 g, 1,08 mmol), 2-aminometilpiridina (0,12 ml, 1,19 mmol), trietilamina (0,17 ml, 1,19 mmol) y etanol (8 ml) se calentó bajo reflujo durante 4 horas. Seguidamente la solución se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para proporcionar el producto en bruto. Una purificación mediante cromatografía rápida (sílice) eluyendo con acetato de etilo y éter de petróleo 40°-60° (1:2) proporcionó Éster etílico de ácido {5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-acético en forma de una goma incolora (0,41 g).
60

65

ES 2 324 536 T3

Ejemplos 238 a 249

Los compuestos indicados a continuación se prepararon de la misma forma que en el ejemplo 237, usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo	Compuesto
238	Éster etílico de ácido {4-[(Furano-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-acético
239	Éster etílico de ácido {5-(4-Fluorofenil)-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-acético
240	Éster etílico de ácido {5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-acético
241	Éster etílico de ácido {5-(4-Fluorofenil)-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-acético
242	Éster etílico de ácido {5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-acético
243	Éster etílico de ácido {6-Metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-acético
244	Éster etílico de ácido {5-(4-Fluorofenil)-6-metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-acético
245	Éster etílico de ácido {5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-acético
246	Éster etílico de ácido {6-Metil-5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-

ES 2 324 536 T3

	d]pirimidin-2-il)-acético
5	247 Éster etílico de ácido {5-(4-Fluorofenil)-6-metil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-acético
10	248 Éster etílico de ácido {5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-acético
15	249 Éster etílico de ácido 4-[(6-Metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxílico
20	

Ejemplo 250

25 *2-[5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]etanol*

30 Una solución agitada de éster etílico de ácido {5-fenil-4[(piridin-2-ilmetil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}acético (0,10 g, 0,248 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml) se enfrió en un baño con hielo y se trató, bajo atmósfera de nitrógeno con hidruro de isobutil-aluminio (solución 1 M en hexano, 1,04 ml, 1,04 mmol) durante aproximadamente 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se enfrió seguidamente en un baño con hielo y se inactivó mediante la adición lenta de metanol (0,5 ml) seguido de agua (1 ml). La mezcla seguidamente se diluyó con solución 2 M de hidróxido de sodio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para proporcionar el producto en bruto. Una purificación mediante cromatografía rápida (sílice) eluyendo con acetato de etilo y éter de petróleo 40°-60° (4:1) proporcionó 2-[5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]etanol en forma de un sólido blanco apagado (0,05 g, P.F. 90°-92°C).

ES 2 324 536 T3

Ejemplos 251-262

Los compuestos indicados a continuación se prepararon de la misma forma que en el ejemplo 250, usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo	Compuesto
251	2-{4-[(Furano-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidini-2-il}-etanol
252	2-{4-[(6-Metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-etanol
253	2-{5-(4-Fluorofenil)-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-etanol
254	2-{5-(4-Fluorofenil)-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-etanol
255	2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-etanol
256	2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-etanol
257	2-{6-Metil-5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-etanol
258	2-{6-Metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-etanol
259	2-{5-(4-Fluorofenil)-6-metil-4-[(piridin-2-ilmetil)-aminotieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-etanol
260	2-{5-(4-Fluorofenil)-6-metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-etanol
261	2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-etanol
262	2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-4-[(6-metil-

ES 2 324 536 T3

	piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-etanol
--	--

5

Ejemplo 263

10 *Éster dietílico de ácido 2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}malónico*

Se trató hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 64 mg, 1,59 mmol) con una solución de éster etílico de ácido {5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}acético (0,43 g, 1,06 mmol) en carbonato de dietilo (2,5 ml). La supresión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se dejó en reposo durante 18 horas. Seguidamente la mezcla se inactivó con solución acuosa de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con dietil-éter (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para proporcionar el producto en bruto. Una purificación mediante cromatografía rápida (sílice) eluyendo con diclorometano seguido de diclorometano y acetato de etilo (5:1) proporcionó Éster dietílico de ácido 2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}malónico en forma de una goma incolora (0,32 g).

20

Ejemplos 264 a 274

Los compuestos indicados a continuación se prepararon de la misma forma que en el ejemplo 263, usando los materiales de partida apropiados.

25

Ejemplo	Compuesto
264	Éster dietílico de ácido 2-{5-(4-Fluorofenil)-4[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-malónico
265	Éster dietílico de ácido 2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-malónico

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 324 536 T3

266	Éster dietílico de ácido 2-{5-(4-Fluorofenil)-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tienofeno[2,3-d]pirimidin-2-il}-malónico
267	Éster dietílico de ácido 2-{4-[(6-Metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-malónico
268	Éster dietílico de ácido 2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[(6-metil-piridini-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-malónico
269	Éster dietílico de ácido 2-{6-Metil-5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-malónico
270	Éster dietílico de ácido 2-{5-(4-Fluorofenil)-6-metil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-malónico
271	Éster dietílico de ácido 2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-malónico
272	Éster dietílico de ácido 2-{6-Metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-malónico
273	Éster dietílico de ácido 2-{5-(4-Fluorofenil)-6-metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-malónico
274	Éster dietílico de ácido 2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-malónico

Ejemplo 275

2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-propano-1,3-diol

Una solución agitada de éster dietílico de ácido 2-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}malónico (0,32 g, 0,672 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se enfrió en un baño con hielo y se trató bajo una atmósfera de nitrógeno, con hidruro de diisobutilaluminio (solución 1 M en hexano, 5,52 ml, 5,52 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. Seguidamente la mezcla resultante se enfrió en un baño con hielo y se inactivó mediante la adición lenta de metanol (5 ml) seguido de agua (10 ml). Seguidamente la mezcla se diluyó con solución 2 M de hidróxido de sodio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para proporcionar el producto en bruto. Una purificación mediante cromatografía rápida (sílice eluyendo con metanol al

ES 2 324 536 T3

5% en diclorometano proporcionó 2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-propano-1,3-diol en forma de un sólido amarillo pálido (0,08 g), P.F. 137-139°C.

5 Ejemplos 276 a 286

Los compuestos indicados a continuación se prepararon de la misma forma que en el ejemplo 275, usando los materiales de partida apropiados.

10

Ejemplo	Compuesto
276	2-{4-[(6-Metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-propano-1,3-diol
277	2-{5-(4-Fluorofenil)-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-propano-1,3-diol
278	2-{5-(4-Fluorofenil)-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-propano-1,3-diol
279	2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[(piridini-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 324 536 T3

	propano-1,3-diol
5	280 2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-propano-1,3-diol
10	281 2-{6-Metil-5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-propano-1,3-diol
15	282 2-{6-Metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-propano-1,3-diol
20	283 2-{5-(4-Fluorofenil)-6-metil-4-[(piridin-2-ilmetil)-aminotieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-propano-1,3-diol
25	284 2-{5-(4-Fluorofenil)-6-metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-propano-1,3-diol
30	285 2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-propano-1,3-diol
35	286 2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-propano-1,3-diol
40	

Ejemplo 287

N-Metil-2-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}acetamida

50 En un tubo de vidrio de 10 ml se colocó éster etílico de ácido {5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}acético (35 mg, 0,088 mmol) y una solución saturada de metilamina en etanol (2,0 ml). El tubo se selló con una lámina y se colocó en la cavidad del microondas. Se usó una irradiación de microondas de 200 W, siendo elevada la temperatura desde temperatura ambiente hasta 100°C. Una vez que se alcanzaron los 100°C la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos. Seguidamente la temperatura se elevó hasta 150°C y la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos adicionales. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía (sílice eluyendo con metanol al 5% en diclorometano para proporcionar N-Metil-2-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}acetamida (2 mg).

ES 2 324 536 T3

Ejemplos 288 a 298

Los compuestos indicados a continuación se prepararon de la misma forma que en el ejemplo 287, usando los materiales de partida apropiados.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ejemplo	Compuesto
288	N-Metil- 2-{4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-acetamida
289	2-{5-(4-Fluorofenil)-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-N-metil-acetamida
290	2-{5-(4-Fluorofenil)-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-N-metil-acetamida
291	2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-N-metil-acetamida
292	2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-N-metil-acetamida
293	N-Metil- 2-{6-metil-5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-acetamida
294	N-Metil- 2-{6-metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-acetamida
295	2-{5-(4-Fluorofenil)-6-metil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-N-metil-acetamida
296	2-{5-(4-Fluorofenil)-6-metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-N-metil-acetamida
297	2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-N-metil-acetamida
298	2-{5-Benzo[1,3]dioxo-5-il-6-metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-N-metil-acetamida

ES 2 324 536 T3

Ejemplo 299

2-clorometil-5-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

5 Se hizo burbujear cloruro de hidrógeno a través de una solución agitada de éster etílico de ácido 2-amino-4-feniltiofeno-3-carboxílico (2,94 g, 0,02 moles) y cloroacetnitrilo (1,4 ml, 0,022 moles) en 1,4 dioxano anhidro (60 ml) durante aproximadamente 4 horas. Se formó inicialmente una suspensión espesa que se disolvió lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de ser vertida en agua (250 ml) y se basificó (pH 8) mediante la adición de hidrógeno-carbonato de sodio. Seguidamente la materia sobrenadante se separó por decantación para dejar un sólido gomoso que se trituró con etanol acuoso para proporcionar 2-clorometil-5-fenil-3H-tieno[2,3-d] pirimidin-4-ona en forma de un sólido amarillo (3,70 g) que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 300

4-cloro-2-clorometil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidina

Una suspensión agitada de 2-clorometil-5-fenil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (1,5 g, 5,42 mmol) y cloruro de fosforilo (23 ml) se calentó bajo reflujo durante 7 horas y seguidamente se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. El cloruro de fosforilo en exceso se separó a vacío para proporcionar un residuo oscuro, que se disolvió en diclorometano (100 ml) y seguidamente se lavó con agua (2 x 100 ml) seguida de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (100 ml). El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para proporcionar el producto en bruto. Una purificación mediante cromatografía rápida (sílice) eluyendo con diclorometano proporcionó 4-cloro-2-clorometil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido amarillo pálido (1,42 g).

Ejemplo 301

(2-Clorometil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetilamina

Una mezcla de reacción de 4-cloro-2-clorometil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidina (0,50 g, 1,69 mmol), 2-aminometilpiridina (0,17 ml, 1,69 mmol), trietilamina (0,26 ml, 1,86 mmol) y propan-2-ol (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Seguidamente la solución se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml).

35 Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para proporcionar el producto en bruto. Una purificación mediante cromatografía rápida (sílice) eluyendo con acetato de etilo y éter de petróleo a 40°-60° (1:4) proporcionó (2-Clorometil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetilamina en forma de un sólido amarillo (0,17 g), P.F. 97°-99°C.

Ejemplo 302

(2-Dimetilaminometil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetilamina

45 En un tubo de vidrio de 10 ml se colocó (2-clorometil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetilamina (50 mg, 0,136 mmol) y una solución saturada de dimetilamina en etanol (2,0 ml). El tubo se selló con una lámina y se colocó en la cavidad del microondas. Se usó una irradiación de microondas de 200 W, siendo elevada la temperatura desde temperatura ambiente hasta 150°C. Una vez que se alcanzaron los 150°C, la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 10 minutos. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para proporcionar el producto en bruto. Una purificación mediante cromatografía rápida (sílice) eluyendo con trietilamina al 4% en acetato de etilo proporcionó (2-Dimetilaminometil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetilamina en forma de una goma amarilla (36 mg).

ES 2 324 536 T3

Ejemplos 303 a 304

Los compuestos indicados a continuación se prepararon de la misma forma que en el ejemplo 302, usando los materiales de partida apropiados.

5

Ejemplo	Compuesto
303	(2-Morfolin-4-ilmetil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina
304	(2-Metilaminometil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina

10

15

Ejemplo 305

20 *(2-Metoximetil-5-feniltien[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetilamina*

25

30

En un tubo de vidrio de 10 ml se colocó metanol anhidro (1 ml). Éste se en un baño con hielo y se trató con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 6 mg, 0,147 mmol). Después de agitar durante aproximadamente 10 minutos, se añadió (2-clorometil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetilamina (36 mg, 0,098 mmol). El tubo se selló con una lámina y se colocó en la cavidad del microondas. Se usó una irradiación de microondas de 200 W, siendo elevada la temperatura desde temperatura ambiente hasta 150°C. Una vez que se alcanzaron los 150°C, la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 10 minutos. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para proporcionar el producto en bruto. Una purificación mediante cromatografía rápida (sílice) eluyendo con acetato de etilo y éter de petróleo de 40°-60° (3:2) proporcionó (2-metoximetil-5-feniltien[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetilamina en forma de una goma marrón pálido (1 mg).

Ejemplo 306

35

6-bromo-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

40

Una suspensión de 3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (7,68 g, 0,056 moles) en ácido acético glacial (75 ml) se trató con bromo (7,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar 6-bromo-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona en forma de un sólido marrón claro (11,64 g) que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 307

45

El compuesto indicado a continuación se preparó de la misma forma que en el Ejemplo 306, usando los materiales de partida apropiados.

50

Ejemplo	Compuesto
307	6-Bromo-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

55

Ejemplo 308

6-bromo-4-clorotieno[2,3-d]pirimidina

60

65

Se añadió por partes 6-bromo-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (11,64 g, 0,05 moles) a cloruro de fosforilo (220 ml) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 6 horas. Seguidamente el cloruro de fosforilo en exceso se separó a vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (250 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml), seguido de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (100 ml). La capa orgánica seguidamente se secó (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para proporcionar 6-bromo-4-clorotieno[2,3-d]pirimidina (9,06 g) en forma de un sólido amarillo, que se usó sin purificación adicional.

ES 2 324 536 T3

Ejemplo 309

El compuesto indicado a continuación se preparó de la misma forma que en el Ejemplo 308, usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo	Compuesto
309	6-Bromo-4-cloro-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4 (3H)-ona

Ejemplo 310

5-bromo-4-clorotieno[2,3-d]pirimidina

Una solución agitada de 6-bromo-4-clorotieno[2,3-d]pirimidina (4,0 g, 0,016 moles) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se enfrió en un baño de hielo seco/acetona y se trató bajo una atmósfera de nitrógeno, con diisopropilamida de litio (solución 1,8 M en tetrahidrofurano, 9,0 ml, 0,016 moles) durante aproximadamente 20 minutos. La solución oscura resultante se agitó en frío durante 1 hora y seguidamente se trató con una mezcla de agua (5 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) durante aproximadamente 20 minutos. Seguidamente la mezcla se dejó calentar hasta aproximadamente 0°C antes de ser vertida en agua (250 ml) y extraída con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para proporcionar el producto en bruto. Una purificación mediante cromatografía rápida (sílice) eluyendo con diclorometano proporcionó 5-bromo-4-clorotieno[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido marrón pálido (3,8 g).

Ejemplo 311

(5-Bromotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetilamina

Una mezcla agitada de 5-bromo-4-clorotieno[2,3-d]pirimidina (3,8 g, 15,2 mmol), etanol (250 ml), trietilamina (2,32 ml, 16,7 mmol) y 2-aminometilpiridina (1,72 ml, 16,7 mmol) se calentó bajo reflujo durante 2,5 horas. Seguidamente la solución se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para proporcionar el producto en bruto. Una purificación mediante cromatografía rápida (sílice) eluyendo con acetato de etilo y éter de petróleo de 40°-60° (1:1) proporcionó (5-bromotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetilamina en forma de un sólido amarillo (3,1 g, P.F. 127°-129°C).

Ejemplo 312

[5-(1-Metil-1H-indol-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]piridin-2-ilmetilamina

En un tubo de vidrio de 10 ml se colocaron 5-bromotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]piridin-2-ilmetilamina (47 mg, 0,146 mmol), ácido N-metilindol-5-borónico (51 mg, 0,294 mmol), trifenilfosfina-Pd(0) unido a polímero (Argonaut PS-PPh₃-Pd, 0,13 mmol/g, 146 mg, 0,0146 mmol), carbonato de sodio (46 mg, 0,440 mmol), dimetoxietano (0,75 ml), etanol (0,75 ml) y agua (0,5 ml). El tubo se selló con una lámina y se colocó en la cavidad del microondas. Se usó una irradiación de microondas de 200 W, siendo elevada la temperatura desde temperatura ambiente hasta 150°C. Una vez que se alcanzaron los 150°C, la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla resultante se filtró a través Kieselburg, siendo lavado el sólido filtrado por medio de agua y diclorometano. El filtrado seguidamente se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄). El disolvente se separó a vacío para proporcionar el producto en bruto. Una purificación mediante cromatografía rápida (sílice) eluyendo con acetato de etilo y éter de petróleo de 40°-60° (1:1) proporcionó [5-(1-metil-1H-indol-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]piridin-2-ilmetilamina en forma de un sólido amarillo (25 mg), P.F. 184-185°C.

ES 2 324 536 T3

Ejemplos 313 a 333

Los compuestos indicados a continuación se prepararon de la misma forma que en el ejemplo 312, usando los materiales de partida apropiados.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ejemplo	Compuesto
313	Piridin-2-ilmetil-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina
314	(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina
315	[5-(4-Dimetilamino-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
316	[5-(3,4-Dimetil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
317	Piridin-2-ilmetil-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina
318	Piridin-2-ilmetil-(5-p-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
319	(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina
320	[5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina

ES 2 324 536 T3

321	[5-(3-Clorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
322	[5-(3-Metoxifenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
323	[5-(1H-Indol-6-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
324	[5-(4-Metoximetoxi-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
325	[5-(4-Clorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
326	[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
327	Éster metílico de ácido 4-{4-[(Piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-benzoico
328	[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
329	[5-(2,4-Dicloro-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
330	[5-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
331	[5-(3-Fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
332	[5-(4-Morfolin-4-il-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
333	[5-(3,4-Difluoro-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina

Ejemplo 334

60 *5-bromo-6-metil-1H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona*

En un matraz de fondo redondeado de vidrio marrón se introdujeron 6-metil-1H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (2,70 g, 14,8 mmol) y ácido acético glacial (30 ml). Se añadió bromo (2,70 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 ml) y el sólido se recogió por filtración, se lavó a fondo con agua y seguidamente se secó a vacío para proporcionar 5-bromo-6-metil-1H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona en forma de un sólido marrón (2,43 g) que se usó sin purificación adicional.

ES 2 324 536 T3

Ejemplo 335

5-bromo-2,4-dicloro-6-metiltieno[2,3-d]pirimidina

5 Una mezcla agitada de 5-bromo-6-metil-1H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (2,43 g, 9,3 mmol) y dicloruro fenilfosfónico (15 ml) se calentó a una temperatura de 150°C durante 6 horas en un recipiente protegido por medio de un tubo secador de cloruro de calcio. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua (250 ml). Después de agitar durante 45 minutos, la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) seguido de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (100 ml) y se secaron (MgSO₄). El disolvente se separó a vacío para proporcionar el producto en
10 bruto que se purificó mediante cromatografía rápida (sílice) eluyendo con diclorometano, proporcionando 2,02 g de 5-bromo-2,4-dicloro-6-metiltieno[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido amarillo.

15 Ejemplo 336

5-Bromo-2-cloro-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetilamina

Una mezcla agitada de 5-bromo-2,4-dicloro-6-metiltieno[2,3-d]pirimidina (1,0 g, 3,35 mmol), etanol (40 ml),
20 2-aminometilpiridina (0,40 ml, 3,69 mmol) y trietilamina (0,50 ml, 3,69 mmol) se calentó a una temperatura de 60°C durante 1 hora. Seguidamente la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para proporcionar un residuo. Una purificación mediante cromatografía rápida (sílice) eluyendo con diclorometano seguido de acetato de etilo al 5% en diclorometano proporcionó 5-Bromo-2-cloro-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetilamina en forma de un sólido blanco (0,99 g).
25

Ejemplo 337

30 El compuesto indicado a continuación se preparó de la misma forma que en el Ejemplo 336, usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo	Compuesto
337	5-Bromo-2-cloro-6-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amina

40

Ejemplo 338

2-[15-Bromo-6-metil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-(2-hidroxietil)amino]etanol

En un tubo de vidrio de 10 ml se colocaron 5-bromo-2-cloro-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetilamina (0,10 g, 0,27 mmol) y dietanolamina (0,80 ml). El tubo se selló con una lámina y se colocó en la cavidad de un microondas. Se usó una irradiación de microondas de 200 W, siendo elevada la temperatura desde temperatura ambiente hasta 200°C. Una vez que se alcanzaron 200°C, la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante
50 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó a vacío para proporcionar el producto en bruto, que se recrystalizó en diclorometano para proporcionar 2-[15-Bromo-6-metil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-(2-hidroxietil)amino]etanol en forma de un sólido blanco (0,71 g, P.F. 152°C).
55

60

65

ES 2 324 536 T3

Ejemplos 339 a 341

Los compuestos indicados a continuación se prepararon de la misma forma que en el ejemplo 338, usando los materiales de partida apropiados.

5

Ejemplo	Compuesto
339	2-{5-Bromo-6-metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol
340	2-[15-Bromo-6-metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol
341	2-({5-Bromo-6-metil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}amino)-etanol

25

Ejemplo 342

30

2-((2-hidroxi-etil)-(6-metil-5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)etanol

35

En un tubo de vidrio de 10 ml se colocaron 2-[[5-bromo-6-metil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-(2-hidroxi-etil)amino]etanol (32 mg, 0,073 mmol) ácido fenilborónico (20 mg, 0,166 mmol), carbonato de sodio (26 mg, 0,249 mmol), trifenilfosfina (7 mg, 0,025 mmol), acetato de paladio (II) (2 mg, 0,008 mmol), dimetoxietano (0,75 ml) y agua (0,25 ml). El tubo se selló con una lámina y se colocó en la cavidad de un microondas. Se usó una irradiación de microondas de 200 W, siendo elevada la temperatura desde temperatura ambiente hasta 150°C. Una vez que se alcanzaron 150°C, la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml), se extrajo en diclorometano (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄). El disolvente se separó a vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía rápida (sílice) eluyendo con acetato de etilo seguido de metanol al 5% en acetato de etilo para proporcionar 2-((2-hidroxi-etil)-(6-metil-5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)etanol en forma de una goma marrón (7 mg).

40

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 324 536 T3

Ejemplos 343 a 353

Los compuestos indicados a continuación se prepararon de la misma forma que en el ejemplo 342, usando los materiales de partida apropiados.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ejemplo	Compuesto
343	2-[[5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol
344	2-[[5-(4-Fluorofenil)-6-metil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol
345	2-{6-Metil-5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol
346	2-{6-Metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol
347	2-((2-Hidroxi-etil)-{6-metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-amino)-etanol
348	2-{5-(4-Fluorofenil)-6-metil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol
349	2-{5-(4-Fluorofenil)-6-metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol
350	2-[[5-(4-Fluorofenil)-6-metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol
351	2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol
352	2-{5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol
353	2-[[5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-metil-4-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol

ES 2 324 536 T3

Ejemplo 354

Los datos analíticos para los compuestos representativos de los Ejemplos anteriores se indican en la Tabla siguiente.

Ejemplo	Espectro RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃ ; Me ₄ Si),	Espectro de masas (m/z) (APCI)
101	2,65 (3H, s), 4,72 (2H, d), 6,5 (1H, s ancho), 6,98 (1H, s), 7,12 (1H, m), 7,19 (1H, d), 7,48 (5H, s), 7,60 (1H, t), 8,25 (1H, d).	333 (100%, [M+H] ⁺)
83	4,60 (2H, d), 5,27 (1H, s ancho), 6,07 (1H, d), 6,27 (1H, d), 7, (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,43 (5H, m), 8,55 (1H, s).	308 (100%, [M+H] ⁺)
105	4,73 (2H, s), 6,60 (1H, s ancho), 7,09 (1H, s), 7,12 (1H, m), 7,17 (1H, d), 7,51 (5H, m), 7,59 (1H, t), 8,25 (1H, d), 8,55 (1H, s).	319 (100%, [M+H] ⁺)
106	5,55 (2H, s), 6,62 (1H, d), 7,15	320 (100%,

ES 2 324 536 T3

5	(1H, m), 7,29 (1H, s), 7,36 (3H, m), 7,50 (3H, m), 8,55 (1H, m), 8,71 (1H, s).	[M+H] ⁺
10	190 3,60 (2H, m), 3,81 (2H, m), 4,42 (1H, s ancho), 4,61 (2H, d), 5,27 (1H, m), 6,31 (1H, s ancho), 6,65 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,46 (5H, s), 7,60 (1H, t), 8,25 (1H, d).	378 (100%, [M+H] ⁺)
15	189 3,38 (3H, s), 3,55 (2H, m), 3,65 (2H, m), 4,65 (2H, d), 5,19 (1H, m), 6,10 (1H, s ancho), 6,61 (1H, s), 7,11 (2H, m), 7,45 (5H, m), 7,60 (1H, t), 8,30 (1H, d).	393 (100%, [M+2H] ⁺)
20	191 4,02 (3H, s), 4,70 (2H, d), 6,60 (1H, s ancho), 6,85 (1H, s), 7,13 (2H, m), 7,48 (5H, s), 7,58 (1H, t), 8,24 (1H, d).	349 (100%, [M+H] ⁺)
25	196 3,00 (3H, d), 4,67 (2H, d), 4,82 (1H, s ancho), 6,07 (1H, s ancho), 6,60 (1H, s), 7,12 (2H, m), 7,43 (5H, m), 7,60 (1H, t), 8,31 (1H, d).	348 (100%, [M+H] ⁺)
30	197 3,72 (4H, m), 3,80 (4H, m), 4,62 (2H, d), 6,04 (1H, s ancho), 6,62 (1H, s), 7,13 (2H, m), 7,45 (5H, m), 7,59 (1H, t), 8,30 (1H, d).	404 (100%, [M+H] ⁺)
35	198 3,17 (6H, s), 4,68 (2H, d), 5,90 (1H s ancho), 6,59 (1H, s), 7,12 (1H, m), 7,18 (1H, d), 7,42 (5H, m), 7,58 (1H, t), 8,32 (1H, d).	363 (100%, [M+H] ⁺)
40	123 4,70 (2H, d), 6,65 (1H, s ancho), 7,09 (1H, s), 7,18 (4H, m), 7,48 337 (2H, m), 7,60 (1H, t), 8,25	337 (100%, [M+H] ⁺)
45		
50		
55		
60		
65		

ES 2 324 536 T3

	(1H, d), 8,56 (1H, s).		
5	138	3,90 (3H, s), 4,73 (2H, d), 6,64 (1H, s ancho), 7,04 (3H, m), 7,18 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,60 (1H, t), 8,28 (1H, d), 8,52 (1H, s).	350 (100%, [M+H] ⁺)
10			
15	84	0,07 (2H, m), 0,38 (2H, m), 0,82 (1H, m), 3,30 (2H, m), 5,41 (1H, s ancho), 7,18 (1H, s), 7,50 (5H, m), 8,56 (1H, s).	282 (100%, [M+H] ⁺)
20	135	4,61 (2H, d), 5,18 (1H, s ancho), 6,10 (1H, s), 6,28 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,32 (3H, m), 7,40 (2H, m), 8,51 (1H, s).	341 (100%, [M+H] ⁺)
25			
30	109	5,41 (2H, s), 6,28 (1H, d), 6,31 (1H, d), 7,26 (1H, s), 7,28 (3H, m), 7,40 (3H, m), 8,69 (1H, s).	309 (100%, [M+H] ⁺)
35	108	2,20 (3H, s), 4,55 (2H, d), 5,26 (1H, s ancho), 5,82 (1H, d), 5,92 (1H, d), 7,07 (1H, s), 7,41 (5H, s), 8,52 (1H, s).	322 (100%, [M+H] ⁺)
40			
45	133	2,25 (3H, s), 2,30 (3H, s), 4,65 (2H, s ancho), 5,41 (1H, s ancho), 6,08 (1H, d), 6,25 (1H, d), 7,02 (1H, s), 7,15 (3H, m), 7,28 (1H, d), 8,50 (1H, s).	336 (100%, [M+H] ⁺)
50	149	1,40 (3H, d), 5,37 (1H, m), 6,60 (1H, d), 7,06 (1H, s), 7,10 (2H, m), 7,48 (5H, m), 7,60 (1H, t), 8,22 (1H, d), 8,50 (1H, s).	334 (100%, [M+H] ⁺)
55			
60	150	2,63 (3H, s), 4,62 (2H, d), 5,20 (1H, s ancho), 6,06 (1H, d), 6,27 (1H, d), 6,98 (1H, s), 7,28 (1H, d), 7,40 (SH, m).	322 (100%, [M+H] ⁺)
65			
	152	1,35 (3H, t), 2,90 (2H,q), 4,75	347 (100%,

ES 2 324 536 T3

5		(2H, d), 6,35 (1H, s ancho), 7,00 (1H, s), 7,10 (1H, m), 7,20 (1H, d), 7,50 (SH, s), 7,60 (1H, t), 8,25 (1H, d).	[M+H] ⁺
10	312	3,85 (3H, s), 4,65 (2H, d), 6,45 (1H, s ancho), 6,55 (1H, d), 7,00 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,10 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,30 (1H, m), 7,40 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,75 (1H, s), 7,80 (1H, m), 8,50 (1H, s).	372 (100%, [M+H] ⁺)
15			
20			
25	313	4,75 (2H, d), 6,75 (1H, s ancho), 7,15 (3H, m), 7,20 (1H, m), 7,60 (3H, m), 7,80 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,60 (1H, s).	387 (100%, [M+H] ⁺)
30			
35	314	4,75 (2H, d), 6,05 (2H, s), 6,75 (1H, s ancho), 6,95 (3H, m), 7,05 (1H, s), 7,20 (2H, m), 7,60 (1H, t), 8,35 (1H, d), 8,50 (1H, s).	363 (100%, [M+H] ⁺)
40			
45	237	1,25 (3H, t), 3,90 (2H, s), 4,20 (2H, q), 4,70 (2H, d), 6,50 (1H, s ancho), 7,05 (1H, s), 7,10 (1H, m), 7,20 (1H, dd), 7,50 (5H, m), 7,60 (1H, t), 8,25 (1H, d).	405 (100%, [M+H] ⁺)
50			
55	275	3,20 (1H, m), 4,05 (4H, m), 4,40 (2H, s ancho), 4,65 (2H, d), 6,75 (1H, s ancho), 7,05 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,50 (SH, m), 7,60 (1H, m), 8,25 (1H, d).	393 (100%, [M+H] ⁺)
60			
65	250	3,10 (2H, t), 4,05 (2H, m), 4,65 (2H, d), 4,85 (1H, s ancho), 6,65 (1H, s ancho), 7,05 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,50 (SH, m), 7,60 (1H, m), 8,25 (1H, d).	363 (100%, [M+H] ⁺)

ES 2 324 536 T3

5	287	2,80 (3H, d), 3,85 (2H, s), 4,70 (2H, d), 6,55 (1H, s ancho), 7,05 390 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,50 (6H, m), 7,60 (1H, m), 8,30 (1H, d).	390 (100%, [M+H]+)
10			
15	302	2,40 (6H, s), 3,70 (2H, s), 4,75 (2H, d), 6,45 (1H, s ancho), 7,00 (1H, s), 7,10 (1H, m), 7,20 (1H, d), 7,50 (5H, s ancho), 7,60 (1H, t), 8,25 (1H, d).	376 (100%, [M+H]+)
20			
25	303	2,65 (4H, m), 3,80 (6H, m), 4,75 (2H, d), 6,40 (1H, s ancho), 7,05 (1H, s), 7,10 (1H, m), 7,20 (1H, dd), 7,50 (5H, s ancho), 7,60 (1H, m), 8,30 (1H, d).	418 (100%, [M+H]+)
30			
35	304	2,50 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,75 (2H, d), 6,50 (1H, s ancho), 7,05 (1H, s), 7,15 (1H, m), 7,20 (1H, d), 7,50 (6H, s ancho), 7,60 (1H, t), 8,30 (1H, d).	362 (100%, [M+H]+)
40			
45	305	3,55 (3H, s), 4,60 (2H, s), 4,75 (2H, d), 6,55 (1H, s ancho), 7,05 (1H, s), 7,10 (1H, m), 7,20 (1H, d), 7,50 (5H, s ancho), 7,60 (1H, t), 8,25 (1H, d).	363 (100%, [M+H]+)
50			
55	157	2,30 (3H, s), 4,65 (2H, d), 6,30 (1H, s ancho), 7,10 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,50 (3H, m), 7,60 (1H, t), 8,20 (1H, d), 8,50 (1H, s).	333 (100%, [M+H]+)
60			
65	342	2,20 (3H, s), 3,80 (4H, m), 3,85 (4H, m), 4,50 (2H, d), 4,75 (2H, s ancho), 6,05 (1H, s ancho), 7,10 (2H, m), 7,35 (2H, m), 7,50 (3H,	436 (100%, [M+H]+)

ES 2 324 536 T3

	m), 7,55 (1H, m), 8,25 (1H, d).		
5	343	2,20 (3H, s), 3,80 (4H, m), 3,90 (4H, m), 4,55 (2H, d), 4,75 (2H, s ancho), 6,00 (2H, s), 6,30 (1H, s ancho), 6,80 (2H, m), 6,95 (1H, d), 7,15 (2H, m), 7,60 (1H, t), 8,35 (1H, d).	480 (100%, [M+H]⁺)
10			
15	344	2,20 (3H, s), 3,80 (4H, m), 3,90 (4H, m), 4,50 (2H, d), 4,75 (2H, s ancho), 6,20 (1H, s ancho), 7,15 (4H, m), 7,30 (2H, m), 7,55 (1H, t), 8,25 (1H, d).	454 (100%, [M+H]⁺)
20			
25	148	1,30 (3H, s), 1,35 (3H, s), 3,10 (1H, q), 4,75 (2H, d), 6,25 (1H, s ancho), 7,00 (1H, s), 7,10 (1H, m), 7,20 (1H, d), 7,50 (5H, s), 7,60 (1H, t), 8,30 (1H, d).	361 (100%, [M+H]⁺)
30			
35	212	3,62 (2H, m), 3,85 (2H, m), 4,37 (1H, s ancho), 4,62 (2H, d), 5,31 (1H, t ancho), 6,40 (1H, s ancho), 6,60 (1H, s), 7,16 (4H, m), 7,45 (2H, m), 7,62 (1H, m), 8,28 (1H, m).	396 (100%, [M+H]⁺)
40			
45	208	3,80 (4H, m), 3,88 (4H, m), 4,50 (2H, s ancho), 4,60 (2H, d), 6,35 (1H, s ancho), 6,63 (1H, s), 7,14 (2H, m), 7,45 (5H, s), 7,59 (1H, m), 8,27 (1H, d).	422 (100%, [M+H]⁺)
50			
55	318	2,48 (3H, s), 4,73 (2H, d), 6,55 (1H, s ancho), 7,05 (1H, s), 7,16 (2H, m), 7,28 (2H, m), 7,37 (2H, m), 7,60 (1H, m), 8,26 (1H, m), 8,53 (1H, s).	333 (100%, [M+H]⁺)
60			
65	213	2,33 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,83	393 (100%,

ES 2 324 536 T3

5		(2H, m), 4,47 (1H, s ancho), 4,62 (2H, d), 5,42 (1H, br t), 6,11 (1H, s ancho), 6,61 (1H, s), 6,95 (2H, m), 7,44 (6H, m).	[M+H] ⁺
10	217	2,35 (3H, s), 3,79 (4H, m), 3,87 (4H, m), 4,59 (2H, d), 4,62 (2H, s ancho), 6,14 (1H, s ancho), 6,61 (1H, s), 6,96 (2H, m), 7,45 (6H, m).	436 (100%, [M+H] ⁺)
15			

20 Ejemplo 355

Bioensayo-ensayo efluente de Kv1.5 Rb⁺

25 El poro de un canal de potasio es permeable a otros cationes monovalentes como Rb⁺ y Tl⁺. El análisis de efluente celular de iones permeables de canales de potasio hace posible que sea directamente verificada la actividad de los canales de potasio. Se hicieron crecer células establemente transfectadas con cDNA para Kv 1.5 humano (en pEF6::VA-His-TOPO) en medios Eagle Modificados de Dulbecco (DMEM) alfa-complementados con 10% de suero de ternera fetal (FCS), 20 μl/ml de penicilina (5000 U/ml) estreptomycin (5000 μg/ml), 10 μl/ml [100x] de glutamina y blasticidina (7,5 μg/ml). Las células se dispusieron en placas cellstar TC de 96 pocillos y se dejaron crecer hasta que era visible una monocapa confluyente. En la mañana de la realización del ensayo, se aspiraron medios fríos usando el lavador de placas TECAN y se añadieron salpicaduras de medios de 50 μl que contenían 2 μCi/ml (37 kBq/ml) de ⁸⁶Rb⁺ a cada pocillo que contenía células usando el dispositivo de placas Shallow-Well Matrix. Las placas se colocaron en un incubador a 37°C durante un mínimo de 3 horas. El ⁸⁶Rb⁺ no introducido en los medios "calientes" se aspiró y cada pocillo se lavó 4 x 250 μl con solución de sales equilibrada de Earls (EBSS) que contenía KCl 5 mM, NaCl 140 mM, CaCl₂ 2 mM, MgSO₄ 1mM, HEPES 10 mM y glucosa 5 mM, pH 7,4, 290-300 mOsm. Estas células seguidamente fueron pre-incubadas con 500 μl de EBSS +/- compuestos del ensayo durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de la incubación de 10 minutos, se añadió EBSS modificada que contenía KCl 145 mM, CaCl₂ 2 mM, MgSO₄ 1 mM HEPES 10 mM, glucosa 5 mM, pH 7,4, 290-300 mOsm y las células se incubaron durante 10 minutos adicionales a temperatura ambiente. La EBSS con elevado contenido de KCl se usó para despolarizar células a un potencial de membrana que activaría canales Kv 1.5. Después de la incubación final, se transfirieron 80 μl/100 μl de la reacción de cada pocillo a pocillos equivalentes en una placa de 96 pocillos blanca Packard "Optiplate" y se contaron en un contador de centelleo líquido Packard TopCount mediante emisión Cerenkov. El porcentaje de inhibición de efluente de ⁸⁶Rb⁺ a través Kv 1.5 se calculó mediante normalización respecto a un bloque testigo en 4-amino-piridina 2,5 mM de Kv 1.5. Alternativamente, se introdujo en las células un contenido de ⁸⁵Rb⁺ y se cuantificó mediante espectroscopía de absorción atómica. Las determinaciones de IC₅₀ se derivaron de curvas de respuesta a la concentración de 10 puntos n=2 usando el método anteriormente descrito. Los datos se ajustaron en forma de un ajuste sigmoide dependiente variable usando el programa de ordenador Graphpad Prism (V 3.02).

50	Ejemplo	Compuesto	IC ₅₀ (μM)
	83	Furano-2-ilmetil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	0.07
55	102	(1-Etil-pirrolidin-2-ilmetil)-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	>30
60	103	N,N-Dimetil-2-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-acetamida	>30
65	104	(3-Imidazol-1-il-propil)-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	>30

ES 2 324 536 T3

105	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)- piridin-2-ilmetil-amina	0,28
106	5-Fenil-4-(piridin-2-ilmetoxi)- tieno[2,3-d]pirimidina	0,33
84	Ciclopropilmetil-(5-fenil-tieno[2,3- d]pirimidin-4-il)-amina	0,80
107	Furano-3-ilmetil-(5-fenil-tieno[2,3- d]pirimidin-4-il)-amina	1,05
108	(5-Metil-furano-2-ilmetil)-(5-fenil- tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	0,41
109	4-(Furano-2-ilmetoxi)-5-fenil- tieno[2,3-d]pirimidina	0,8
110	(1-Metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-(5-fenil- tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	3,90
85	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)- tiofen-2-ilmetil-amina	4,21
86	Bencil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin- 4-il)-amina	4,36
111	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)- (2-piridin-2-il-etil)-amina	4,49
112	Ácido (5-Fenil-tieno[2,4-d]pirimidin-4- ilamino)-acético	5,03
87	Alil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4- il)-amina	5,14
113	(2-Metoxi-etil)-(5-fenil-tieno[2,3- d]pirimidin-4-il)-amina	5,27
114	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)- (tetrahidro-furano-2-ilmetil)-amina	5,18
88	Furano-2-ilmetil-metil-(5-fenil- tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	6,82
115	Tiofen-2-ilmetil-(5-tiofen-2-il- tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	7,07
116	[1,3]Dioxolan-2-ilmetil-(5-fenil- tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	6,16

ES 2 324 536 T3

89	Ciclohexilmetil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	8,10
117	4-(Furano-2-ilmetilsulfanil)-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina	9,37
118	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2-tiofenil-2-il-etil)-amina	8,56
90	Fenetil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	10,09
91	Ciclohexil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	>30
119	4-Benciloxi-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina	5,79
120	5-Fenil-4-(piridin-2-ilmetilsulfanil)-tieno[2,3-d]pirimidina	12,73
121	[5-(5-Metil-piridin-2-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	2,09
122	Furano-2-ilmetil-[5-(5-metil-piridin-2-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	3,53
123	[5-(4-Fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	0,05
124	[5-(4-Fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-furano-2-ilmetil-amina	1,16
92	Furano-2-ilmetil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	1,91
93	(4-Nitrobencil)-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	>30
94	(5-Tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-amina	>30
95	Ciclopropilmetil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	4,51
96	Isobutil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-	6,32

ES 2 324 536 T3

	d]pirimidin-4-il)-amina	
5	97 Bencil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	6,53
10	98 Tiofen-2-ilmetil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	6,95
15	99 Alil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	7,53
	100 Furano-2-ilmetil-metil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	9,71
20	125 [2-(4-Cloro-fenil)-etil]-(5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	6,91
25	126 Furano-2-ilmetil-(5-p-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	0,47
30	127 [2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-(5-p-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	5,3
35	128 1-[2-(5-p-Tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-amino)-etil]-imidazolidin-2-ona	>30
	129 4-(Naftalen-2-iloxi)-5-p-tolil-tieno[2,3-d]pirimidina	>30
40	130 Fenetil-(5-p-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	8,05
45	131 Éster metílico de ácido 4-(5-p-Tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)-benzoico	>30
50	132 [2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-[5-(3,4-dimetil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	4,58
55	133 [5-(3,4-Dimetil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-furano-2-ilmetil-amina	0,67
60	135 [5-(4-Clorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-furano-2-ilmetil-amina	0,93
65	136 [5-(4-Clorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenetil-amina	16,8

ES 2 324 536 T3

5	137	[5-(4-Bromofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-[2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-amina	10,68
10	138	[5-(4-Metoxi-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	0,22
15	139	Furano-2-ilmetil-[5-(4-metoxi-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	1,68
20	140	(6-Etil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil-amina	2,71
25	141	(6-Etil-5-furano-3-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil-amina	2,15
30	142	Piridin-2-ilmetil-(5-o-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	1,28
35	143	Furano-2-ilmetil-(5-o-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	1,32
40	144	[5-(4-terc-Butil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	1,32
45	145	[5-(4-terc-Butil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-furano-2-ilmetil-amina	3,05
50	146	(5-Ciclohexil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina	1,68
55	147	(5-Ciclohexil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil-amina	2,52
60	148	(2-Isopropil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina	1,51
65	149	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(1-piridin-2-il-etil)-amina	0,37
	150	Furano-2-ilmetil-(2-metil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	0,14

ES 2 324 536 T3

5	151	(5-Fenil-2-trifluorometil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)- piridin-2-ilmetil-amina	1,68
10	181	(2-Cloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina	4,13
15	182	(2-Cloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil-amina	1,04
20	188	N ² -Ciclopropilmetil-5-fenil-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	2,52
25	189	N ² -(2-Metoxi-etil)-5-fenil-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	0,28
30	190	2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol	0,26
35	191	(2-Metoxi-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridini-2-ilmetil-amina	0,47
40	192	5-Fenil-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	2,18
45	193	N ² ,N ⁴ -Bis-furano-2-ilmetil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	2,5
50	194	N ⁴ -Furano-2-ilmetil-5-fenil-N ² -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	4,16
55	195	(2-Benciloxi-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil-amina	6,39
60	196	N ² -Metil-5-fenil-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	0,04
65	197	(2-Morfolin-4-il-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)- piridin-2-ilmetil-amina	0,15

ES 2 324 536 T3

5	198	N ² ,N ² -Dimetil-5-fenil-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	0,57
10	152	(2-Etil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina	0,39
15	153	(2-Etil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil-amina	3,63
20	154	[5-(4-Fluorofenil)-2-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	1,62
25	157	(6-Metil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina	0,24
30	158	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amina	17,70
35	159	6-Metil-5-fenil-4-piperidin-1-il-tieno[2,3-d]pirimidina	13,36
40	161	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2-tiofen-2-il-tiazol-4-ilmetil)-amina	25,46
45	162	(2-Fenil-tiazol-4-ilmetil)-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	19,72
50	163	Fenetil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	14,32
55	164	(6-Bromo-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina	0,53
60	165	(6-Bromo-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil-amina	1,6
65	199	5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo	6,61
	200	5-(4-Fluorofenil)-N ² ,N ² -dimetil-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	71,77
	201	Ácido 1-{5-(4-Fluorofenil)-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-	15,87

ES 2 324 536 T3

	d]pirimidin-2-il}-piperidina-4-carboxílico	
5		
202	Éster etílico de ácido 3-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-propiónico	2,7
10		
203	[2-(2-Metoxi-etoxi)-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-il]-piridin-2-ilmetil-amina	0,48
15		
204	5-(4-Fluorofenil)-N ² -metil-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	4,7
20		
205	5-(4-Fluorofenil)-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	11,87
25		
206	2-(1-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-piperidin-4-il)-etanol	3,41
30		
207	[5-(4-Fluorofenil)-2-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	42,5
35		
208	2-((2-Hidroxi-etil)-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-amino)-etanol	0,33
40		
209	5-(4-Fluorofenil)-N ² -(2-metoxi-etil)-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	1,83
45		
210	2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-propano-1,3-diol	0,74
50		
211	[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	5,37
55		
212	2-{5-(4-Fluorofenil)-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol	7,63
60		
237	Éster etílico de ácido {5-Fenil-4-	0,54
65		

ES 2 324 536 T3

	[(piridin-2-ilmetil) amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}acético	
5		
238	Éster etílico de ácido {4-[(Furano-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-acético	3,33
10		
250	2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]tieno[2,3-d]-pirimidin-2-il}etanol	0,33
15		
251	2-{4-[(Furano-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-etanol	0,08
20		
275	2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-propano-1,3-diol	1,53
25		
313	Piridin-2-ilmetil-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	2,90
30		
314	(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina	0,01
35		
320	[5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	0,37
40		
321	[5-(3-Clorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	1,52
45		
322	[5-(3-Metoxifenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	0,26
50		
323	[5-(1H-Indol-6-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	0,04
55		
325	[5-(4-Clorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-	2,54
60		
65		

ES 2 324 536 T3

	2-ilmetil-amina	
5		
326	[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	10,43
10		
331	[5-(3-Fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	0,03
15		
332	[5-(4-Morfolin-4-il-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	47,43
20		
333	[5-(3,4-Difluorofenil)-tieno[2,3-d]pirirnidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	10,36
25		
30		

Ejemplo 356

Método de electrofisiología de Autopatch Kv 1.5

35 La solución del baño externo contenía (en mM): NaCl 150, KCl 10, gluconato de potasio 100, MgCl₂ 3, CaCl₂ 1, HEPES 10, pH 7,4. Las pipetas de los ajustes se rellenaron con una solución de electrodo con una composición de (en mM): Kcl 160, MgCl₂ 0,5, HEPES 10, EGTA 1, pH 7,4 con KOH.

40 Los compuestos se disolvieron en DMSO (100%) y se prepararon en el dispositivo de baño externo a una concentración de 1 μM. Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente (22-24°C).

45 Una suspensión celular (10 ml) con una densidad de 100.000 células/ml, se dividió en partes alícuotas en un tubo de centrifugadora de 15 ml y se transfirió a un incubador (37°C, 5% de CO₂) durante aproximadamente 1 hora antes de ser usada. Después de una incubación de 60 minutos, se cogió un tubo y se centrifugó a 1.000 rpm durante 4 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente se desecharon 9,5 ml de materia sobrenadante, dejando un sedimento celular en el fondo del tubo. Seguidamente el sedimento se volvió a poner en suspensión usando 100 μl de solución fría (4°C) y filtrada (0,22 μm) de 0,2% de BSA/líquido (0,02 g de BSA/10 ml de líquido). El fondo del tubo se agitó a mano suavemente hasta que la solución se hizo nebulosa con las células. Seguidamente se almacenaron 100 μl de solución de la nueva suspensión celular en el armario a 4°C (usando un dispositivo de control de la temperatura basado en Peltier) hasta que se usó.

55 Una longitud de vidrio capilar (1B150F-4,WPI) se sumergió en la solución de suspensión celular, de forma que se recogieran ~ 3 cm de columna de fluido por la acción capilar. Se dejó caer también un alambre de Ag/AgCl en el extremo no sumergido del capilar. La parte exterior del extremo relleno con solución del capilar se secó seguidamente y el capilar se introdujo en el dispositivo AutoPatch®. Unas pipetas de ajustes de vidrio de borosilicato (con 1,5 mM de OD (diámetro externo), con filamentos en paredes delgadas, vidrio capilar GC150-TF, Harvard) se extrajeron usando un extractor de pipetas DMZ (Zeitz Instruments) y se volvieron a rellenar usando la solución interna de pipetas, teniendo cuidado de que no quedaran burbujas en la punta o en la estructura de la pipeta. Las pipetas de ajustes tenían normalmente resistencias de 2,3-3,5 MΩ. Una vez rellenas, la punta de las pipetas y una proporción del eje (~ 15 mm) se sumergieron en Sigmacote (Sigma). La pipeta registradora se introdujo seguidamente en el dispositivo AutoPatch®. Se inició la sujeción del ajuste automatizado por el operario, pero posteriormente el programa AutoPatch.exe continuó el experimento proporcionando las condiciones previamente ajustadas y se cumplieron los criterios.

65 Se hicieron registros de de ajustes-fijaciones celulares usando el conjunto AutoPatch®, que incorporaba un amplificador EPC9 (HEKA, Alemania) bajo el control de un programa de ordenador Pulse (v8. 54, HEKA, Alemania), un controlador del movimiento con 2 traductores (Newport, Reino Unido), controlador de válvulas (VF1) y dispositivo

ES 2 324 536 T3

de succión de nivel c, todos a temperatura ambiente (22-24°C). Esta instalación estaba completamente bajo el control del programa AutoPatch.exe y la intervención del operario se hizo solamente cuando hubo una necesidad de rellenar los depósitos de fármaco o evitar la pérdida de una celda debido a un error técnico. Las celdas con un valor de R_{series} de más de 18 M Ω se descontaron del experimento.

5

Las fases de cualificación previas a la perfusión y aplicación de fármacos aseguraron que la corriente observada cumplía los criterios del experimento. Solamente las celdas con un valor de $I_K > 500$ pA fueron usadas para los experimentos. Las celdas fueron continuamente perfusionadas con una solución externa a un caudal de 1,8-2 ml/minuto. La cámara de perfusión tenía un volumen de trabajo de 80-85 μ l y permitió un intercambio rápido de soluciones de fármacos. Se realizó un análisis on line de la corriente $hK_v 1.5$ durante la aplicación de los compuestos por medio del programa de ordenador AutoPatch®. Los protocolos de las etapas de voltaje y los análisis de datos se realizaron como se describió para una electrofisiología convencional.

10

Los protocolos de etapas de voltaje de electrofisiología y los análisis de datos se realizaron como sigue. Los datos se tomaron de muestras a 5 kHz y se filtraron con una anchura de banda de -3 dB a 2,5 kHz. Las celdas se mantuvieron a un voltaje de -80 mV. Se provocaron corrientes a una etapa de voltaje de 1.000 ms con una duración a 0 mV cada 5 s. Las corrientes fueron analizadas usando un programa de ordenador Pulsefit (v8.54, HEKA, Alemania), con la carga total medida durante la totalidad de la etapa de voltaje. Todos los demás gráficos se produjeron usando un programa Igor Pro (WaveMetrics).

15

20

(Tabla pasa a página siguiente)

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 324 536 T3

Ejemplo	Compuesto	% Inhibición a 1 µM
83	Furano-2-ilmetil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	21,9
103	N,N-Dimetil-2-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-acetamida	13,6
105	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina	63,0
106	5-Fenil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-tieno[2,3-d]pirimidina	21,9
84	5-Fenil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-tieno[2,3-d]pirimidina	15,3
107	5-Fenil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-tieno[2,3-d]pirimidina	25,3
108	(5-Metil-furano-2-ilmetil)-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	37,2
109	4-(Furano-2-ilmetoxi)-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina	52,3
110	(1-Metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	14,2
85	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-tiofen-2-ilmetil-amina	24,2
86	Bencil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	16,0
111	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2-piridin-2-il-etil)-amina	40,0
112	Éster metílico de ácido (5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-acético	43,5
87	Alil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	3,4
111	(2-Metoxi-etil)-(5-fenil-tieno[2,3-	22,2

ES 2 324 536 T3

	d]pirimidin-4-ilamina	
5	88 Furano-2-ilmetil-metil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	26,4
10	115 Tiofen-2-ilmetil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	45,9
15	89 Ciclohexilmetil-(5-fenil-tieno-[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	73,4
20	117 4-(Furano-2-ilmetilsulfanil)-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina	43,6
25	118 (5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2-tiofen-2-il-etil)-amina	15,8
30	89 Ciclohexil-(5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	42,2
35	117 4-Benciloxi-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina	57,2
40	119 [5-(5-Metil-piridin-2-il)-tieno-[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	44,1
45	120 Furano-2-ilmetil-[5-(5-metil-piridin-2-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	25,0
50	121 [5-(4-Fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	82,6
55	122 [5-(4-Fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-furano-2-ilmetil-amina	36,3
60	92 Furano-2-ilmetil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	27,6
65	93 (4-Nitrobencil)-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	44,0
	94 (5-Tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(3,4,5-trimetoxibencil)-amina	19,4

ES 2 324 536 T3

5	95	Ciclopropilmetil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	32,6
	96	Isobutil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	22,9
10	97	Bencil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	43,3
15	98	Tiofen-2-ilmetil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	21,0
20	99	Alil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	17,5
25	100	Furano-2-ilmetil-metil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	19,9
30	126	Furano-2-ilmetil-(5-p-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	83,4
	127	[2-(3,4-Dimetoxifenil)-etil]-(5-p-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	20,7
35	128	1-[2-(5-p-Tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-amino)-etil]-imidazolidin-2-ona	25,0
40	129	4-(Naftalen-2-iloxi)-5-p-tolil-tieno[2,3-d]pirimidina	47,4
45	131	Éster metílico de ácido 4-(5-p-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)-benzoico	29,8
50	132	[2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-[5-(3,4-dimetil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	92,0
55	133	[5-(3,4-Dimetil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-furano-2-ilmetil-amina	77,0
60	135	[5-(4-Clorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-furano-2-ilmetil-amina	84,8
65			

ES 2 324 536 T3

136	[5-(4-Clorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenetil-amina	27,2
137	[5-(4-Bromofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-[2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-amina	96,0
138	[5-(4-Metoxifenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	92,6
139	Furano-2-ilmetil-[5-(4-metoxifenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	46,9
140	(6-Etil-5-fenil-tieno[2,3-d]-pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil-amina	74,2
141	6-Etil-5-furano-3-il-tieno[2,3-d]-pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil-amina	81,3
142	Piridin-2-ilmetil-(5-o-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	49,7
143	Furano-2-ilmetil-(5-o-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	63,0
144	5-(4-terc-Butil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	81,0
145	[5-(4-terc-Butil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-furano-2-ilmetil-amina	68,0
146	(5-Ciclohexil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina	81,0
147	(5-Ciclohexil-tieno[2,3-d]-pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil-amina	71,0
148	(2-Isopropil-5-fenil-tieno[2,3-d]-pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-	88,0

ES 2 324 536 T3

	amina		
5	149	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-(1-piridin-2-il-etil)-amina	78,0
10	150	Furano-2-ilmetil-(2-metil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	96,8
15	151	(5-Fenil-2-trifluorometil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina	95,0
20	181	(2-Cloro-5-fenil-tieno[2,3-d]-pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina	96,0
25	182	(2-Cloro-5-fenil-tieno[2,3-d]-pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil-amina	75,8
30	188	N ² -Ciclopropilmetil-5-fenil-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	98,0
35	189	N ² -(2-Metoxi-etil)-5-fenil-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	97,4
40	190	2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol	97,1
45	191	(2-Metoxi-5-fenil-tieno[2,3-d]-pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina	91,8
50	192	5-Fenil-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	90,0
55	193	N ² ,N ⁴ -Bis-furano-2-ilmetil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	89,2
60	194	N ⁴ -Furano-2-ilmetil-5-fenil-N ² -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	81,0
65	195	(2-Benciloxi-5-fenil-tieno[2,3-	90,0

ES 2 324 536 T3

	d]pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil- amina		
5	196	N ² -Metil-5-fenil-N ⁴ -piridin-2- ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4- diamina	97,0
10	197	(2-Morfolin-4-il-5-fenil-tieno[2,3- d]pirimidin-4-il)- piridin-2- ilmetil-amina	98,0
15	198	N ² ,N ² -Dimetil-5-fenil-N ⁴ -piridin-2- ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4- diamina	98,1
20	152	(2-Etil-5-fenil-tieno[2,3-d]- pirimidin-4-il)-piridin-2- ilmetil- amina	98,7
25	153	(2-Etil-5-fenil-tieno[2,3-d]- pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil- amina	96,8
30	154	(6-Metilpiridin-2-ilmetil)-(5-fenil- tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	93,0
35	155	[5-(4-Fluorofenil)-2-metil- tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin- 2-ilmetil-amina	92,2
40	156	(6-Metil-piridin-2-ilmetil)-(5- fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)- amina	92,0
45	157	(6-Metil-5-fenil-tieno[2,3-d]- pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil- amina	88,0
50	158	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4- il)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1- il)-amina	83,4
55	159	6-Metil-5-fenil-4-piperidin-1-il- tieno[2,3-d]pirimidina	83,0
60	160	Éster etílico de ácido 2-[(5-Fenil-	80,0
65			

ES 2 324 536 T3

	tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)- metil]- nicotínico		
5	161	(5-Fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4- il)-(2-tiofen-2-il-tiazol-4- ilmetil)-amina	79,4
10	162	(2-Fenil-tiazol-4-ilmetil)-(5-fenil- tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	74,5
15	163	Fenetil-(5-tiofen-2-il-tieno[2,3- d]pirimidin-4-il)-amina	70,8
20	164	(6-Bromo-5-fenil-tieno[2,3- d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil- amina	92,8
25	165	(6-Bromo-5-fenil-tieno[2,3-d]- pirimidin-4-il)-furano-2-ilmetil- amina	91,0
30	199	5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)- amino]-tieno[2,3-d]pirimidina-2- carbonitrilo	99,5
35	200	5-(4-Fluorofenil)-N ² ,N ² -dimetil-N ⁴ - piridini-2-ilmetil-tieno[2,3-d]- pirimidina-2,4-diamina	99,3
40	201	Éster metílico de ácido 1-{5-(4- Fluorofenil)-4-(piridin-2-ilmetil)- amino}-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}- pipelidina-4-carboxílico	98,2
45	202	Éster etílico de ácido 3-{5-Fenil-4- [(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno- [2,3-d]pirimidin-2-ilamino}- propiónico	98,0
50	203	[2-(2-Metoxi-etoxi)-5-fenil- tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin- 2-ilmetil-amina	98,0
55	204	5-(4-Fluorofenil)-N ² -metil-N ⁴ - piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-	97,9
60			
65			

ES 2 324 536 T3

	d]pirimidina-2,4-diamina		
5	205	5-(4-Fluorofenil)-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	97,5
10	206	2-(1-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-piperidin-4-il)-etanol	97,5
15	207	[5-(4-Fluorofenil)-2-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	97,2
20	208	2-((2-Hidroxi-etil)-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-amino)-etanol	96,6
25	209	5-(4-Fluorofenil)-N ² -(2-metoxi-etil)-N ⁴ -piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	96,0
30	210	2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-propano-1,3-diol	95,6
35	211	[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	89,0
40	212	2-{5-(4-Fluorofenil)-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol	87,0
45	214	3-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}propano-1,2-diol	87,0
50	215	[2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]piridin-2-ilmetil-amina	82,0
55	237	Éster etílico de ácido {5-Fenil-4-	95,0
60			
65			

ES 2 324 536 T3

	[(piridin-2-ilmetil) amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}acético		
5	238	Éster etílico de ácido {4-[(Furano-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-acético	96,0
10	250	2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]tieno[2,3-d]-pirimidin-2-il}etanol	98,0
15	251	2-{4-[(Furano-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-etanol	98,0
20	275	2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-propano-1,3-diol	93,0
25	287	N-metil-2-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil) amino]tieno[2-3-d]pirimidin-2-il}acetamida	91,0
30	302	(2-Dimetilaminometil-5-feniltieno[2-3-d]pirimidin-4-il)ipiridin-2-ilmetilamina	76,0
35	303	(2-Morfolin-4-ilmetil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina	63,0
40	304	(2-Metilaminometil-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetil-amina	58,0
45	305	(2-Metoximetil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetil-amina	94,0
50	313	Piridin-2-ilmetil-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	98,3
55	314	(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-	97,3
60			
65			

ES 2 324 536 T3

	ilmetil-amina	
5	315 [5-(4-Dimetilamino-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetil-amina	98,0
10	316 [5-(3,4-Dimetil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetil-amina	98,0
15	317 Piridin-2-ilmetil-(5-p-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetil-amina	98,0
20	318 Piridin-2-ilmetil-(t-p-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	98,0
25	319 (5-Benzo[1,3-dioxol-5-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piridin-2-ilmetil-amina	97,3
30	320 [5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	97,0
35	321 [5-(3-Clorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	95,0
40	322 [5-(3-Metoxifenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	94,0
45	323 [5-(1H-Indol-6-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	94,0
50	324 [5-(4-Metoximetoxi-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	93,0
55	325 [5-(4-Clorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	90,8
60	326 5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]-dioxol-5-	89,0

ES 2 324 536 T3

	il)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]- piridin-2-ilmetil-amina	
5		
327	4-{4-[(Piridin-2-ilmetil)-amino]- tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin- 2-ilmetil-amina	83,0
10		
328	[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)- tie- no[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2- ilmetil-amina	83,0
15		
329	5-(2,4-Diclorofenil)- tieno[2,3- d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil- amina	81,0
20		
330	[5-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin- 2-ilmetil-amina	79,0
25		
331	[5-(3-Fluorofenil)-tieno[2,3- d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil- amina	76,0
30		
332	[5-(4-Morfolin-4-il-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-4-il- pi- ridin-2-ilmetil-amina	73,0
35		
333	[5-(3,4-Difluoro-fenil)-tieno[2,3- d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil- amina	63,0
40		
166	6-Metil-N-[(6-metilpiridin-2- il)metil]-5-feniltieno[2,3- d]pirimidin-4-amina	97
45		
167	6-Bromo-N-[(6-metilpiridin-2- il)metil]-5-feniltieno[2,3- d]pirimidin-4-amina	99
50		
167	6-Bromo-N-[(6-metilpiridin-2- il)metil]-5-feniltieno[2,3- d]pirimidin-4-amina	99
55		

60 **Abreviaturas**

KV _(ur)	Rectificador retrasado ultrarrápido cardíaco
--------------------	--

65

ES 2 324 536 T3

CHO	Células de ovario de Hámster Chino
DMEM	Medios Eagle Modificados de Dulbeco
FCS	Suero de ternera fetal
EBSS	Solución de sales equilibrada de Earls
WCPC	Ajuste-fijación de células completas

Referencias

Herbert, "General principles of the structure of ion channels", *Am. J. Med.*, 104, 87-98, 1998.

Armstrong & Hille, "Voltage-gated ion channels and electrical excitability", *Neuron*, 20, 371-380, 1998.

Gutman GA, Chandy KG, Adelman JP, Aiyar J, Bayliss DA, Clapham DE, Covarrubias M, Desir GV, Furui-chi K, Ganetzky B, Garcia ML, Grissmer S, Jan LY, Karschin A, Kim D, Kuperschmidt S, Kurachi Y, Lazdunski M, Lesage F, Lester HA, McKinnon D, Nichols CG, O'Kelly I, Robbins J, Robertson GA, Rudy B, Sanguinetti M, Seino S, Stuehmer W, Tamkun MM, Vandenberg CA, Wei A, Wulff H, Wymore RS International Union of Pharmacology. XLI. Compendium of voltage-gated ion channels: potassium channels. *Pharmacol Rev.* 2003 Dec; 55 (4): 583-6.

Shieh et al. "Potassium channels: molecular defects, diseases, and therapeutic opportunities", *Pharmacol Rev.* 52 (4), 557-594, 2000.

Ford et al. "Potassium Channels: Gene Family, Therapeutic Relevance, High-Throughput Screening Technologies and Drug Discovery", *Prog Drug Res.* 58, 133-168, 2002.

Marban "Cardiac channelopathies", *Nature*, 415, 213-218, 2002.

Brendel and Peulcert "Blockers of the Kvl. 5 Channel for the Treatment of Atrial Arrhythmias", *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 12 (11), 1589-1598 (2002).

Wang et al., "Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier K⁺ current similar to Kvl. 5 cloned channel currents", *Circ Res.* 73, 1061-1076, 1993.

Fedida et al., "Identity of a novel delayed rectifier current from human heart with a cloned K⁺ channel current", *Circ Res.* 73, 210-216, 1993.

Feng et al., "Antisense oligodeoxynucleotides directed against Kvl. 5 mRNA specifically inhibit ultrarapid delayed rectifier K⁺ current in cultured adult human atrial myocytes", *Circ Res.* 80, 572-579, 1997.

Amos et al., "Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes", *J Physiol.* 491, 31-50, 1996.

Li et al., "Evidence for two components of delayed rectifier K⁺ current in human ventricular myocytes", *Circ Res.* 78, 689-696, 1996.

Nattel, "Therapeutic implications of atrial fibrillation mechanisms: can mechanistic insights be used to improve AF management?" *Cardiovascular Research*, Volume 54, Issue 2, 347-360, 2002.

Courtemanche et al., "Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model", *Cardiovasc Res.* 42 (2), 477-489, 1999.

Nattel et al., "Cardiac ultrarapid delayed rectifiers: a novel potassium current family of functional similarity and molecular diversity", *Cell Physiol Biochem.* 9 (4-5), 217-226, 1999.

Knobloch K, Brendel J, Peukert S, Rosenstein B, Busch AE, Wirth KJ. Electrophysiological and antiarrhythmic effects of the novel I(Kur) channel blockers, S9947 and S20951, on left vs. right pig atrium *in vivo* in comparison with the I(Kr) blockers dofetilide, azimilide, d, l-sotalol and ibutilide. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2002 Nov; 366 (5): 482-7.

Wirth KJ, Paehler T, Rosenstein B, Knobloch K, Maier T, Frenzel J, Brendel J, Busch AE, Bleich M. Atrial effects of the novel K (+)-channel-blocker AVE0118 in anesthetized pigs. *Cardiovasc Res.* Nov 1; 60 (2): 298-306, 2003.

5 **Colatsky et al.**, "Channel specificity in antiarrhythmic drug action. Mechanism of potassium channel block and its role in suppressing and aggravating cardiac arrhythmias", *Circulation*, 82 (6), 2235-2242, 1990.

Feng et al., "Effects of class III antiarrhythmic drugs on transient outward and ultra-rapid delayed rectifier currents in human atrial myocytes", *J Pharmacol Exp Ther*, 281 (1), 384-392, 1997.

10 **Wang et al.**, "Effects of flecainide, quinidine, and 4-aminopyridine on transient outward and ultrarapid delayed rectifier currents in human atrial myocytes", *J Pharmacol*, 272 (1), 184-196, 1995.

15 **Malayev et al.**, "Mechanism of clofilium block of the human Kv1. 5 delayed rectifier potassium channel", *Mol Pharmacol*, 147 (1), 198-205, 1995.

Godreau et al., "Mechanisms of action of antiarrhythmic agent bertosamil on hKv1. 5 channels and outward potassium current in human atrial myocytes", *J Pharmacol Exp Ther* 300 (2), 612-620, 2002.

20 **Matsuda et al.**, "Inhibition by a novel anti-arrhythmic agent, NIP-142, of cloned human cardiac K+channel Kv1. 5 current", *Life Sci*, 68, 2017-2024, 2001.

Bachmann et al., "Characterization of a novel Kv1. 5 channel blocker in *Xenopus* oocytes, CHO cells, human and rat cardiomyocytes", *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 364 (5), 472-478, 2001.

25 **Peukert S, Brendel J, Pirard B, Bruggemann A, Below P, Kleemann HW, Hemmerle H, Schmidt W.** Identification, synthesis, and activity of novel blockers of the voltage-gated potassium channel Kv1. 5. *J Med Chem.* Feb 13; 46 (4): 486-98, 2003.

30 **Xu & Xu**, "The expression of arrhythmic related genes on *Xenopus* oocytes for evaluation of class III antiarrhythmic drugs from ocean active material", *Yi Chuan Xue Bao*, 27 (3), 195-201, 2000.

Katada et al., "Cytotoxic effects of NSL-1406, a new thienopyrimidine derivative, on leukocytes and osteoclasts". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9,797-802, 1999.

35 **Stewart et al.**, "Discovery of inhibitors of cell adhesion molecule expression in human endothelial cells. 1. Selective inhibition of ICAM-1 and E-selectin expression", *J. Med. Chem.*, 44, 988-1002, 2001.

40 **Hozien et al.**, "Synthesis and application of some new thienopyrimidine derivatives as antimicrobial agents", *Synthetic Communications*, 26 (20), 3733-3755, 1996.

Ismail et al., "Synthesis and antimicrobial activity of some tetramethylenethienopyrimidine derivatives", *Farmaco*, 50 (9), 611-616, 1995.

45 **Konno et al.**, "Synthesis of thienopyrimidine derivatives and their antifungal activities", *Yakugaku Zasshi*, 109 (7), 464-473, 1989.

Ram et al., "Thienopyrimidines as potential chemotherapeutic agents II", *J. Het. Chem.*, 18 (7), 1277-1280, 1981.

50 **Ram et al.**, "Thienopyrimidines as potential chemotherapeutic agents", *Archiv der Pharmazie*, 312 (1), 19-25, 1979.

Shehata et al., "Synthesis, antitumour and anti-HIV-1 testing of certain thienopyrimidine, thienoimidazopyrimidine and thienothiazine derivatives" *Med. Chem. Res.* 6 (3), 148-163, 1996.

55 **Moneer et al.**, "Reaction of 30amino and 4-hydrazino-5,6-tetramethylenethienopyrimidine derivatives with azlactones", *Egyptian Journal of Pharm. Sci.*, 34 (4-6), 599-609, 1994.

60 **Jordis et al.**, "7,9-Dideaza-9-thiaadenines (4-aminothieno[2,3-d]pyrimidines) as potential anticytokinins" *Vestnik Slovenskega Kemijskega Drustva*, 33 (3), 217-38, 1986.

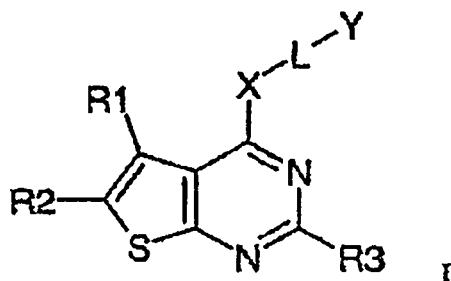
Noravyan et al., "Synthesis and anticonvulsive activity of 4-alkyl (or aryl) amino-6,6- dimethyl-5,6-dihydro-8H-pyrano (or thiopyrano)[3,4-b]thieno[5,4-d]pyrimidines" *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, 11 (9), 38-42, 1977.

65 **Hosni et al.**, "Thienopyrimidines 11: synthesis of newer thieno [2, 3-d] pyrimidines and their quaternized derivatives with molluscicidal activity" *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 56 (1) 49-56, 1999.

Munchof et al., "Design and SAR of thienopyrimidine and thienopyridine inhibitors of VEGFR-2kinase activity". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14 (1), 21-24, 2004.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

10

15

20 en la cual

R1 es arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo; heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo; o cicloalquilo C₃₋₆;

25

R2 es H, nitro -CO₂R₇, CONR₄R₅, halo o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR₉R₁₀, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈ o SO₂NR₉R₁₀;

30

R3 es H, NR₄R₅, NHC(O)R₈, halo, trifluorometilo, nitrilo, alcoxi C₁₋₃ o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro NR₉R₁₀, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, o SO₂NR₉R₁₀;

R4 y R5 pueden ser iguales o diferentes y pueden ser H, alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR₉R₁₀, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈ o SO₂NR₉R₁₀; arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo; heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo; o cicloalquilo C₃₋₆; o R4 y R5 pueden formar conjuntamente un anillo saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros en que dicho anillo puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S;

35

40

X es O, S o NR₆;

45

R6 es H o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR⁹NR¹⁰, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈ o SO₂NR₉R₁₀;

R7 es hidrógeno, metilo o etilo;

50

R8 es metilo o etilo;

L es (CH₂)_n en el que n es 1, 2 ó 3; y

55

Y es arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo; un grupo heterocíclico, que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo; alqueno; cicloalquilo C₃₋₆, un alquilo C₁₋₆ sin sustituir o alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR₉R₁₀, alcoxi, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈ o SO₂NR₉R₁₀;

60

R9 y R10 pueden ser iguales o diferentes y se pueden seleccionar entre H, alquilo C₁₋₆ sin sustituir, arilo C₆-C₁₀ sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo, hidroxietilo, alcoxi etilo o R9 y R10 pueden formar conjuntamente un anillo de 4-7 miembros saturado o parcialmente saturado, en que dicho anillo puede comprender opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos adicionales, o sus sales farmacéuticamente aceptables;

65

ES 2 324 536 T3

con la condición de que cuando Y es fenilo, fenilo monosustituído con Cl o metoxi, furanilo, tetrahydrofuranilo, pirimidinilo, pirrolidinilo o 1,3-benzodioxolilo, entonces R1 no es fenilo, fenilo monosustituído con halógeno o fenilo sustituido con metilo;

- 5 y en que el compuesto no es:
- N-Butil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 5-Fenil-N-(piridin-2-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 10 5-(4-Clorofenil)-N-[3-1H-imidazol-1-il]propil)tieno-[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 5-(4-Clorofenil)-N-(piridin-2-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 15 5-(4-Clorofenil)-N-(2-ciclohex-1-en-1-iletíl)tieno-[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 5-(4-Clorofenil)-N-(piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 5-(4-Clorofenil)-N-(2-furilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 20 5-(4-Fluorofenil)-N-(piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-Alil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 25 5-(4-Metilfenil)-N-(2-tien-2-iletíl)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-(2-Furilmetil)-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 5-(4-Clorofenil)-N-(2-tien-2-iletíl)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 30 5-(4-Fluorofenil)-N-(2-tien-2-iletíl)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-Alil-5-(4-clorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 35 5-(4-Clorofenil)-N-(tetrahydrofurano-2-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 5-Fenil-N-(tetrahydrofurano-2-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 5-(4-Bromofenil)-N-(piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 40 N-[3-(1H-Imidazol-1-il)propil]-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 1-(2-{[5-(4-Metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}etil)imidazolidin-2-ona; o
- 45 N-(2-Furilmetil)-5-(4-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R1 es arilo o heteroarilo, R2 es H o alquilo, R3 es H, NR4R5, alcoxi o alquilo, X es O o NR6, R6 es H, n es 1 ó 2 e Y es un alquilo sin sustituir o alquilo sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9R10, alcoxi, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, C(O)NR9R10, NHC(O)R8 o SO₂NR9R10, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R1 es arilo o heteroarilo, R2 es H o metilo, R3 es H, NR4R5, alcoxi o alquilo, X es NR6, R6 es H, n es 1 e Y es heteroarilo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Y es furanilo, tienilo o piridilo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Y es furan-2-ilo opcionalmente sustituido o piridin-2-ilo opcionalmente sustituido.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:

- 2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-propano-1,3-diol;
- 65 2-{5-(4-Fluorofenil)-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol;
- Piridin-2-ilmetil-(5-p-tolil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina;

ES 2 324 536 T3

2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-etanol;

2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}etanol;

5 2-((2-Hidroxi-etil)-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-amino)-etanol;

2-Metil-N-(2-piridil)metil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;

2-{4-[(Furano-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-etanol;

10

[2-(2-Metoxi-etoxi)-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina;

(2-Metoxi-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina;

15

5-(4-Fluorofenil)-N²-(2-metoxi-etil)-N⁴-piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

[5-(4-Dimetilamino-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina;

20

5-(4-Fluorofenil)-N²,N²-dimetil-N⁴-piridin-2-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

Piridin-2-ilmetil-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

[5-(1H-Indol-6-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina;

25

(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina;

2-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-propano-1,3-diol;

3-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino}-propano-1,2-diol;

30

N-Metil-2-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}acetamida; o

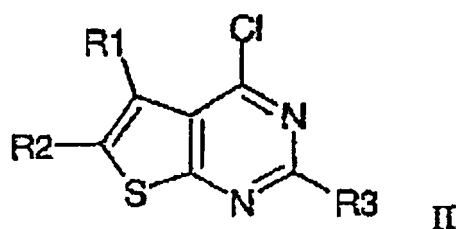
6-Metil-N-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;

35 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un procedimiento para preparar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende:

40

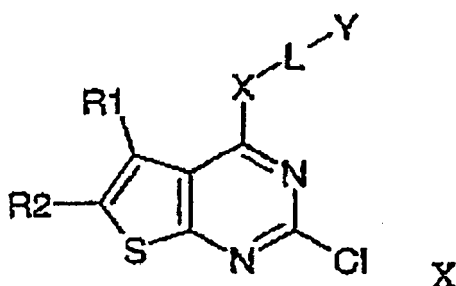
(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un nucleófilo adecuado X-L-Y, opcionalmente en presencia de un disolvente y una base y opcionalmente a temperatura elevada o con irradiación de microondas; o



50

(ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX mediante desplazamiento del sustituyente 2-cloro con una especie nucleofílica adecuada; o

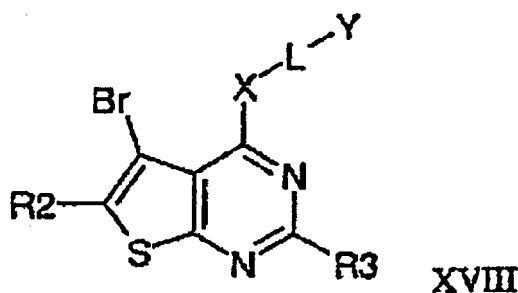
55



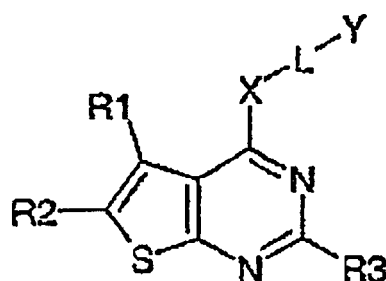
65

ES 2 324 536 T3

(iii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVIII romano con un ácido aril- o heteroaril-borónico, opcionalmente en presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente a temperatura elevada o con irradiación de microondas



8. Una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto y opcionalmente uno o más excipientes, diluyentes y/o vehículos, en la que dicho compuesto tiene la fórmula



en la cual

35 R1 es arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo; heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo; o cicloalquilo C₃-C₆;

40 R2 es H; alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR₉R₁₀, alcoxi, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈ o SO₂NR₉R₁₀, nitro, -CO₂R₇, CONR₄R₅ o halo;

45 R3 es H, NR₄R₅, NHC(O)R₈, halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR₉R₁₀, alcoxi, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈ o SO₂NR₉R₁₀; nitrilo o alcoxi;

50 R4 y R5 pueden ser iguales o diferentes y pueden ser H, alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR₉R₁₀, alcoxi, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈ o SO₂NR₉R₁₀; arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo; heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo; o R4 y R5 pueden formar conjuntamente un anillo saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros, en que dicho anillo puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S;

X es O, S o NR₆;

60 R6 es H, o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR₉R₁₀, alcoxi, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈ o SO₂NR₉R₁₀;

R7 es hidrógeno, metilo o etilo;

65 R8 es metilo o etilo;

L es (CH₂)_n en que n es 1, 2 ó 3; y

ES 2 324 536 T3

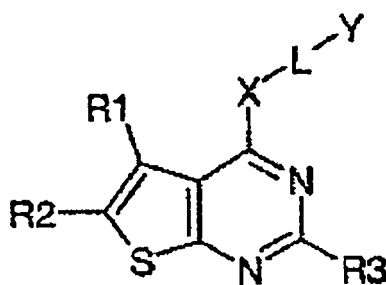
Y es arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo; un grupo heterocíclico que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo; alqueno; cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR₉R₁₀, alcoxi, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈ o SO₂NR₉R₁₀;

R₉ y R₁₀ puede ser iguales o diferentes y se pueden seleccionar entre H, alquilo C₁₋₆ sin sustituir, arilo C₆-C₁₀ sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo, hidroxietilo, alcóxietilo o R₉ y R₁₀ pueden formar conjuntamente un anillo saturado o parcialmente saturado de 4-7 miembros, en que dicho anillo puede comprender opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos adicionales o sus sales farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que cuando Y es fenilo, fenilo monosustituido con Cl o metoxi, furanilo, tetrahydrofuranilo, pirimidinilo, pirrolidinilo o 1,3-benzodioxolilo, entonces R₁ no es fenilo, fenilo monosustituido con halógeno o fenilo sustituido con metilo.

9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que dicho compuesto es un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

10. un compuesto o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto para ser usado en medicina, en que dicho compuesto tiene la fórmula:



en la cual

R₁ es cicloalquilo C₃-C₆; arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo; o heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo;

R₂ es H, nitro, -CO₂R₇, CONR₄R₅, halo, o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR₉R₁₀, alcóxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈ o SO₂NR₉R₁₀;

R₃ es H, NR₄R₅, NHC(O)R₈, halo, trifluorometilo, nitrilo, alcoxi o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR₉R₁₀, alcóxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈ o SO₂NR₉R₁₀;

R₄ y R₅ pueden ser iguales o diferentes y pueden ser H; alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR₉R₁₀, alcóxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈ o SO₂NR₉R₁₀; arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo; heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo; o cicloalquilo C₃-C₆; o R₄ y R₅ pueden formar conjuntamente un anillo saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros, en que dicho anillo puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S;

X es O, S, o NR₆;

R₆ es H o alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR₉R₁₀, alcóxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈ o SO₂NR₉R₁₀;

R₇ es hidrógeno, metilo o etilo;

ES 2 324 536 T3

R8 es etilo o metilo;

R9 y R10 pueden ser iguales o diferentes y se pueden seleccionar entre H, alquilo C₁₋₆ sin sustituir, arilo C₆₋₁₀ sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo, hidroxietilo, alcoxietilo o R9 y R10 pueden formar conjuntamente un anillo saturado o parcialmente saturado de 4-7 miembros, en que dicho anillo puede comprender opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos adicionales;

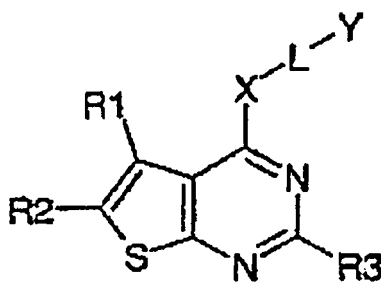
L es (CH₂)_n en que n es 1, 2 o 3; y

Y es alqueno, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR_{9R10}, CO₂R₇, C(O)NR_{9R10}, NHC(O)R₈, SO₂NR_{9R10} o hidroxilo; un grupo heterocíclico que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR_{9R10}, CO₂R₇, C(O)NR_{9R10}, NHC(O)R₈, SO₂NR_{9R10} o hidroxilo; o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR_{9R10}, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R₇, C(O)NR_{9R10}, NHC(O)R₈ o SO₂NR_{9R10}, o sus sales farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que cuando Y es fenilo, fenilo monosustituido con Cl o metoxi, furanilo, tetrahydrofuranilo, pirimidinilo, pirrolidinilo o 1,3-benzodioxolilo, entonces R1 no es fenilo, fenilo monosustituido con halógeno ni fenilo sustituido con metilo.

11. Un compuesto o composición farmacéutica según la reivindicación 10, en que dicho compuesto es un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

12. Un compuesto, que tiene la fórmula:



en la cual

R1 es arilo C₆₋₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR_{9R10}, CO₂R₇, C(O)NR_{9R10}, NHC(O)R₈, SO₂NR_{9R10} o hidroxilo; heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR_{9R10}, CO₂R₇, C(O)NR_{9R10}, NHC(O)R₈, SO₂NR_{9R10} o hidroxilo; cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR_{9R10}, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R₇, C(O)NR_{9R10}, NHC(O)R₈ o SO₂NR_{9R10};

R2 es H, nitro, CO₂R₇, CONR_{4R5}, halo, o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR_{9R10}, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R₇, C(O)NR_{9R10}, NHC(O)R₈ o SO₂NR_{9R10};

R3 es H, NR_{4R5}, halo, trifluorometilo, nitrilo, alcoxi o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR_{9R10}, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R₇, C(O)NR_{9R10}, NHC(O)R₈ o SO₂NR_{9R10};

R4 y R5 pueden ser iguales o diferentes y pueden ser H; alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR_{9R10}, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R₇, C(O)NR_{9R10}, NHC(O)R₈ o SO₂NR_{9R10}; arilo C₆₋₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR_{9R10}, CO₂R₇, C(O)NR_{9R10}, NHC(O)R₈, SO₂NR_{9R10} o hidroxilo; heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR_{9R10}, CO₂R₇, C(O)NR_{9R10}, NHC(O)R₈, SO₂NR_{9R10} o hidroxilo; o R4 y R5 pueden formar conjuntamente un anillo saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros, en que dicho anillo puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S;

X es O, S o NR₆;

R6 es H, o alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR_{9R10}, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R₇, C(O)NR_{9R10}, NHC(O)R₈ o SO₂NR_{9R10};

ES 2 324 536 T3

R7 es hidrógeno, metilo o etilo;

R8 es metilo o etilo;

5 L es $(\text{CH}_2)_n$ en que n es 1, 2 ó 3; y

Y es alqueniilo; cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, $\text{CO}_2\text{R7}$, C(O)NR9R10 , NHC(O)R8 , $\text{SO}_2\text{NR9R10}$ o hidroxilo; un grupo heterocíclico que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, $\text{CO}_2\text{R7}$, C(O)NR9R10 , NHC(O)R8 , $\text{SO}_2\text{NR9R10}$ o hidroxilo; o alquilo C_{1-6} que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, $\text{CO}_2\text{R7}$, C(O)NR9R10 o NHC(O)R8 , o sus sales farmacéuticamente aceptables para ser usado como un inhibidor de potasio.

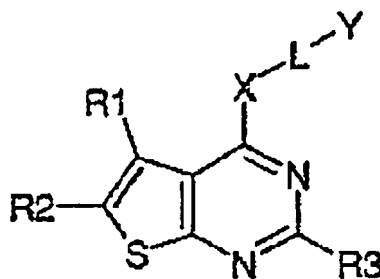
15 13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que el compuesto es un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

14. El uso de un compuesto, que tiene la fórmula:

20

25

30



35

en la cual

R1 es arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, $\text{CO}_2\text{R7}$, C(O)NR9R10 , NHC(O)R8 , $\text{SO}_2\text{NR9R10}$ o hidroxilo; heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, $\text{CO}_2\text{R7}$, C(O)NR9R10 , NHC(O)R8 , $\text{SO}_2\text{NR9R10}$ o hidroxilo; o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$;

40

R2 es H, nitro, $-\text{CO}_2\text{R7}$, CONR4R5 , halo, o alquilo C_{1-6} que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, $\text{CO}_2\text{R7}$, C(O)NR9R10 , NHC(O)R8 o $\text{SO}_2\text{NR9R10}$;

45

R3 es H, NR4R5, NHC(O)R8 , halo, trifluorometilo, nitrilo, alcoxi o alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, $\text{CO}_2\text{R7}$, C(O)NR9R10 , NHC(O)R8 o $\text{SO}_2\text{NR9R10}$;

50

R4 y R5 pueden ser iguales o diferentes y pueden ser H; alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, $\text{CO}_2\text{R7}$, C(O)NR9R10 , NHC(O)R8 o $\text{SO}_2\text{NR9R10}$; arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, $\text{CO}_2\text{R7}$, C(O)NR9R10 , NHC(O)R8 , $\text{SO}_2\text{NR9R10}$ o hidroxilo; heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR9R10, $\text{CO}_2\text{R7}$, C(O)NR9R10 , NHC(O)R8 , $\text{SO}_2\text{NR9R10}$ o hidroxilo o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$; o R4 y R5 pueden formar conjuntamente un anillo saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros, en que dicho anillo puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S;

55

X es O, S o NR6;

60

R6 es H o alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR9NR10, alcoxilo, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, $\text{CO}_2\text{R7}$, C(O)NR9R10 , NHC(O)R8 o $\text{SO}_2\text{NR9R10}$;

R7 es hidrógeno, metilo o etilo;

65

R8 es metilo o etilo;

L es $(\text{CH}_2)_n$ en que n es 1, 2 ó 3; y

ES 2 324 536 T3

Y es alqueno; cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido con ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo, un grupo heterocíclico que está sin sustituir o sustituido con ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi, NR₉R₁₀, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈, SO₂NR₉R₁₀ o hidroxilo, cicloalquilo o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, ciano, nitro, NR₉R₁₀, alcoxi, hidroxilo, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, CO₂R₇, C(O)NR₉R₁₀, NHC(O)R₈ o SO₂NR₉R₁₀, o sus sales farmacéuticamente aceptables en la elaboración de un medicamento para ser usado en la inhibición de canales de potasio.

10 15. El uso según la reivindicación 14, en el que el medicamento es para ser usado en el tratamiento o la prevención de la arritmia.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65