



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 654**

51 Int. Cl.:
C07D 495/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07753547 .4**

96 Fecha de presentación : **20.03.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2001890**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.12.2008**

54 Título: **Compuestos de tetrahidropiridotienopirimidina y su uso para el tratamiento de trastornos proliferativos celulares.**

30 Prioridad: **20.03.2006 US 784146 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.04.2011

73 Titular/es: **BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es: **Zhang, Chengzhi;
Sidhu, Kanwar;
Lobell, Mario;
Ladouceur, Gaetan;
Zhao, Qian;
Liu, Zheng;
Allegue, Kristen, M.;
Darne, Chetan, P. y
Newcom, Jason**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 654 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de tetrahidropiridotienopirimidina y uso para el tratamiento de trastornos proliferativos celulares.

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos y a procedimientos para su preparación, a procedimientos para tratar enfermedades, particularmente cáncer, que comprenden administrar dichos compuestos, y a procedimientos para fabricar composiciones farmacéuticas para el tratamiento o prevención de trastornos, particularmente cáncer.

10 El cáncer es una enfermedad que se produce como resultado de un crecimiento anormal de tejido. Determinados cánceres tienen el potencial de invadir tejidos locales y también metastatizar a órganos distantes. Esta enfermedad se puede desarrollar en una amplia diversidad de órganos, tejidos y tipos celulares diferentes. Por lo tanto, el término “cáncer” se refiere a una colección de más de mil enfermedades diferentes.

15 Más de 4,4 millones de personas en el mundo entero se diagnosticaron con cáncer mamario, colon, ovario, pulmón o próstata en 2002 y más de 2,5 millones de personas murieron de estas enfermedades devastadoras (Informe Globocan 2002). Sólo en los Estados Unidos, más de 1,25 millones de casos nuevos y más de 500.000 muertes por cáncer se esperaban en 2005. La mayoría de estos casos nuevos serán cánceres de colon (~100.000), de pulmón (~170.000), mama (~210.000) y de próstata (~230.000). Tanto la incidencia como la frecuencia del cáncer se espera que aumenten en aproximadamente el 15% a lo largo de los próximos diez años, reflejando un índice de crecimiento promedio del 20 1,4% (American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2005).

25 Los tratamientos del cáncer son de dos tipos principales, curativos o paliativos. Las terapias curativas principales para el cáncer son cirugía y radiación. Estas opciones generalmente son exitosas únicamente si el cáncer se descubre en una fase localizada temprana. Una vez que la enfermedad ha progresado a cáncer avanzado localmente o cáncer metastático, estas terapias son menos eficaces y el objetivo de la terapia se dirige al alivio de los síntomas y al mantenimiento de una buena calidad de vida. Los protocolos de tratamiento más frecuentes en cualquier modo de tratamiento implican una combinación de cirugía, terapia de radiación y/o quimioterapia.

30 Los fármacos citotóxicos (también conocidos como agentes citorreductores) se usan en el tratamiento del cáncer, bien como tratamiento curativo o con el objetivo de prolongar la vida o aliviar los síntomas. Los citotóxicos se pueden combinar con radioterapia y/o cirugía, como tratamiento neoadyuvante (quimioterapia inicial dirigida a reducir el tumor, volviendo de ese modo a la terapia local, tal como cirugía y radiación, más eficaz) o como quimioterapia adyuvante (usada junto con, o después de, la cirugía y/o terapia localizada). Las combinaciones de diferentes fármacos frecuentemente son más eficaces que los fármacos únicos: las mismas pueden proporcionar una ventaja en determina- 35 dos tumores de respuesta mejorada, desarrollo reducido de resistencia al fármaco y/o supervivencia aumentada. Es por estas razones que el uso de regímenes citotóxicos combinados en el tratamiento de muchos cánceres es muy común.

40 Los agentes citotóxicos usados actualmente emplean diferentes mecanismos para bloquear la proliferación e inducir la muerte celular. Los mismos se pueden categorizar generalmente en los siguientes grupos basándose en sus mecanismos de acción: los moduladores de microtúbulo que interfieren con la polimerización o despolimerización de microtúbulos (por ejemplo, docetaxel, paclitaxel, vinblastina, vinorelbina); antimetabolitos incluyendo análogos de nucleosidos y otros inhibidores de rutas metabólicas celulares clave (por ejemplo, capecitabina, gemcitabina, metotrexato); agentes que interactúan directamente con ADN (por ejemplo carboplatino, ciclofosfamida); antraciclina intercaladoras del ADN que interfieren con ADN polimerasa y Topoisomerasa II (por ejemplo, doxorubicina, epirubicina); y los inhibidores no antraciclina de la actividad enzimática de Topoisomerasa II y I (por ejemplo, topotecán, irinotecán y etopósidos). Aunque los diferentes fármacos citotóxicos actúan a través de diferentes mecanismos de acción, generalmente cada uno conduce a al menos una reducción transitoria de los tumores.

50 Los agentes citotóxicos continúan representando un componente importante en el arsenal de armas de un oncólogo para su uso en la lucha contra el cáncer. La mayoría de los fármacos que experimentan actualmente ensayos clínicos tardíos de Fase II y Fase III se enfocan en mecanismos de acción conocidos (agentes de unión a tubulina, antimetabolitos, procesamiento de ADN) y en mejoras graduales en clases de fármacos conocidos (por ejemplo, los taxanos o las camptotecinas). Una pequeña cantidad de fármacos citotóxicos basados en mecanismos novedosos han surgido recientemente. Los modos de acción de estos citotóxicos incluyen inhibición de enzimas implicadas en la modificación de ADN (por ejemplo, histona desacetilasa (HDAC)), inhibición de proteínas implicadas en el movimiento de microtúbulos y progresión del ciclo celular (por ejemplo, quinesinas, aurora quinasas) e inductores novedosos de la 55 ruta apoptótica (por ejemplo, inhibidores de bcl-2).

60 Aunque los agentes citotóxicos permanecen a la vanguardia de los enfoques para tratar pacientes con tumores sólidos avanzados, su eficacia limitada y sus índices terapéuticos estrechos dan como resultado efectos secundarios significativos. Adicionalmente, la investigación básica del cáncer ha conducido a la investigación de terapias menos tóxicas en base a los mecanismos específicos centrales del progreso del tumor. Tales estudios podrían conducir a terapia eficaz con mejora de la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Por tanto, ha surgido una clase nueva de agentes terapéuticos, denominados citostáticos. Los citostáticos dirigen su acción hacia la estabilización tumoral y generalmente están asociados con un perfil de efectos secundarios más limitado y menos agravante. Su desarrollo se 65 ha producido como resultado de la identificación de cambios genéticos específicos implicados en la progresión del cáncer y en una comprensión de las proteínas activadas en el cáncer tales como tirosinas quinasas y serina/treonina quinasas.

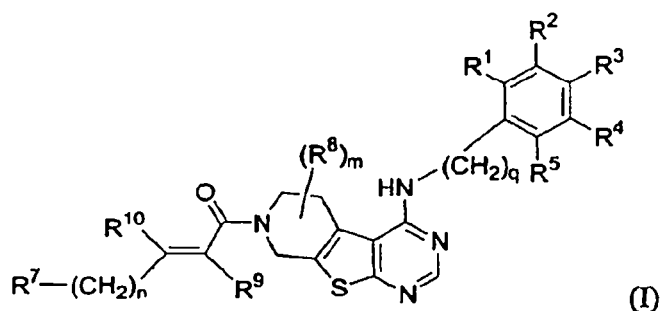
ES 2 357 654 T3

Además de la inhibición directa de dianas celulares tumorales, los fármacos cictostáticos se están desarrollando para bloquear el proceso de la angiogénesis tumoral. Este proceso suministra al tumor los vasos sanguíneos existentes y nuevos para apoyar la nutrición continuada y, por lo tanto, ayudan a promover el crecimiento tumoral. Los receptores tirosina quinasa claves que incluyen Receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular 2 (VEGFR2), Factor de Crecimiento de Fibroblastos 1 (FGFR1) y Tie2 han demostrado regular la angiogénesis y han surgido como dianas farmacéuticas altamente atractivas.

Se han aprobado varios fármacos nuevos que se dirigen a diversas dianas moleculares a lo largo de los últimos cinco años para el tratamiento del cáncer. Imatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa AbI y fue el primer inhibidor de tirosina quinasa de molécula pequeña en aprobarse para el tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC). En base a la actividad adicional de imatinib frente a la tirosina quinasa receptora activada en los tumores estromales gastrointestinales (GIST), c-KIT, se aprobó posteriormente para el tratamiento de GIST avanzados. Erlotinib, un inhibidor de molécula pequeña de EGFR, se aprobó a finales del 2004 para el tratamiento de carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Sorafenib, un inhibidor de quinasas múltiples que incluye c-Raf y VEGFR2 se aprobó para el tratamiento de carcinoma de células renales avanzado (CCR) en diciembre de 2005. Recientemente, en enero de 2006, Sunitinib, un inhibidor multiquinasa se aprobó para el tratamiento de GIST refractario o resistente y CCR avanzado. Estos inhibidores de molécula pequeña demuestran que los enfoques específicos son satisfactorios para el tratamiento de diferentes tipos de cánceres.

Resumen de la invención

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



en la que

m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1, 2 ó 3;

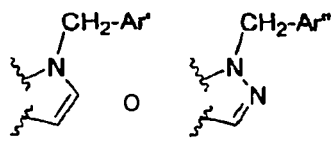
q es 0 ó 1;

R¹ representa H, alquilo (C₁-C₄) o halo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, halo, alquilo (C₁-C₄), -Oalquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄) y alquino (C₂-C₄);

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, -CN, alquilo (C₁-C₄), etinilo, propargilo y *-O(CH₂)_p Ar, en la que p es 0, 1 ó 2 y Ar representa fenilo, piridilo, tiazolilo, tiofenilo o pirazinilo, y en la que Ar tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y halo;

R² y R³ pueden estar unidos, y tomados junto con los átomos de carbono a los están unidos, forman un carbociclilo condensado, saturado o insaturado, de cinco o seis miembros, o forman un heterociclo condensado en el que los grupos R² y R³ combinados se representan por la fórmula



en la que cada Arⁿ y Ar^m representa fenilo, piridilo, tiazolilo, tienilo o pirazinilo y en la que cada Arⁿ y Ar^m tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y halo;

ES 2 357 654 T3

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, alquilo (C₁-C₄), -Oalquilo (C₁-C₄), halo, alqueno (C₂-C₄) y alquino (C₂-C₄);

R⁵ representa H o halo;

cuando n es 0, R⁷ es H;

cuando n es 1, 2 ó 3, R⁷ representa:

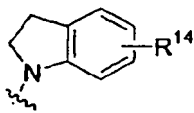
H;

hidroxilo;

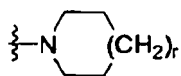
-NR¹²R¹³ en el que

R¹² representa H o alquilo (C₁-C₆) que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos hidroxilo o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino; y

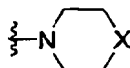
R¹³ representa H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆), portando opcionalmente dichos grupos alquilo y cicloalquilo 1 ó 2 grupos hidroxilo o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino;



en el que R¹⁴ es hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino, portando opcionalmente a su vez cada sustituyente alquilo un sustituyente hidroxilo;



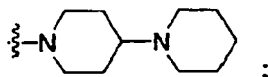
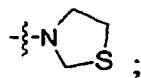
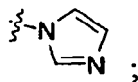
que porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino, portando opcionalmente a su vez cada sustituyente alquilo un sustituyente hidroxilo; y en el que r es 0, 1 ó 2;



que porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes alquilo (C₁-C₄), portando opcionalmente a su vez cada sustituyente alquilo un sustituyente hidroxilo; y en el que

X representa O, S(O)_s o NR¹⁵, en el que s es 0, 1 ó 2; y

R¹⁵ representa alquilo (C₁-C₄);

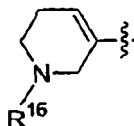


ES 2 357 654 T3

o

cuando $n = 2$, R^7 y R^9 estar unidos, y tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos y los átomos de carbono implicados, forman un anillo de estructura

5



10

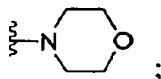
en la que R^{16} representa alquilo (C_1-C_4);

15

R^8 representa halo, hidroxilo o alquilo (C_1-C_4);

R^9 representa H o $-CH_2-Y$, en el que Y es mono- o di-(alquil (C_1-C_4))amino, o

20



25

R^{10} representa H;

o R^9 y R^{10} pueden tomarse juntos para formar un enlace, dando como resultado una unión acetilénica;

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, m es 0. En ciertas realizaciones, n es 1. En ciertas realizaciones, q es 0.

35

En ciertas realizaciones, R^1 es hidrógeno o flúor; R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H, $-CN$, halo, alquilo (C_1-C_4) y alquinilo (C_2-C_4); R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo y $^*-O(CH_2)_pAr$, en el que Ar es fenilo, piridilo o pirazinilo, y en el que Ar puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halógenos, y en el que p es 0 ó 1; R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en H, $-CN$ y halo; R^5 es hidrógeno; y R^7 es $-NR^{12}R^{13}$ en el que R^{12} representa H o alquilo (C_1-C_6), y R^{13} representa H o alquilo (C_1-C_6).

40

En ciertas realizaciones, R^1 es H; R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo y etinilo; R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, $-CN$, metilo y $^*-O(CH_2)_pAr$, en el que Ar es fenilo, piridilo o pirazinilo, y en el que Ar como alternativa puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 halógenos, y en el que p es 0 ó 1; R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo y alquilo (C_1-C_4); R^5 es hidrógeno; y R^7 es un grupo mono- o di-(alquil (C_1-C_4))amino. En ciertas realizaciones, R^2 es etinilo; R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo y $^*-O(CH_2)_pAr$, en el que Ar es fenilo, piridilo o pirazinilo y en el que Ar, como alternativa, puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 halógenos, y en el que p es 0 ó 1; y R^4 es hidrógeno.

45

En ciertas realizaciones, R^2 es halo; y R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo y $^*-O(CH_2)_pAr$, en el que Ar es fenilo, piridilo o pirazinilo y en el que Ar como alternativa puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 halógenos, y en el que p es 0 ó 1. En ciertas realizaciones, R^3 es halo.

50

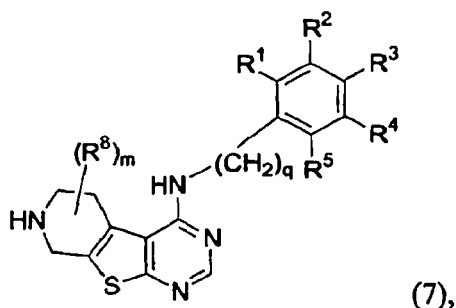
En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; 7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-N-(3-etinilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; 7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-N-(3-etinilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-[etil(isopropil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; y N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina.

65

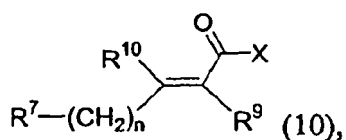
ES 2 357 654 T3

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (I), que comprende

- (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (7)

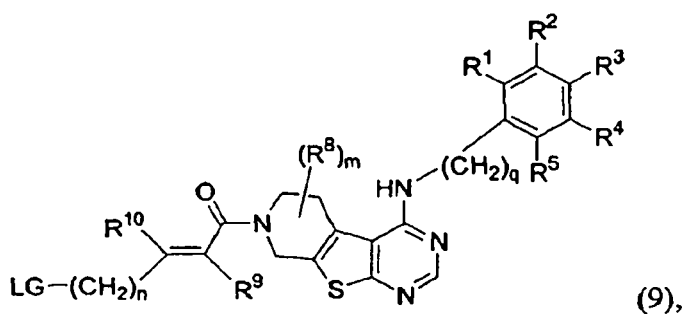


en la que R^1 a R^5 , R^8 , m y q tienen los significados que se han indicado anteriormente, con un compuesto de fórmula (10)



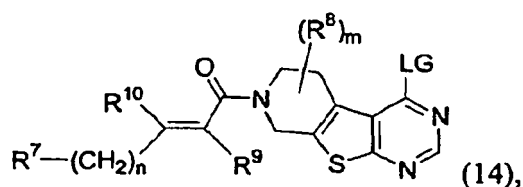
en la que R^7 , R^9 y R^{10} y n tienen los significados que se han indicado anteriormente, y X es hidroxilo, cloro o bromo; o

- (ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (9)



en la que R^1 a R^5 , R^8 a R^{10} , m , n y q tienen los significados que se han indicado anteriormente, y LG es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula R^7-H , en la que R^7 tiene el significado indicado anteriormente; o

- (iii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14):

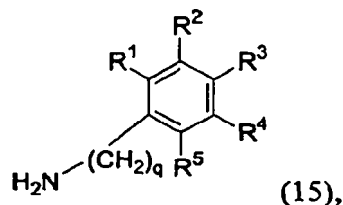


ES 2 357 654 T3

en la que R^7 - R^{10} , m y n tienen los significados que se han indicado anteriormente, y LG es un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula (15):

5

10



en la que R^1 a R^5 , n y q tienen los significados que se han indicado anteriormente y LG es un grupo saliente, en las condiciones en las que se prepara un compuesto de Fórmula (I).

15

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que se ha definido anteriormente, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se proporciona en una forma adecuada para su administración por vía intravenosa.

20

En otro aspecto más, la invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica. El procedimiento incluye la etapa que comprende combinar al menos un compuesto como se ha definido anteriormente con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y que lleva la combinación resultante a una forma de administración adecuada.

25

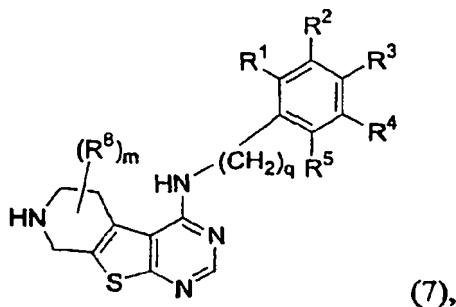
En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto como se ha definido anteriormente para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo celular. En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo es cáncer.

30

En otro aspecto más, la invención proporciona un compuesto de fórmula (7)

35

40



en la que

45

m es 0, 1 ó 2;

q es 0 ó 1;

50

R^1 representa H, alquilo (C_1 - C_4) o halo;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, halo, alquilo (C_1 - C_4), Oalquilo (C_1 - C_4), alqueno (C_2 - C_4) y alquinilo (C_2 - C_4);

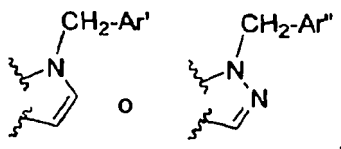
55

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, -CN, alquilo (C_1 - C_4), etinilo, propargilo y $^*O(CH_2)_p$ Ar, en el que p es 0, 1 ó 2, y Ar representa fenilo, piridilo, tiazolilo, tiofenilo o pirazinilo, en el que Ar tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C_1 - C_4) y halo; o

60

R^2 y R^3 pueden estar unidos, y tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo condensado saturado o insaturado de cinco o seis miembros, o forman un heterociclo condensado en el que los grupos R^2 y R^3 combinados se representan por la fórmula

65



ES 2 357 654 T3

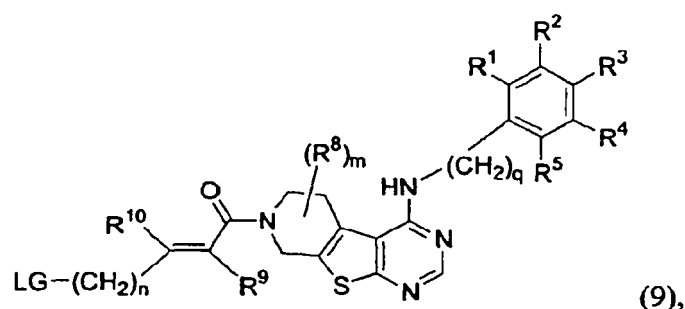
en la que cada Ar' y Ar'' representa fenilo, piridilo, tiazolilo, tienilo o pirazinilo y en la que cada Ar' y Ar'' tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y halo;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, alquilo (C₁-C₄), -Oalquilo (C₁-C₄), halo, alqueno (C₂-C₄) y alquino (C₂-C₄);

R⁵ representa H o halo; y

R⁸ representa halo, hidroxilo o alquilo (C₁-C₄).

En un aspecto adicional más, la invención proporciona un compuesto de fórmula (9)



en la que

m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1, 2 ó 3;

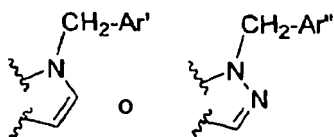
q es 0 ó 1;

R¹ representa H, alquilo (C₁-C₄) o halo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, halo, alquilo (C₁-C₄), Oalquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄) y alquino (C₂-C₄);

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, -CN, alquilo (C₁-C₄), etinilo, propargilo y *-O(CH₂)_p Ar, en el que p es 0, 1 ó 2, y Ar representa fenilo, piridilo, tiazolilo, tiofenilo o pirazinilo, y en el que Ar tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y halo;

R² y R³ pueden estar unidos, y tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo condensado saturado o insaturado de cinco o seis miembros, o forman un heterociclo condensado en el que los grupos R² y R³ combinados se representan por la fórmula



en la que cada Ar' y Ar'' representa fenilo, piridilo, tiazolilo, tienilo, o pirazinilo y en la que cada Ar' y Ar'' tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y halo;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, alquilo (C₁-C₄), -Oalquilo (C₁-C₄), halo, alqueno (C₂-C₄) y alquino (C₂-C₄);

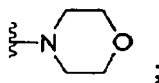
R⁵ representa H o halo; y

R⁸ representa halo, hidroxilo o alquilo (C₁-C₄).

ES 2 357 654 T3

R⁹ representa H o -CH₂-Y, en el que Y es mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino, o

5



R¹⁰ representa H;

10

o

R⁹ y R¹⁰ pueden tomarse juntos para formar un enlace, dando como resultado una unión acetilénica;

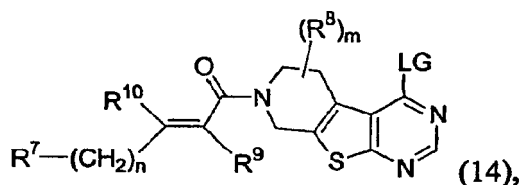
15

y

LG es un grupo saliente.

En otra realización más, la invención proporciona un compuesto de fórmula (14):

20



25

en la que

30

m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1, 2 ó 3; q es 0 ó 1;

35

cuando n es 0, R⁷ es H;

cuando n es 1, 2 ó 3, R⁷ representa:

H;

40

hidroxilo;

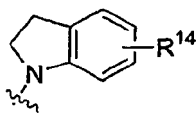
-NR¹²R¹³ en el que

45

R¹² representa H o alquilo (C₁-C₆) que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos hidroxilo o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino; y

R¹³ representa H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆), portando opcionalmente dichos grupos alquilo y cicloalquilo 1 ó 2 grupos hidroxilo o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino;

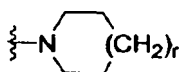
50



55

en la que R¹⁴ es hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino, portando opcionalmente a su vez cada sustituyente alquilo un sustituyente hidroxilo;

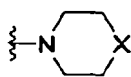
60



65

que porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino sustituyentes, portando opcionalmente a su vez cada sustituyente alquilo un sustituyente hidroxilo; y en el que r es 0, 1 ó 2;

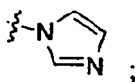
ES 2 357 654 T3



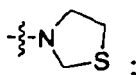
5 que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes alquilo (C₁-C₄), portando cada sustituyente alquilo opcionalmente a su vez un sustituyente hidroxilo; y en el que

X representa OS(O)_s o NR¹⁵, en la que s es 0, 1 ó 2; y

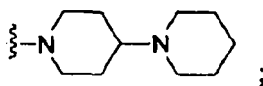
10 R¹⁵ representa alquilo (C₁-C₄);



15 ;

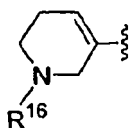


20 ;



25 ;

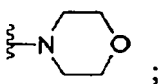
o cuando n = 2, R⁷ y R⁹ pueden estar unidos, y tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos y los átomos de carbono implicados, forman un anillo de estructura



30 en la que R¹⁶ representa alquilo (C₁-C₄)

35 R⁸ representa halo, hidroxilo o alquilo (C₁-C₄);

40 R⁹ representa H o -CH₂-Y, en el que Y es mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino, o



45 ;

R¹⁰ representa H;

o

50 R⁹ y R¹⁰ pueden tomarse juntos para formar un enlace, dando como resultado una unión acetilénica; y

LG es un grupo saliente.

55 En otra realización, la invención proporciona un método para tratar un trastorno proliferativo celular en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto como el anterior. En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo celular es cáncer.

60 **Descripción detallada de la invención**

A menos que se indique lo contrario, las siguientes definiciones se aplican para las expresiones técnicas usadas a lo largo de toda esta memoria descriptiva y las reivindicaciones:

65 Las *Sales*, para los fines de la invención, son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge y col. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

ES 2 357 654 T3

Las *Sales farmacéuticamente aceptables* incluyen sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico. Las *Sales farmacéuticamente aceptables* también incluyen sales de bases habituales, tales como, por ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales sódicas y potásicas), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio obtenidas a partir de amoníaco o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, tales como, ilustrativa y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidro-abietilamina, arginina, lisina, etilendiamina y metilpiperidina.

Alquilo representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene generalmente de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono, que representa de manera ilustrativa metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

Alquilamino representa un radical alquilamino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente), que representa de manera ilustrativa metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *terc*-butilamino, *n*-pentilamino, *n*-hexilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-*n*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilamino, *N*-*t*-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-*n*-pentilamino y *N*-*n*-hexil-*N*-metilamino. La expresión “mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino” se refiere a un radical alquilamino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo C₁-C₄ (seleccionados independientemente).

Halo representa flúor, cloro, bromo o yodo.

Un *asterisco* * junto a un enlace representa el punto de unión en la molécula.

La expresión “trastorno proliferativo celular” incluye trastornos que implican la proliferación indeseada o incontrolada de una célula. Se puede utilizar compuestos para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o la división celular y/o producir apoptosis. Este procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesita, incluyendo un mamífero, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; etc., que es eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos proliferativos celulares o hiperproliferativos incluyen, aunque sin limitación, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia prostática benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cánceres mamario, del tracto respiratorio, de cerebro, de los órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de cabeza y cuello, de tiroides, de paratiroides y sus metástasis distantes. Esos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer mamario incluyen, aunque sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero sin limitación, carcinoma pulmonar de células pequeñas y de células no pequeñas, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero sin limitación, glioma de tronco cerebral e hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, endimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin limitación, cáncer prostático y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación, cáncer endometrial, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma del útero. Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitación, cáncer anal, de colon, colorrectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, de intestino delgado y de glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero sin limitación cánceres de vejiga, del pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, uretral y renal papilar humano.

Los cánceres oculares incluyen, pero sin limitación melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, pero sin limitación carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, pero sin limitación, carcinomas de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel y cáncer de piel de tipo no melanoma.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin limitación cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labio y de la cavidad oral y células escamosas. Los linfomas incluyen, pero sin imitación linfoma relacionado con el SIDA, linfoma de tipo no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

ES 2 357 654 T3

Los sarcomas incluyen, pero sin limitación, sarcoma de tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero sin limitación leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células vellosas.

Estos trastornos se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros animales, incluyendo mamíferos y se pueden tratar administrando composiciones farmacéuticas de la presente invención.

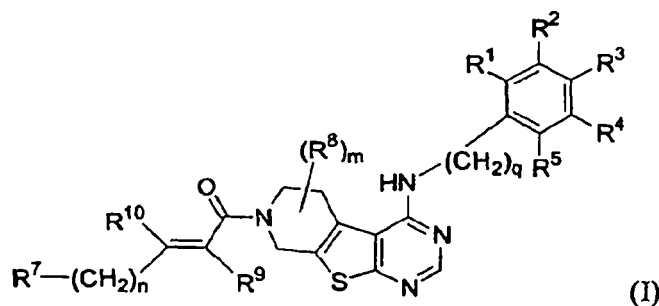
El término "tratar" o "tratamiento" como se expresa a través de todo el presente documento se usa convencionalmente, por ejemplo, el tratamiento o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar la condición de, etc., una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

El término "sujeto" o "paciente" incluye organismos que son capaces de sufrir un trastorno proliferativo celular o que de otra manera se podrían beneficiar de la administración de un compuesto de la presente invención, tales como seres humanos y animales no humanos. Los seres humanos preferidos incluyen pacientes humanos que sufren o que son propensos a sufrir un trastorno proliferativo celular o condición asociada, como se ha descrito en el presente documento. La expresión "animales no humanos" incluye vertebrados, por ejemplo, mamíferos, por ejemplo, roedores, por ejemplo, ratones y no mamíferos, tales como primates no humanos, por ejemplo, ovejas, perros, vacas, pollos, anfibios, reptiles, etc.

A lo largo de todo el presente documento, con fines de simplicidad, el uso del lenguaje en singular se prefiere al lenguaje en plural, pero en general tiene por objeto incluir el lenguaje plural si no se indica de otra manera. Por ejemplo, la expresión "Un procedimiento para tratar una enfermedad en un paciente, que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1" tiene por objeto incluir el tratamiento simultáneo de más de una enfermedad así como la administración de más de un compuesto de la reivindicación 1.

Dependiendo de su estructura, los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros o diastereómeros). Por lo tanto, la invención se refiere a los enantiómeros o diastereómeros y a sus respectivas mezclas. Dichas mezclas de enantiómeros o diastereómeros pueden separarse en constituyentes estereoisoméricamente unitarios de manera conocida. Además, algunos de los compuestos de la presente invención tienen uno o más dobles enlaces o uno o más centros asimétricos. Dichos compuestos pueden aparecer en forma de racematos, mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, diastereómeros individuales, mezclas diastereoméricas y formas isoméricas dobles cis o trans o *E* o *Z*. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen de manera expresa en la presente invención.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



en la que

m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0 ó 1;

R¹ representa H, alquilo (C₁-C₄) o halo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, halo, alquilo (C₁-C₄), -Oalquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄) y alquino (C₂-C₄);

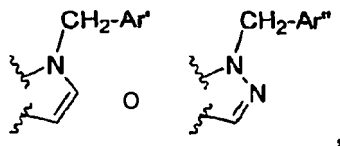
R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, -CN, alquilo (C₁-C₄), etinilo, propargilo y *-O(CH₂)_p Ar, en el que p es 0, 1 ó 2 y Ar representa fenilo, piridilo, tiazolilo, tiofenilo o pirazinilo, y en el que Ar tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y halo;

ES 2 357 654 T3

R² y R³ pueden estar unidos, y tomados junto con los átomos de carbono a los están unidos, forman un carbociclilo condensado saturado o insaturado de cinco o seis miembros, o forman un heterociclo condensado en el que los grupos R² y R³ combinados se representan por la fórmula

5

10



15

en la que cada Ar' y Ar'' representa fenilo, piridilo, tiazolilo, tienilo o pirazinilo y en la que cada Ar' y Ar'' tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y halo;

20

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, alquilo (C₁-C₄), -Oalquilo (C₁-C₄), halo, alqueno (C₂-C₄) y alquino (C₂-C₄);

25

R⁵ representa H o halo;

cuando n es 0, R⁷ es H;

cuando n es 1, 2 ó 3, R⁷ representa:

30

H;

hidroxilo;

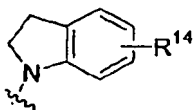
-NR¹²R¹³ en el que

35

R¹² representa H o alquilo (C₁-C₆) que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos hidroxilo o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino; y

R¹³ representa H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆), portando opcionalmente dichos grupos alquilo y cicloalquilo 1 ó 2 grupos hidroxilo o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino;

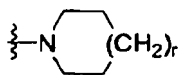
40



45

en el que R¹⁴ es hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino, portando opcionalmente a su vez cada sustituyente alquilo un sustituyente hidroxilo;

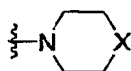
50



55

que porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino, portando opcionalmente a su vez cada sustituyente alquilo un sustituyente hidroxilo; y en el que r es 0, 1 ó 2;

60



65

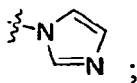
que porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes alquilo (C₁-C₄), portando opcionalmente a su vez cada sustituyente alquilo un sustituyente hidroxilo; y en el que

X representa O, S(O)_s o NR¹⁵, en el que s es 0, 1 ó 2; y

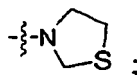
ES 2 357 654 T3

R¹⁵ representa alquilo (C₁-C₄);

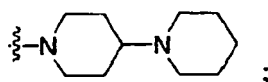
5



10



15

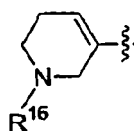


20

o

cuando n = 2, R⁷ y R⁹ estar unidos, y tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos y los átomos de carbono implicados, forman un anillo de estructura

25



30

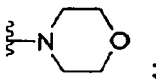
en el que R¹⁶ representa alquilo (C₁-C₄);

R⁸ representa halo, hidroxilo o alquilo (C₁-C₄);

35

R⁹ representa H o -CH₂-Y, en el que Y es mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino, o

40



R¹⁰ representa H;

45

o

R⁹ y R¹⁰ pueden tomarse juntos para formar un enlace, dando como resultado una unión acetilénica;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

50

En ciertas realizaciones de Fórmula (I), m es 0. En ciertas realizaciones, n es 1. En ciertas realizaciones, q es 0.

55

En ciertas realizaciones de Fórmula (I), R¹ es hidrógeno o flúor; R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, halo, alquilo (C₁-C₄) y alquino (C₂-C₄); R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo y *-O(CH₂)_pAr, en el que Ar es fenilo, piridilo, o pirazinilo y en el que Ar puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halógenos, y en el que p es 0 ó 1; R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN y halo; R⁵ es hidrógeno; y R⁷ es -NR¹²R¹³ en el que R¹² representa H o alquilo (C₁-C₆) y R¹³ representa H o alquilo (C₁-C₆).

60

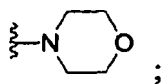
En ciertas realizaciones de Fórmula (I), R¹ es H; R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo y etinilo; R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, -CN, metilo y *-O(CH₂)_pAr, en el que Ar es fenilo, piridilo o pirazinilo, y en el que Ar, como alternativa, puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 halógenos, y en el que p es 0 ó 1; R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo y alquilo (C₁-C₄); R⁵ es hidrógeno; y R⁷ es un grupo mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino. En ciertas realizaciones, R² es etinilo; R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo y *-O(CH₂)_pAr, en el que Ar es fenilo, piridilo o pirazinilo y en el que Ar, como alternativa, puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 halógenos, y en el que p es 0 ó 1; y R⁴ es hidrógeno.

65

ES 2 357 654 T3

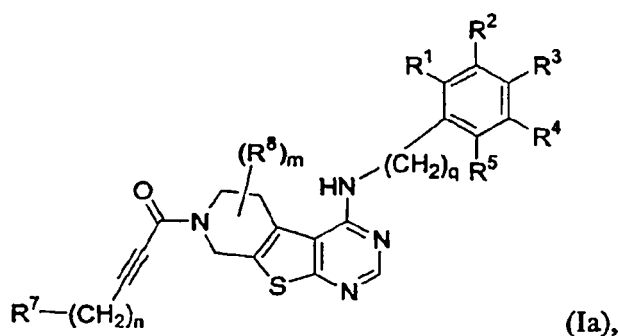
En ciertas realizaciones de Fórmula (I), R² es halo; y R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo y *-O(CH₂)_pAr, en el que Ar es fenilo, piridilo o pirazinilo, y en el que Ar, como alternativa, puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 halógenos, y en el que p es 0 ó 1. En ciertas realizaciones, R³ es halo.

En ciertas realizaciones, R⁹ y R¹⁰ no se toman juntos para formar una unión acetilénica; en su lugar, R⁹ representa H o -CH₂-Y, en el que Y es mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino o



y R¹⁰ representa H.

En ciertas realizaciones, R⁹ y R¹⁰ se toman juntos para formar un enlace, dando como resultado una unión acetilénica. En estas realizaciones, los compuestos de la invención pueden representarse por la Fórmula (Ia):

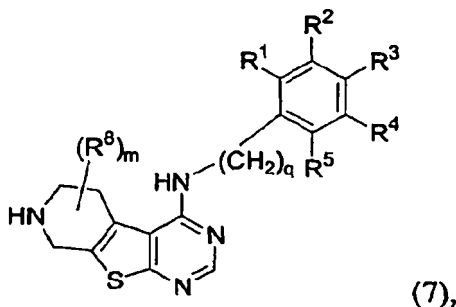


en la que m, n, q y R¹-R⁵ y R⁷-R⁸ son como se han definido anteriormente para la Fórmula (I), excepto que R⁷ no puede unirse con R⁹ (en estas realizaciones, R⁹ y R¹⁰ de la Fórmula (I) se han unido, dando como resultado un triple enlace carbono-carbono, como se muestra en la Fórmula (Ia)).

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; 7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-N-(3-etinilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; 7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-N-(3-etinilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-[etil(isopropil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; y N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2E)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), que comprende

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (7)



ES 2 357 654 T3

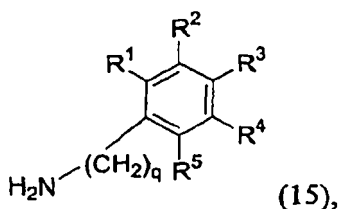
en la que R^1 a R^5 , R^8 , m y q tienen los significados que se han indicado anteriormente, con un compuesto de fórmula (10)

en la que R^7 , R^9 y R^{10} y n tienen los significados que se han indicado anteriormente, y X es hidroxilo, cloro o bromo; o

(ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (9) en la que R^1 a R^5 , R^8 a R^{10} , m , n y q tienen los significados que se han indicado anteriormente y LG es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula R^7-H , en la que R^7 tiene el significado indicado anteriormente; o

(iii) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (14):

en la que R^7-R^{10} , m y n tienen los significados que se han indicado anteriormente y LG es un grupo saliente, con un compuesto la fórmula (15):



en la que R^1 a R^5 , n y q tienen los significados que se han indicado anteriormente y LG es un grupo saliente, en las condiciones en las que se prepara el compuesto de la Fórmula (I).

Los compuestos (7), (9) y (14) como se han descrito anteriormente son intermedios útiles para preparar un compuesto de Fórmula (I). Por esta razón, también son parte de la presente invención.

También se entenderá que los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Dichos procedimientos incluyen, pero sin limitación, las transformaciones enumeradas en el presente documento.

Si no se indica lo contrario, las reacciones se realizan normalmente en disolventes orgánicos inertes que no cambian en las condiciones de la reacción. Éstos incluyen éteres, tales como éter dietílico, 1,4-dioxano o tetrahydrofurano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tricloroetano o tetracloroetano, hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, alcoholes, tales como metanol, etanol o iso-propanol, nitrometano, dimetilformamida o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de los disolventes.

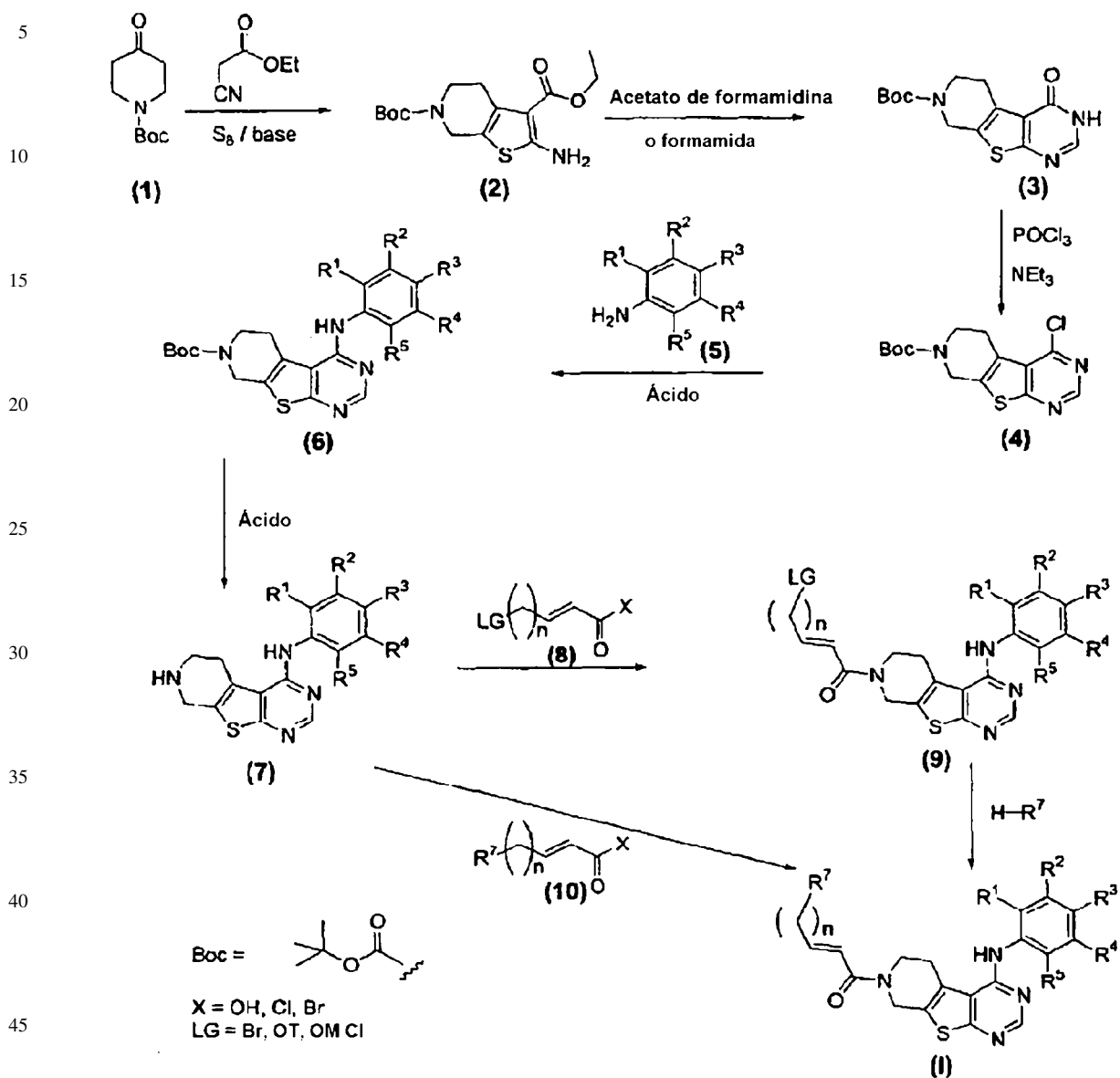
Las reacciones se realizan generalmente en un intervalo de temperaturas de 0°C a 150°C , preferentemente de 0°C a 70°C . Las reacciones puede realizarse en condiciones de presión atmosférica, presión elevada o presión reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar). En general, se realizan a presión atmosférica de aire o gas inerte, típicamente nitrógeno.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante el uso de reacciones y procedimientos químicos conocidos. Sin embargo, se presentan los siguientes procedimientos preparativos generales para ayudar al lector a sintetizar dichos compuestos, con ejemplos particulares más detallados que se presentan a continuación en la sección experimental que describe los ejemplos. La preparación de un compuesto de la presente invención puede ilustrarse por medio del siguiente esquema sintético (I):

Los esquemas (I) y (II) representan la síntesis de ciertos compuestos de la Fórmula (I).

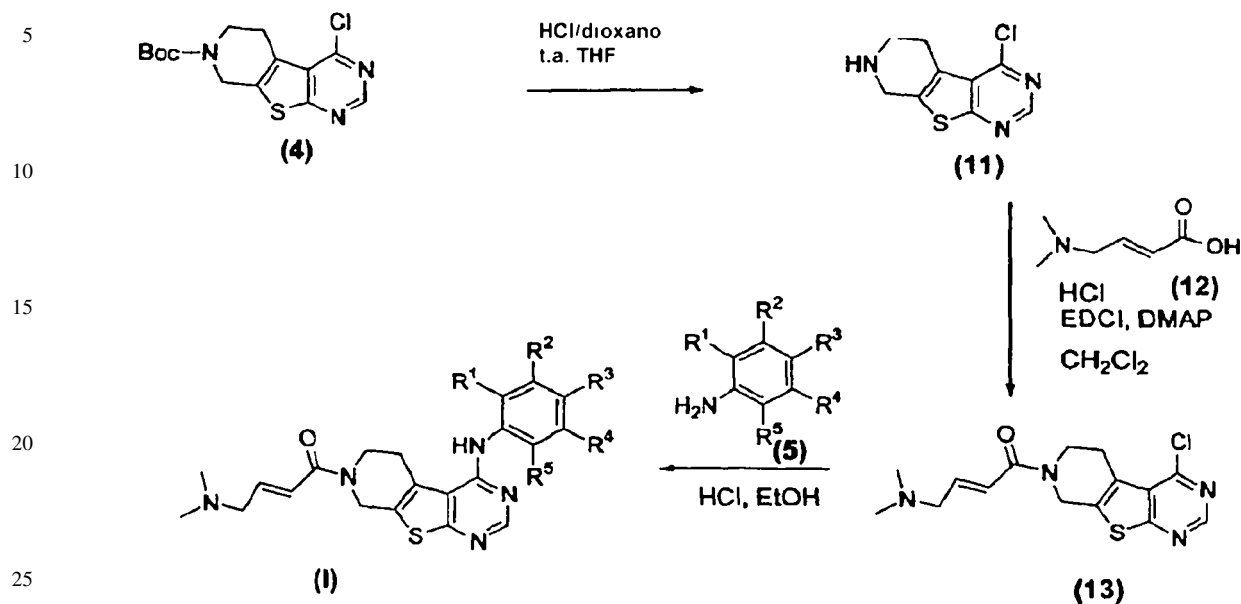
ES 2 357 654 T3

Esquema sintético (I)



Como se muestra en el Esquema I, la piperidinona (1) se acopla con un éster cianoacético adecuado (ii) en presencia de azufre elemental y una base, tal como morfolina, preferentemente a temperatura ambiente, produciendo el éster de aminotieno de fórmula (2) de acuerdo con el procedimiento de Gewald, J. Heterocyclic Chem., 1999, 36, 333-345. Después, el éster de aminotieno (2) se convierte en un compuesto de fórmula (3) por reacción con un reactivo que contiene formamida, tal como formamida pura o acetato de formamidina, en un disolvente polar, tal como DMF, con calor, preferentemente a 100°C o por encima. El calentamiento del compuesto de fórmula (3) con un reactivo tal como oxiclorigo de fósforo proporciona el compuesto (4) que puede hacerse reaccionar con una diversidad de anilinas sustituidas (5), cada una de las cuales está fácilmente disponible o puede sintetizarse por medios bien conocidos en la técnica, en presencia de una cantidad catalítica de ácido concentrado, tal como HCl y un disolvente prótico, tal como etanol y alcohol isopropílico, produciendo el compuesto (6). La desprotección del grupo protector en condiciones ácidas proporciona el compuesto de fórmula (7) que reacciona con el reactivo (10) en condiciones convencionales bien conocidas para dar el compuesto de fórmula (I) en la que el R⁷ es como se ha especificado anteriormente. Como alternativa, el compuesto de fórmula (7) puede hacerse reaccionar con el reactivo (8) que contiene un grupo saliente (LG) o un grupo funcional que puede convertirse en LG para dar el compuesto (9). Después, el desplazamiento del grupo saliente en la Fórmula (9) con R⁷-H proporciona el compuesto de fórmula (I).

Esquema sintético (II)



30 Como se muestra en el Esquema II, el compuesto (4) se trató en condiciones ácidas para desproteger el grupo Boc y el intermedio resultante (11) se acopló con el aminoácido (12) (preparado de acuerdo con el documento WO 2004066919) para dar el compuesto (13) que puede hacerse reaccionar con una diversidad de anilinas sustituidas (5), cada una de las cuales está fácilmente disponible o puede sintetizarse por medios bien conocidos en la técnica, en presencia de una cantidad catalítica de ácido concentrado, tal como HCl y un disolvente prótico, tal como etanol y alcohol isopropílico, produciendo el compuesto de fórmula (I).

35 *Composiciones Farmacéuticas y Procedimientos de Tratamiento*

40 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se proporciona en una forma adecuada para administración intravenosa.

45 En otro aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica. El procedimiento incluye la etapa de comprender la combinación de al menos un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y llevar la combinación resultante a una forma de administración adecuada.

50 En otro aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo celular. En determinadas realizaciones, el trastorno proliferativo celular es cáncer.

55 Cuando el compuesto o los compuestos de la invención se administran como sustancias farmacéuticas, a seres humanos y animales, los mismos se pueden proporcionar *per se* o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99,5% (más preferentemente, del 0,5 al 90%) de ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 Independientemente de la vía de administración seleccionada, el compuesto de la invención o las invenciones, que se puede usar en una forma hidratada adecuada y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

65 Los niveles de dosis reales y la evolución temporal de la administración de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden variar de forma de obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin ser tóxicos para el paciente. Un intervalo de dosis ilustrativo es de 0,1 a 10 mg/kg por día o 0,1 a 15 mg/kg por día.

ES 2 357 654 T3

En determinadas realizaciones, el compuesto de la invención se puede usar en terapia de combinación con quimio-terapéuticos para el cáncer convencionales. Los regímenes de tratamiento convencionales para leucemia y para otros tumores incluyen radiación, fármacos o una combinación de ambos.

5 La determinación de una cantidad antiproliferativa terapéuticamente eficaz o una cantidad antiproliferativa profilácticamente eficaz del compuesto de la invención, se puede realizar fácilmente por el médico o el veterinario (el “médico a cargo del caso”), como un experto en la materia, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Las dosis se pueden variar dependiendo de las necesidades del paciente según el criterio del médico a cargo del caso; la gravedad de la afección que se esté tratando y el compuesto particular que se esté empleando. Para determinar la cantidad o la dosis antiproliferativa terapéuticamente eficaz, y la cantidad o la dosis antiproliferativa profilácticamente eficaz, el médico a cargo del caso considera varios factores incluyendo, aunque sin limitación, el trastorno proliferativo celular específico implicado; las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la evolución temporal deseada del tratamiento; la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de implicación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el tipo de tratamiento simultáneo (es decir, la interacción del compuesto de la invención con otros agentes terapéuticos administrados conjuntamente) y otras circunstancias pertinentes.

20 El tratamiento se puede iniciar con dosis más pequeñas, que sean inferiores a la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosis se puede aumentar mediante aumentos pequeños hasta que se alcance el efecto óptimo bajo las circunstancias. Por comodidad, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en partes durante el día si se desea. Una cantidad terapéuticamente eficaz y una cantidad antiproliferativa profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención se puede esperar que varíe desde aproximadamente 0,1 miligramo por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) hasta aproximadamente 100 mg/kg/día.

Una dosis preferida del compuesto de la invención para la presente invención es el máximo que un paciente puede tolerar sin desarrollar efectos secundarios graves. De forma ilustrativa, el compuesto de la invención de la presente invención se administra a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal, aproximadamente 0,01 - aproximadamente 10 mg/kg o aproximadamente 0,1 mg/kg - a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Los intervalos intermedios de los valores mencionados anteriormente también tienen por objeto ser parte de la invención.

35 A. Ejemplos

Abreviaturas y Acrónimos

Cuando se usan las siguientes abreviaturas a lo largo de toda la divulgación, tienen los siguiente significados:

40 CDCl_3-d cloroformo-*d*

$\text{CD}_2\text{Cl}_2-d_2$ cloruro de metileno-*d*₂

45 Celite® marca registrada del nombre comercial de la tierra de diatomeas de Celite Corp.

CH_3CN acetonitrilo

DCM cloruro de metileno

50 DIPEA diisopropiletilamina

DMF *N,N*-dimetilformamida

55 DMSO-*d*₆ dimetilsulfóxido-*d*₆

EtOAc acetato de etilo

60 equiv. equivalente(s)

h hora(s)

RMN ¹ resonancia magnética nuclear de protones

65 HCl ácido clorhídrico

Hex hexanos

ES 2 357 654 T3

	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	IPA	alcohol isopropílico
5	CLEM	cromatografía líquida/espectroscopía de masas
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
10	EM	espectroscopía de masas
	Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
15	NaHCO ₃	bicarbonato sódico
	Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
20	NMP	N-Metilpirrolidinona
	F _R	factor de retención de TLC
	ta	temperatura ambiente
25	TR	tiempo de retención (HPLC)
	sat.	saturado
	TFA	ácido trifluoroacético
30	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina

35 *Procedimientos Analíticos Generales*

La estructura de los compuestos representativos de la presente invención se confirmó usando los siguientes procedimientos.

Se obtuvieron espectros de masa por cromatografía líquida de alta presión, electronebulización (CL-EM) usando uno de los tres sistemas analíticos CL/EM (BRLCQ1, 2 y 5) con las condiciones que se especifican a continuación:

45 (A) BRLCQ1 & 2: HPLC de Hewlett-Packard 1100 equipado con una bomba cuaternaria, detector de longitud de onda variable ajustado a 254 nm, una columna C18 de Waters Sunfire (2,1 x 30 mm, 3,5 μM), un automuestreador Gilson y un espectrómetro de masas de trampa iónica con ionización por electronebulización de Finnigan LCQ. Los espectros se exploraron desde 120-1200 amu usando un tiempo iónico variable de acuerdo con el número de iones en la fuente. Los eluyentes fueron A: acetonitrilo al 2% en agua con TFA al 0,02% y B: agua al 2% en acetonitrilo con TFA al 0,018%. Se usó elución en gradiente de B del 10% al 95% durante 3,5 minutos a un caudal de 1,0 ml/min con un mantenimiento inicial de 0,5 minutos y un mantenimiento final en B al 95% de 0,5 minutos. El tiempo de realización total fue de 6,5 minutos. o

55 (B) BRLCQ5: Se obtuvieron espectros de masas por HPLC - electronebulización (HPLC ES-MS) usando un sistema de HPLC de Agilent 1100. El sistema de HPLC Agilent 1100 HPLC estaba equipado con un automuestreador Agilent 1100, bomba cuaternaria y un detector de longitud de onda variable ajustado a 254 nm. La columna de HPLC usada fue una C18 de Waters Sunfire (2,1 x 30 mm, 3,5 μM). El eluyente de HPLC estaba acoplado directamente sin división a un espectrómetro de masas de trampa iónica de Finnigan LCQ DECA con ionización por electronebulización. Los espectros se exploraron desde 140-1200 amu usando un tiempo iónico variable de acuerdo con el número de iones en la fuente. Los eluyentes fueron A: acetonitrilo al 2% en agua con TFA al 0,02% y B: agua al 2% en acetonitrilo con TFA al 0,02%. Se usó elución en gradiente desde B al 10% a B al 90% durante 3,0 minutos a un caudal de 1,0 ml/min con un mantenimiento inicial 1,0 minutos y un mantenimiento final en B al 95% de 1,0 minutos. El tiempo de realización total fue 7,0 minutos.

65 Se realizó una espectroscopía RMN unidimensional de rutina en espectrómetros Mercury-plus de Varian® a 300 MHz o en un Mercury-plus de Varian® a 400 MHz. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados obtenidos de Cambridge Isotope Labs®, y se transfirieron a tubos de RMN Wilmad® de 5 mm de DI. Los espectros se adquirieron

ES 2 357 654 T3

a 293 K. Los desplazamientos químicos se registraron en la escala ppm y se referenciaron a las señales de disolvente adecuadas, tales como 2,49 ppm para DMSO- d_6 , 1,93 ppm para CD₃CN- d_3 , 3,30 ppm para CD₃O- d_4 , 5,32 ppm para CD₂Cl₂- d_2 y 7,26 ppm para CDCl₃- d para los espectros de ¹H. Los espectros RMN fueron coherentes con las estructuras químicas mostradas.

5

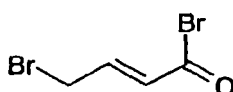
Los productos finales se purificaron algunas veces por HPLC usando las siguientes condiciones:

10 Sistema de HPLC Gilson® equipado con dos bombas Gilson 333/334, un Automuestreador Gilson 215, detector de haz de diodos UV modelo 155 de Gilson® (longitud de onda dual), una columna phenomenex Gemini 75 x 30 mm de 5 micrómetros. Los eluyentes fueron A: agua con NH₄OH al 0,1% y B: acetonitrilo. Elución en gradiente de B al 10% a B al 90% durante 14 minutos a un caudal de 100 ml/min. Recolección accionada por UV a 220 nm con sensibilidad de 0,5.

15 Preparación de los materiales de partida

Preparación de bromuro de 4-bromo-but-2-enoilo

20

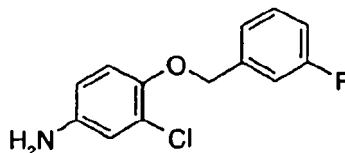


25 A una solución de ácido 4-bromo-crotónico (700 mg, 4,24 mmol) en DCM (10 ml)/DMF (1 gota) se le añadió bromuro de oxalilo (2 M en DCM, 2,33 ml, 4,67 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 6 h. La reacción se dejó enfriar a ta y después se concentró al vacío. El material en bruto se usó en la siguiente reacción de etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (CD₂Cl₂- d_2) δ 7,22 (m, 1H), 6,28 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 1,3, 7,2 Hz, 2H).

30

Preparación de 3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina

35



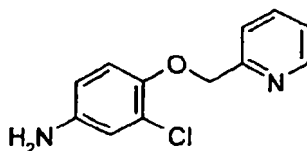
40

45 A 90 ml de CH₃CN se le añadió 2-cloro-4-nitrofenol (15 g, 86,4 mmol) seguido de carbonato potásico (17,9 g, 129,6 mmol). A la suspensión agitada se le añadieron mediante un embudo de adición por goteo 10 ml de una solución en CH₃CN de bromuro de 3-fluoro-bencilo (16,3 g, 86,4 mmol). Los contenidos se agitaron y se calentaron a 70°C durante 18 h, tiempo después del cual la mezcla de color amarillo brillante se dejó enfriar a ta. El contenido de color amarillo se vertió en agua (200 ml) y se agitó, después de lo cual se produjo la formación del sólido. El sólido se filtró y la torta de filtro se lavó con más agua (50 ml). El sólido recogido y se secó al vacío, produciendo 2-cloro-1-(3-fluorobenzoíloxi)-4-nitro-benceno (23 g, 94%) en forma de un sólido de color blanco.

50 Se suspendió 2-cloro-1-(3-fluorobenzoíloxi)-4-nitro-benceno (10 g, 35,5 mmol) en 50 ml de ácido acético y 150 ml de EtOAc en un matraz de 500 ml. Se añadió hierro (9,9 g, 177,5 mmol) a esta suspensión y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite®. El filtrado se concentró al vacío y se neutralizó con solución acuosa saturada de Na₂CO₃, seguido de extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 15%/hexanos, produciendo 3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina en forma de un sólido de color pardo [8,5 g, 95%, F_R de TLC = 0,4, EtOAc al 30%/Hex.(3:7)]. RMN ¹H (DMSO- d_6) δ 4,94 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,40 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H).

60 Preparación de 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamina

65

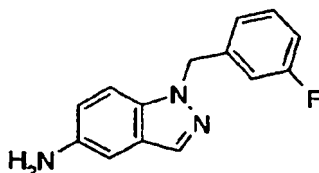


ES 2 357 654 T3

Se suspendieron 2-cloro-4-nitro fenol (10 g, 57,6 mmol, 1 equiv.), cloruro ácido de cloruro de 2-picolilo (9,45 g, 57,6 mmol, 1 equiv.), carbonato de cesio 41,3 (126,8 mmol, 2,2 equiv.) y yoduro de sodio (8,64 g, 57,6 mmol, 1 equiv.) en 200 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 5 h. La suspensión resultante se filtró y se lavó con agua (400 ml), produciendo 2-(2-cloro-4-nitro-fenoximetil)-piridina (8 g, 52%) en forma de un sólido de color rojo.

Se mezclaron 2-(2-cloro-4-nitro-fenoximetil)-piridina (8 g, 30,2 mmol, 1 equiv.) y hierro (8,44 g, 151,1 mmol, 5 equiv.) en ácido acético (100 ml) y EtOAc (50 ml) y se agitaron a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite®. El filtrado se concentró al vacío y se neutralizó con una solución saturada de Na₂CO₃. La solución se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexano (3:7) para dar 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamina (3,2 g, 52%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃-d) δ 5,18 (s, 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,73 (td, 1H), 8,55 (m, 1H); TR de CLEM = 0,89 min, [M+H]⁺ = 235,1.

Preparación de 6-amino-1-N-(3-fluorobencil)indazol

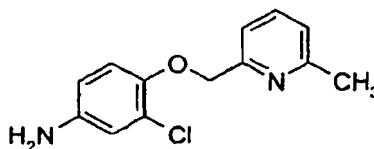


Se suspendieron 5-nitroindazol (15 g, 92 mmol, 1 equiv.), bromuro de 3-fluorobencilo (14,7 ml, 119,5 mmol, 1,3 equiv.) y carbonato potásico 25,4 g (184 mmol, 2 equiv.) en 150 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 12 h y después se dejó enfriar a ta. El sólido resultante se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla en bruto de los productos regioisoméricos se purificó por cromatografía en columna (5:1 a 4:1 de Hex/EtOAc), produciendo 5-nitro-1-N-(3-fluorobencil)indazol (7,9 g, 32%) y 5-nitro-2-N-(3-fluorobencil)indazol (9,2 g, 37%) en forma de sólidos de color amarillo.

Se mezclaron 5-nitro-1-N-(3-fluorobencil)indazol (7,9 g, 29,1 mmol, 1 equiv.) y hierro (8,13 g, 145,6 mmol, 5 equiv.) en 200 ml de ácido acético y 50 ml de EtOAc y se agitaron a ta durante 36 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite®. El filtrado se concentró al vacío a un volumen de 10 ml. Los contenidos se diluyeron con agua (10 ml) y se neutralizaron con solución saturada de Na₂CO₃. La solución se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexanos/EtOAc (4:1 a 3:1) para dar 5-amino-1-N-(3-fluorobencil)indazol (5,32 g, 76%) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,72 (s, 1H), 7,22-7,36 (m, 2H), 6,87-7,05 (m, 3H), 6,70-6,77 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,78 (s a, 2H); TR de CLEM = 1,66 min; [M+H]⁺ = 242,2.

Se preparó 1-piridin-2-ilmetil-1H-indazol-5-ilamina usando el mismo procedimiento descrito anteriormente y los reactivos adecuados; TR de CL/EM = 1,03 min; [M+H]⁺ = 225,2.

Preparación de 3-cloro-4-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]anilina



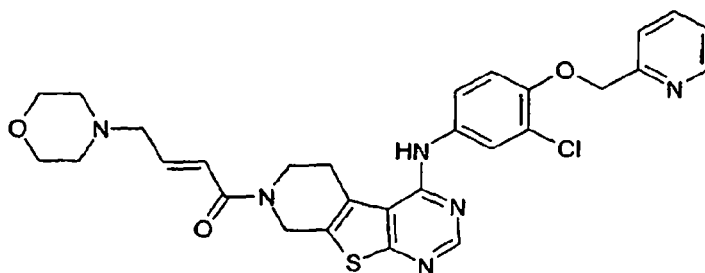
A 35 ml de CH₃CN se le añadió (6-metil-piridin-2-il)-metanol (3,5 g, 28,4 mmol), seguido de carbonato potásico (17,9 g, 129,6 mmol) y 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (6,48 g, 36,9 mmol). La suspensión se agitó y se calentó a 70°C durante 30 h, tiempo después del cual la mezcla de color amarillo brillante se dejó enfriar a ta. El contenido se enfrió a ta, se filtró y se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido de color amarillo claro que se trituroó con Hex/EtOAc (5:1), produciendo 2-[(2-cloro-4-nitrofenoxi)metil]-6-metilpiridina (4,87 g, 61%) en forma de un sólido de color blanco.

ES 2 357 654 T3

Se mezclaron 2-[(2-cloro-4-nitrofenoxi)metil]-6-metilpiridina (4,87 g, 17,5 mmol) y polvo de hierro (4,87 g, 87,4 mmol) en 150 ml de ácido acético y se agitaron a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite® y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y se neutralizó con solución de Na₂CO₃. El contenido se extrajo con EtOAc (5 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto resultante se trituró con Hex/EtOAc (2:1), proporcionando 3-cloro-4-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]anilina (3,84 g, 88%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO) δ 7,70 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 2,46 (s, 3H); TR de CLEM = 0,25 min; [M+H]⁺ = 249,2.

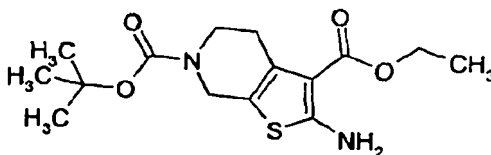
Ejemplo 1

Preparación de 1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino]-5,8-dihidro-6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-il}-4-morfolin-4-il-but-2-en-1-ona



Etapa 1

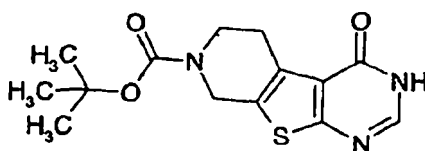
Preparación de 3-etil éster del 6-terc-butil éster del ácido 2-amino-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-3,6-dicarboxílico



A una solución 1-boc-4-piperidona (25,0 g, 123 mmol) en etanol (100 ml) se le añadieron cianoacetato de etilo (14,2 g, 123 mmol, 1 equiv.), dietilamina (12,72 ml, 123 mmol, 1 equiv.) y azufre (4,14 g, 129 mmol, 1,05 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se filtró y se lavó con etanol (25 ml) para obtener un sólido de color blanco (33,11 g, 102 mmol, 83%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,31 (s ancho, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,13 (c, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,23 (t, 3H); TR de CLEM = 3,49 min, [M+H]⁺ = 326,7.

Etapa 2

Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-3,5,6,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,3,7-triaza-fluorene-7-carboxílico

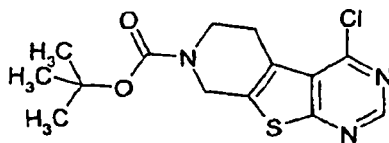


A una solución de 3-etil éster del 6-terc-butil éster del ácido 2-amino-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-3,6-dicarboxílico (5,0 g, 15 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió acetato de formamidina (2,39 g, 23 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se calentó a 100°C en un baño de aceite durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción sólida y se agitó a ta durante 2 h. Después, la mezcla se filtró y se aclaró con acetato de etilo (25 ml). El sólido se puso en una estufa de vacío y se secó durante una noche, produciendo un sólido de color blanco (4,17 g, 90,6%). RMN ¹H (CD₃OD-d₄) δ 8,05 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,61 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 1,42 (s, 9H); TR de CLEM = 2,78 min, [M+H]⁺ = 308,0.

ES 2 357 654 T3

Etapa 3

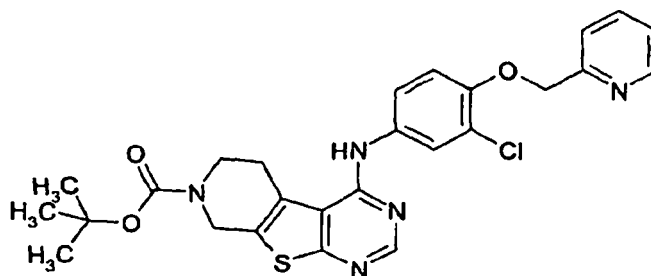
Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-cloro-5,8-dihidro-6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-carboxílico



A una solución de oxiclорuro de fósforo (30 ml) se le añadió trietilamina (30 ml) durante 15 min a 0°C en una atmósfera de argón. Después al matraz, se le añadió éster *tert*-butílico del ácido 4-oxo-3,5,6,8-tetrahidro-4H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-carboxílico (4,20 g, 14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y después se calentó a 65°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta antes de concentrarla al vacío. El residuo se coevaporó con tolueno (2 x 200 ml). Al residuo sólido se le añadió DCM (50 ml) y la mezcla de reacción se inactivó con hielo/ NaHCO_3 acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo 4,08 g (12,5 mmol, 89%) de un sólido de color amarillo claro. RMN ^1H ($\text{CD}_2\text{Cl}_2-d_2$) δ 8,74 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 1,49 (s, 9H); TR de CLEM = 3,53 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 326,0$.

Etapa 4

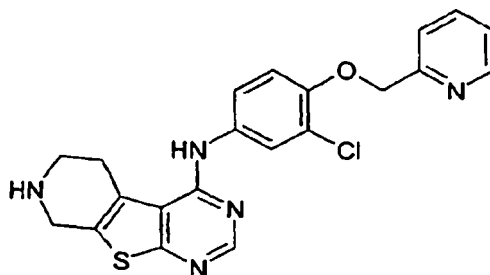
Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5,8-dihidro-6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-carboxílico



A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-cloro-5,8-dihidro-6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-carboxílico (3,08 g, 9,40 mmol, 1,05 equiv.) en 40 ml de alcohol isopropílico se le añadió 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamina (2,10 g, 9,0 mmol, 1 equiv.) a ta. A la mezcla de reacción se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,1 ml) para acelerar la reacción. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a ta y después se filtró y se lavó con IPA (50 ml). Al sólido se añadieron DCM (100 ml) y bicarbonato sódico sat. (100 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h antes de separar las fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, produciendo 4,50 g de material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (THF/DCM al 50%), produciendo un producto de color amarillo claro (3,60 g, 6,87 mmol, 76%). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,32 (s ancho, 1H), 8,67 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,79 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,24 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 1,43 (s, 9H); TR de CLEM = 3,39 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 524,0$.

Etapa 5

Preparación de [3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-(5,6,7,8-tetrahidro-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-4-il)-amina

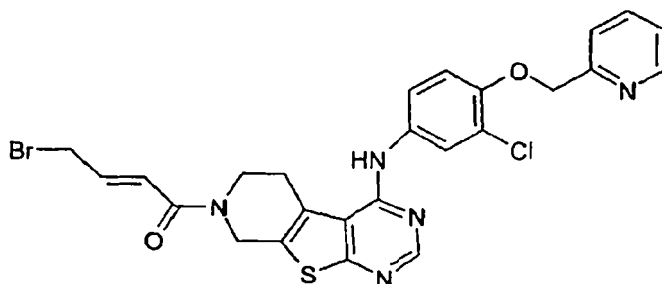


ES 2 357 654 T3

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5,8-dihidro-6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-carboxílico (3,6 g, 6,87 mmol) en DCM (45 ml) se le añadió TFA (5,2 ml, 68,7 mmol, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 8 h. La mezcla de solución se concentró al vacío. Al residuo se le añadió solución sat. de NaHCO₃ y se agitó a ta durante 1,5 h. Después, la mezcla se filtró y se lavó con agua. El sólido descargado se puso en una estufa de vacío y se secó durante una noche, produciendo un sólido de color amarillo (2,0 g, 67%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s ancho, 2H), 8,71 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,41 (m, 2H); TR de CLEM = 2,11 min, [M+Na]⁺ = 446,1.

Etapa 6

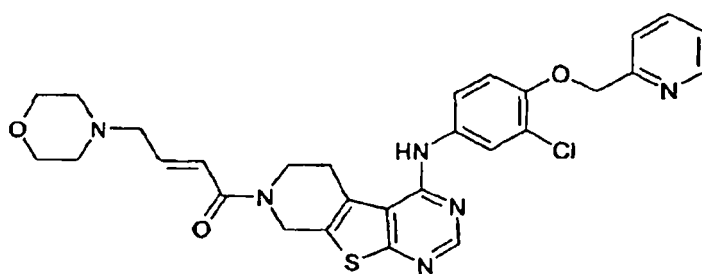
Preparación de 3-bromo-1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino]-5,8-dihidro-6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-il}-propenona



A una solución de [3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-(5,6,7,8-tetrahidro-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-4-il)-amina (266 mg, 0,63 mmol) en THF (4 ml)/NMP (0,8 ml) se le añadió DIPEA (0,13 ml, 0,75 mmol, 1,2 equiv.) y la solución se enfrió a 0°C. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota solución de bromuro de 4-bromo-but-2-enoílo (217 mg, 0,75 mmol, 1,2 equiv.) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ sat. (25 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. TR de CLEM = 2,89 min, [M+H]⁺ = 571,8.

Etapa 7

Preparación de 1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5,8-dihidro-6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-il}-4-morfolin-4-il-but-2-en-1-ona

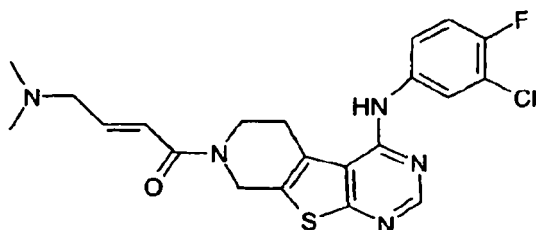


A una solución de 3-bromo-1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5,8-dihidro-6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-il}-propenona (50 mg, 0,09 mmol, 1 equiv.) en DMF (0,5 ml) se le añadieron yoduro sódico (14 mg, 0,09 mmol, 1 equiv.) y morfolina (76 mg, 0,9 mmol, 10 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se suspendió en DCM (10 ml) y se trató con NaHCO₃ sat. (10 ml) para generar dos fases transparentes. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto resultante se purificó por TLC prep. (metanol al 10%/DCM), proporcionando un sólido de color amarillo (12,4 mg, 0,02 mmol, 24%). RMN ¹H (CD₂Cl₂-*d*₂) δ 8,50 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (s ancho, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,78 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,37 (m, 4H); TR de CLEM = 2,18 min, [M+H]⁺ = 577,2.

ES 2 357 654 T3

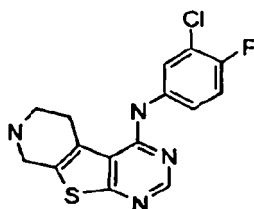
Ejemplo 7

Preparación de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



Etapa 1

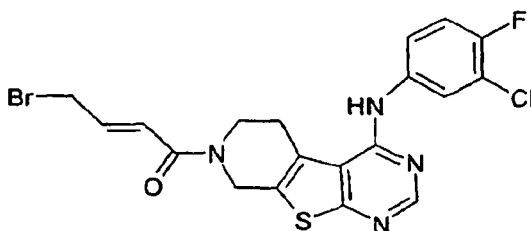
Preparación de (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(5,6,7,8-tetrahidro-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-4-il)-amina



A una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 4-cloro-5,8-dihidro-6*H*-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-carboxílico (6,86 g, 0,021 mol) y 3-cloro-4-fluoroanilina (3,2 g, 0,022 mol) en 2-propanol (96 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,27 ml) y la mezcla se calentó a 80-85°C durante una noche. Los análisis por CLEM y TLC (MeOH al 5%/DCM) indicaron que no quedaba MP (MP protegido por Boc). Se añadió HCl 4 N en dioxano (10,5 ml, 0,042 mol) y el calentamiento continuó hasta que el análisis por CLEM indicó que no quedaba producto protegido con Boc. Se enfrió a TA y se concentró a sequedad. Después, la mezcla se suspendió en diclorometano (200 ml) y se agitó con NaOH 1 N (200 ml) durante 30 min. Se obtuvieron fases transparentes bifásicas. Se separaron las fases y la acuosa se lavó con diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y después con salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a sequedad. Se secó al vacío a para dar 6,61 g (94%) del producto como indicaron los análisis CLEM y RMN H. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,41 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,39 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,94 (s ancho, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,01 (m, 2H); TR de CLEM = 2,13 min, [M+H]⁺ = 335.

Etapa 2

4-Bromo-1-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6*H*-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-il]-but-2-en-1-ona

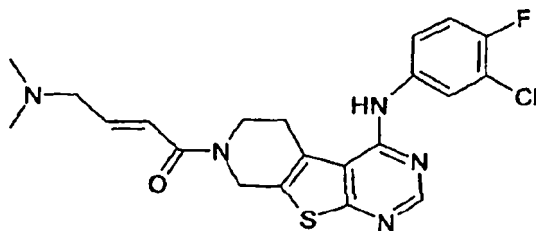


A una solución de ácido 4-bromocrotónico (2,07 g, 0,012 mol) en diclorometano (48 ml) a 0-5°C se le añadió cloroformiato de isobutilo (1,70 ml, 0,013 mol) seguido de 4-metilmorfolina (1,40 ml, 0,013 mol) en una atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se agitó a esta temperatura durante una hora. La suspensión resultante se añadió a una solución enfriada de (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(5,6,7,8-tetrahidro-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-4-il)-amina (4,0 g, 0,012 mol) en diclorometano (200 ml) durante un periodo de 10 min. Esta mezcla se agitó a TA durante 1,5 horas. El análisis por TLC (MeOH al 10%/DCM) mostró que no quedaban materiales de partida. La mezcla se usó como tal en la reacción posterior. TR de CLEM = 3,55 min, [M+H]⁺ = 483,04.

ES 2 357 654 T3

Etapa 3

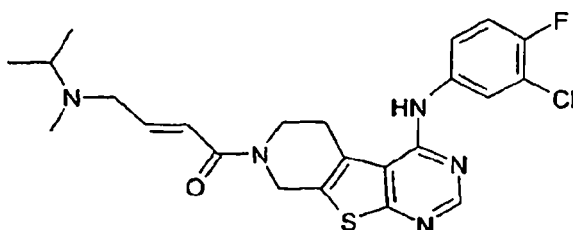
N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-(2*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



A una solución enfriada con un baño de hielo de 4-bromo-1-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-il]-but-2-en-1-ona (0,125 g, 0,00026 mol) en diclorometano (1,25 ml) se le añadió dimetilamina (solución 2,0 M en THF) (0,65 ml, 0,001 mol) durante 1-2 min. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas. El análisis por TLC (MeOH 10%/Diclorometano) indicó que no quedaba MP y se observó una nueva mancha polar. Se concentró la mezcla de reacción a sequedad al vacío a 30°C. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sistema ISCO) usando un gradiente de diclorometano-metanol al 30%/diclorometano. Las fracciones se combinaron, se concentraron a sequedad y el residuo se disolvió en MeOH al 10%/DCM y se filtró a través de un papel de filtro. El filtrado se concentró a sequedad y se secó al vacío a TA durante una noche para dar 0,03 g (23%) del producto deseado. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₃) δ 8,46 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,87 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,56 (s, 6H); TR de CLEM = 2,38 min, [M+H]⁺ = 446,0.

Ejemplo 36

Preparación de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2*E*)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

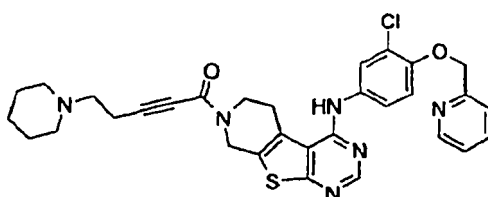


A una solución enfriada con un baño de hielo de 4-bromo-1-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-il]-but-2-en-1-ona (0,14 g, 0,291 mmol) en diclorometano (4,0 ml) se le añadió isopropilmetilamina (0,121 ml, 1,16 mmol) seguido de la adición de DIEA (0,056 ml, 0,32 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. El análisis por TLC (MeOH al 10%/Diclorometano) indicó que no quedaban materiales de partida. La mezcla en bruto se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio, se disolvió en DMF y se sometió a condiciones de HPLC [H₂O (conteniendo NH₄OH al 0,1%)-MeCN] para dar el producto deseado (26 mg, 19%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,46 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,87 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 0,96 (d, 6H); TR de CLEM=2,53 min, [M+H]⁺ = 474,1.

Usando los procedimientos descritos anteriormente y los materiales de partida apropiados, se prepararon de manera similar los Ejemplos 2-131, 186 y 188-210 y se enumeran en la Tabla 1 junto con sus datos analíticos y sus nombre IUPAC.

Ejemplo 132

Preparación de N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-(5-piperidin-1-ilpent-2-inoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



ES 2 357 654 T3

A una suspensión de [3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-(5,6,7,8-tetrahidro-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-4-il)amina (0,051 g, 0,00028 mol), ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-inóico (0,100 g, 0,00023 mol), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,091 g, 0,00028 mol) en una mezcla de diclorometano/tetrahidrofurano (1,2/1,2 ml) se le añadió lentamente diisopropiletilamina (0,123 ml, 0,001 mol) durante 15 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se determinó que la reacción se había completado por análisis TLC (Eluyente: MeOH al 10%/DCM). La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, se disolvió en MeOH (1,5 ml), se filtró y se sometió a purificación por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado (0,087 g, 62,81%). RMN ¹H (CD₂Cl₂) δ 8,60 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,98 (d, 2H), 4,05 (dd, 2H), 3,10 (d, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,45 (m, 2H); TR de CLEM = 2,37 min; [M+H]⁺ = 587,1.

Condiciones de separación por HPLC:

Columna - Phenomenex gemini 75 x 30 mm, 5 micrómetros

Muestra disuelta en 1,5 ml de metanol

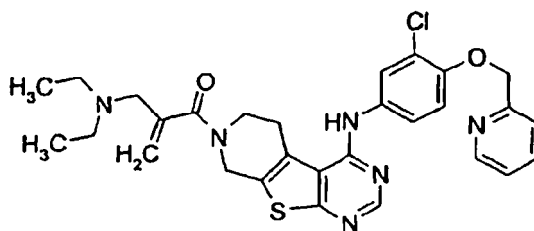
Eluyente - agua/acetonitrilo/hidróxido de amonio al 0,1% @ 30 ml/min.; Gradiente 10-90 durante 20 minutos

Sensibilidad de 0,25.

Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, se prepararon de manera similar los Ejemplos 133-142 y se enumeran en la Tabla 1, junto con sus datos analíticos y sus nombre IUPAC.

Ejemplo 143

Preparación de N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-{2-[(dietilamino)metil]acriloil}-5,6,7,8-tetrahidropirido [4',3':4,5]tieno[2,3-d]-pirimidin-4-amina



A una suspensión de [3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-(5,6,7,8-tetrahidro-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-4-il)amina (0,053 g, 0,00034 mol), ácido 2-dietilaminometil-acrílico (0,12 g, 0,00028 mol), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,109 g, 0,00033 mol) en una mezcla de diclorometano/tetrahidrofurano (1,2/1,2 ml) se le añadió lentamente diisopropiletilamina (0,148 ml, 0,001 mol) durante 15 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16-18 horas. Se determinó que la reacción se había completado por análisis TLC (Eluyente: MeOH al 10%/DCM). La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, se disolvió en MeOH (1,5 ml), se filtró y se sometió a purificación por HPLC de fase inversa, dando el producto deseado (0,0173 g, 11,0%). RMN ¹H (CD₂Cl₂) δ 8,60 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 5,38 (d, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,52 (a, d, 4H), 0,98 (a, d, 6H); TR de CLEM = 2,32 min; [M+H]⁺ = 563,1.

Condiciones de separación por HPLC: Columna - Phenomenex gemini 75 x 30 mm, 5 micrómetros

Muestra disuelta en 1,5 ml de metanol.

Eluyente - agua/acetonitrilo/hidróxido de amonio al 0,1% @ 30 ml/min.;

Gradiente 20-80 durante 20 minutos

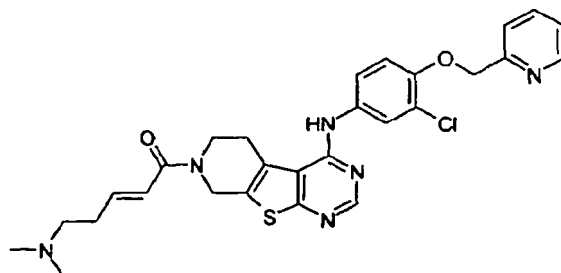
Sensibilidad de 0,1.

Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, se prepararon de manera similar los Ejemplos 144-149 y se enumeran en la Tabla 1, junto con sus datos analíticos y sus nombre IUPAC.

ES 2 357 654 T3

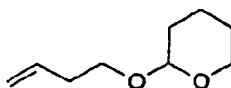
Ejemplo 150

Preparación de 1-[4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino]-5,8-dihidro-6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-il]-4-morfolin-4-il-but-2-en-1-ona



Etapa 1

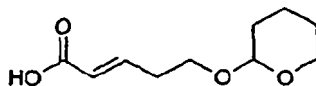
Síntesis de 2-but-3-eniloxi-tetrahidro-pirano



En un matraz de fondo redondo de 1000 ml se pusieron 3-buten-1-ol (7,21 g, 100,00 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (12,62 g, 150,00 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (2,51 g, 10,00 mmol) en 350 ml de diclorometano anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por columna con hexano/acetato de etilo = 100/5, proporcionando 13,90 g del producto deseado en forma de un aceite (89,0%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 5,851-5,742 (m, 1H), 5,103-5,011 (d, 1H), 4,997-4,985 (d, 1H), 4,555-4,537 (t, 1H), 3,745-3,611 (m, 2H), 3,433-3,347 (m, 2H), 2,290-2,236 (m, 2H), 1,698-1,675 (m, 2H), 1,611-1,566 (m, 4H).

Etapa 2

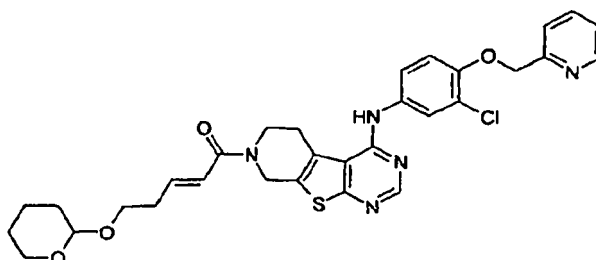
Síntesis de ácido 5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-2-enóico



En un matraz de fondo redondo de 500 se pusieron ácido acrílico (2,85 g, 39,6 mmol) y catalizador de Grubb (1,68 g, 1,98 mmol) en diclorometano anhidro (200 ml). A esta solución se le añadió 2-but-3-eniloxi-tetrahidro-pirano (7,73 g, 49,50 mmol) y se calentó a reflujo durante 12 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en la columna con hexano/acetato de etilo = 100/1 para retirar el 2-but-3-eniloxi-tetrahidro-pirano sin modificar. Después, la columna se eluyó con acetato de etilo/metanol = 100/1 para proporcionar 6,66 g de un aceite de color negro (84%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,190 (s, 1H), 6,845-6,771 (m, 1H), 5,846-5,800 (d, 1H), 4,565-4,548 (t, 1H), 3,739-3,674 (m, 2H), 3,468-3,398 (m, 2H), 2,481-2,395 (m, 2H), 1,689-1,609 (m, 2H), 1,501-1,259 (m, 4H).

Etapa 3

Síntesis de 1-[4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino]-5,8-dihidro-6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-il]-5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-2-en-1-ona

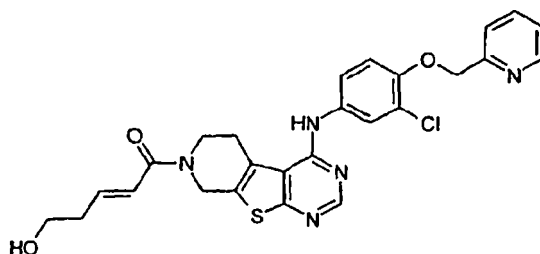


ES 2 357 654 T3

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se pusieron [3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-(5,6,7,8-tetrahidro-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-4-il)-amina (2,0, 4,71 mmol), ácido 5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-pent-2-enoico (0,94 g, 4,71 mmol) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'- (1,81 g, 5,66 mmol) en diclorometano anhidro/THF (15 ml/15 ml) y se enfrió a 0°C. A esta suspensión enfriada se le añadió lentamente diisopropiletilamina (1,83 g, 14,15 mmol) (2,5 ml) durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a temperatura ambiente (sin calentamiento) para retirar el diclorometano. Al residuo se le añadió agua y precipitó un sólido de color gris-blanco que se filtró y se lavó con agua. Además, el sólido de color gris-blanco se suspendió en alcohol metílico, se sonicó, se filtró y se secó, proporcionando 2,26 g de sólido de color gris-blanco. (80,0%). Se llevó a la siguiente etapa de reacción sin ninguna purificación: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,593-8,575 (m, 1H), 8,391 (s, 1H), 8,191 (s, 1H), 7,872-7,868 (m, 1H), 7,769 (s, 1H) 7,571-7,498 (m, 2H), 7,369-7,329 (m, 1H), 7,236-7,214 (d, 1H), 6,779-6,607 (m, 2H), 5,274 (s, 2H), 4,946-4,835 (d, 2H), 4,572 (s, 1H), 3,928-3,730 (m, 2H), 3,504-3,402 (m, 2H), 3,313-3,204 (m, 4H), 1,673-1,434 (m, 8H). EM m/e 605,9 (M+H), TR = 3,02 min.

Etapa 4

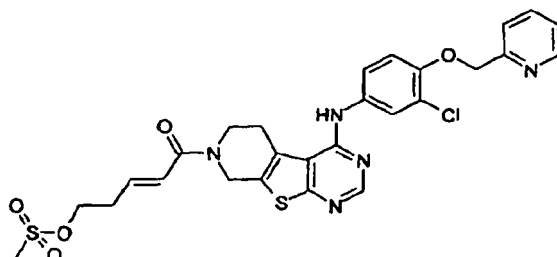
Síntesis de 1-[4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]5,8-dihidro-6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-il]-5-hidroxi-pent-2-en-1-ona



En un matraz de fondo redondo de 250 ml se pusieron 1-[4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5,8-dihidro-6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-il]-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-pent-2-en-1-ona (2,26 g, 3,73 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (0,18 g, 0,74 mmol) en alcohol de etanol (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 C durante 12 horas. Se evaporó alcohol etílico y al residuo se le añadió alcohol metílico, se sonicó y el sólido de color blanquecino se filtró, se lavó con alcohol metílico y se secó, proporcionando 1,72 g de un sólido de color blanquecino. (88,40%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,587-8,578 (m, 1H), 8,396 (s, 1H), 8,182 (s, 1H), 7,887-7,849 (t, 1H), 7,769 (s, 1H), 7,570-7,501 (m, 2H), 7,368-7,356 (t, 1H), 7,231-7,209 (d, 1H), 6,779-6,607 (m, 2H), 5,271 (s, 2H), 4,944 (s, 1H), 4,834 (s, 1H), 4,661 (s, 1H), 3,925-3,848 (d, 2H), 3,519 (m, 2H), 3,245-3,206 (m, 2H), 2,360 (m, 2H). EM m/e 522,0 (M+H), TR = 2,54 min.

Etapa 5

Síntesis de 5-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilaminol]-5,8-dihidro-6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-il}-5-oxo-pent-3-enil éster del ácido metanosulfónico

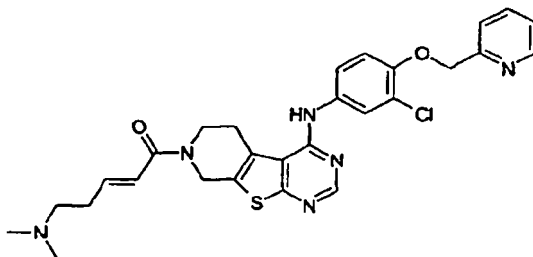


En un matraz de fondo redondo de 250 ml se pusieron 1-[4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilaminol]-5,8-dihidro-6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-il]-5-hidroxi-pent-2-en-1-ona (1,00 g, 1,91 mmol) en THF (80 ml) y a la solución se le añadió trietilamina (0,58 g, 5,74 mmol) (0,80 ml) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,54 g, 4,79 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El THF se evaporó y al residuo se le añadieron agua y una pequeña cantidad de alcohol metílico y se sonicó. El sólido blanquecino precipitado se filtró, se lavó con alcohol metílico y se secó para proporcionar 0,63 g de un sólido de color blanquecino. (55%) RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,601-8,585 (m, 1H), 8,394 (s, 1H), 8,196 (s, 1H), 7,906-7,864 (m, 1H), 7,769 (s, 1H), 7,584-7,564 (d, 1H), 7,523-7,501 (d, 1H), 7,388-7,357 (m, 1H), 7,239-7,216 (d, 1H), 6,765-6,703 (m, 2H), 5,280 (s, 2H), 4,957 (s, 1H), 4,843 (s, 1H), 4,366-4,337 (m, 2H), 3,940-3,860 (m, 2H), 3,255-3,189 (m, 6H), 2,655-2,626 (m, 2H). EM m/e 600,0 (M+H), TR = 2,78 min.

ES 2 357 654 T3

Etapa 6

Síntesis de 1-[4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5,8-dihidro-6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-il]-5-di-
metilamino-pent-2-en-1-ona

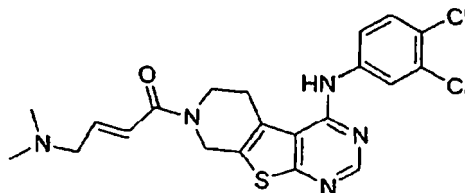


En un matraz de fondo redondo de 25 ml se pusieron 5-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5,8-dihidro-
6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-7-il}-5-oxo-pent-3-enil éster del ácido metanosulfónico (0,15 g, 0,25 mmol) en DMF
(5,0 ml) y a la solución se le añadió carbonato de cesio (0,16 g, 0,5 mmol) seguido de dimetilamina (0,5 ml de
solución 2 M en THF) y se calentó a 50°C durante una noche. La solución de color amarillo se purificó por HPLC
dos veces para proporcionar 27,5 mg de un sólido de color pardo claro (20,0%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,592-8,574
(m, 1H), 8,378 (s, 1H), 8,181 (s, 1H), 7,890-7,847 (m, 1H), 7,781-7,752 (m, 1H), 7,572-7,552 (d, 1H), 7,514-7,492
(m, 1H), 7,372-7,341 (m, 1H), 7,237-7,207(m, 1H), 5,271 (s, 2H), 4,942-4,761 (m, 2H), 3,922-3,781 (m, 2H), 3,282-
3,169 (m, 4H), 2,343 (m, 2H), 2,127-1,977 (m, 8H). EM m/e 549,1 (M+H), TR = 2,26 min.

Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, se prepararon de manera
similar los Ejemplos 151-159 y se enumeran en la Tabla 1, junto con sus datos analíticos y nombre IUPAC.

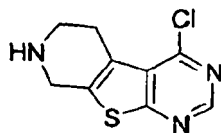
Ejemplo 165

Preparación de N-(3,4-diclorofenil)-7-((2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':
4,5]tieno[2,3-d]piridin-4-amina



Etapa 1

Preparación de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina

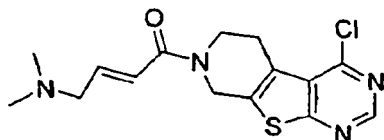


A una solución de 4-cloro-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (3500
mg, 10,7 mmol) en THF (100 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (4 N, 6 ml). La mezcla de reacción se agitó
a temperatura ambiente durante 24 h. El precipitado de color blanco se recogió y se secó a presión reducida, dando
2000 mg (82%) del producto deseado. TR de CLEM = 0,21 min, [M+1]⁺ = 226.

ES 2 357 654 T3

Etapa 2

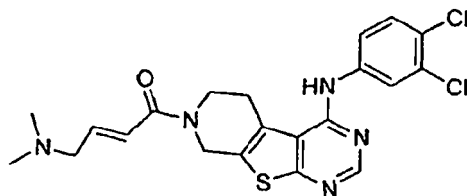
Preparación de (2E)-4-(4-cloro-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)-N,N-dimetil-4-oxo-but-2-en-1-amina



A una solución de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina (1000 mg, 4,0 mmol, 90% puro) en THF (20 ml) se le añadieron clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (730 mg, 4,4 mmol), EDCI (840 mg, 4,4 mmol), DMAP (97 mg, 0,8 mmol) y diisopropiletilamina (120 mg, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por ISCO usando acetato de etilo al 20% en metanol para obtener 1100 mg (82%) del producto deseado. TR de CLEM = 1,51 min, $[M+1]^+ = 337$.

Etapa 3

Preparación de N-(3,4-diclorofenil)-7-((2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

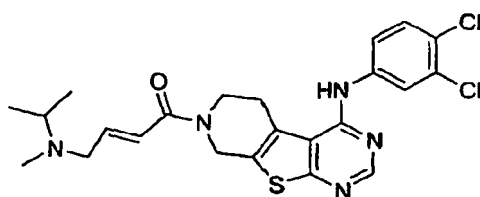


A una solución de (2E)-4-(4-cloro-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)-N,N-dimetil-4-oxo-but-2-en-1-amina (50 mg, 0,15 mmol) en etanol (2 ml) se le añadieron HCl en 1,4-dioxano (4 N, 0,02 ml) y 3-bromoanilina (26 mg, 0,16 mmol). La reacción se calentó (80°C) durante 4 h y después se enfrió a ta. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 ml) y el extracto se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol y acetonitrilo y se purificó por HPLC usando acetonitrilo al 70% en agua para obtener 9 mg (13%) del producto deseado. RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_3$) δ 8,42 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,93 (m, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); TR de CLEM = 2,60 min, $[M+1]^+ = 462,3$.

Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, se prepararon de manera similar los Ejemplos 161-164 y 166-185, y se enumeran a continuación en la Tabla 1, junto con sus datos analíticos y nombres IUPAC.

Ejemplo 187

Preparación de N-(3,4-diclorofenil)-7-((2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



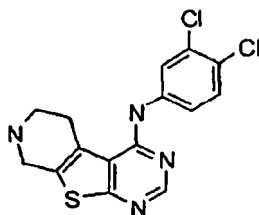
ES 2 357 654 T3

Etapa 1

Preparación de (3,4-dicloro-fenil)-(5,6,7,8-tetrahidro-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-4-il)-amina

5

10



15

Siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, etapa 1, usando éster *tert*-butílico del ácido 4-cloro-5,8-dihidro-6H-9-tia-1,3,7-triaza-fluoreno-7-carboxílico (3,5 g, 0,011 mol), 3,4-dicloroanilina (1,9 g, 0,012 mol) y HCl 4 N en dioxano (1,3 ml) en 2-propanol (72 ml) se produjo el producto deseado (3,0 g, 72%). TR de CLEM = 2,77 min, $[M+H]^+ = 351,8$.

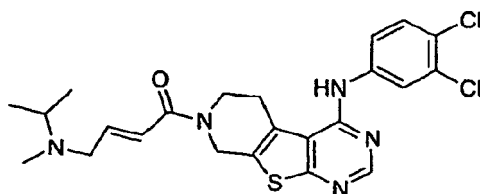
20

Etapa 2

Preparación de *N*-(3,4-dicloro-fenil)-7-[(2*E*)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido [4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

25

30



35

A ácido 4-bromo-but-2-enoico (638 mg, 3,87 mmol) en CH_2Cl_2 se le añadió isopropilmetilamina (1,1 ml, 10,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas seguido de la adición de (3,4-dicloro-fenil)-(5,6,7,8-tetrahidro-9-tia-1,3,7-triaza-fluoren-4-il)-amina (1,0 g, 2,57 mmol), EDCI (493 mg, 2,58 mmol) y DIPEA (1,8 ml, 10,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó por HPLC, dando el compuesto deseado (500 mg, 13%). RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,46 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,87 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 0,96 (d, 6H); TR de CLEM = 2,72 min, $[M+1]^+ = 490,3$.

40

45 Datos analíticos para los Ejemplos seleccionados

Se observaron los siguientes datos analíticos para los Ejemplos:

50 Ejemplo 2

N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxifenil)-7-[(2*E*)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno [2,3-*d*]pirimidin-4-amina

55

RMN 1H ($CD_2Cl_2-d_2$) δ 8,50 (d, $J = 4,50$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (td, $J = 7,63, 1,37$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,33 (s ancho, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,81 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 0,97 (m, 6H); TR de CLEM = 2,37 min, $[M+H]^+ = 563,2$.

60

Ejemplo 3

N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxifenil)-7-[(2*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno [2,3-*d*]pirimidin-4-amina

65

RMN 1H ($CD_2Cl_2-d_2$) δ 8,50 (d, $J = 4,70$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (td, $J = 7,68, 1,27$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); TR de CLEM = 2,31 min, $[M+H]^+ = 536,2$.

ES 2 357 654 T3

Ejemplo 4

N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2*E*)-4-piperidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

5 RMN ¹H (CD₂Cl₂-*d*₂) δ 8,50 (d, J = 4,70 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,69 (td, J = 7,68, 1,66 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,81 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,39 (m, 4H), 1,56 (m, 4H), 1,37 (m, 2H); TR de CLEM = 2,39 min, [M+H]⁺ = 575,2.

10

Ejemplo 5

N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2*E*)-4-metilpiperazin-1-il]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

15 RMN ¹H (CD₃OD-*d*₃) δ 8,55 (d, J = 4,50 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,70 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,10 (d, J = 9,00 Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,00 (m, 4H), 4,02 (t, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,29 (m, 4H), 2,04 (s, 3H); TR de CLEM = 2,32 min, [M+H]⁺ = 590,2.

20

Ejemplo 6

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2*E*)-4-morfolin-4-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

25 RMN ¹H (CD₂Cl₂-*d*₂) δ 8,49 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,65 (m, 2H), 4,89 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 2,46 (m, 4H); TR de CLEM = 2,40 min, [M+H]⁺ = 488,1.

30

Ejemplo 8

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2*E*)-4-(4-metilpiperazin-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

35 RMN ¹H (CD₃OD-*d*₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,64 (m, 4H), 2,47 (s, 3H); TR de CLEM = 2,32 min, [M+H]⁺ = 501,1.

Ejemplo 9

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2*E*)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

45 RMN ¹H (CD₃OD-*d*₃) δ 8,39 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,13 (dd, J = 15,0, 37,0 Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 1,31 (t, 6H); TR de CLEM = 2,52 min, [M+H]⁺ = 474,1.

Ejemplo 10

N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-(2*E*)-4-morfolin-4-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

55 RMN ¹H (CD₂Cl₂-*d*₂) δ 8,45 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,06 (td, J = 8,48, 2,34 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,77 Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,88 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 2,46 (m, 4H); TR de CLEM = 2,86 min, [M+H]⁺ = 594,3.

Ejemplo 11

N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-[(2*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

65 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,96 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,32-7,15 (m, 5H), 6,77 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,51 (s, 6H); TR de CLEM = 2,83 min, [M+H]⁺ = 552,2.

ES 2 357 654 T3

Ejemplo 12

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2*E*)-4-piperidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

5

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 6,69 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,31 (m, 4H), 1,47 (m, 4H), 1,36 (m, 2H); TR de CLEM = 2,55 min, [M+H]⁺ = 486,2.

10

Ejemplo 13

N-[3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]-7-[(2*E*)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno [2,3-*d*]pirimidin-4-amina

15

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,72 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,96 (s, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 3,88 (m, 2H), 3,28 (m, 8H), 0,97 (m, 6H); TR de CLEM = 2,89 min, [M+H]⁺ = 580,2.

20

Ejemplo 14

N-[3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]-7-[(2*E*)-4-(4-metilpiperazin-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

25

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,73 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,38 (s, 3H); 3,26 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,37 (m, 8H); TR de CLEM = 3,00 min, [M+H]⁺ = 607,3.

30

Ejemplo 15

N-(3-etinilfenil)-7-[(2*E*)-4-morfolin-4-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

35

RMN ¹H (CD₂Cl₂-*d*₂) δ 8,50 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 38,9 Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 4,89 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,21 (s, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,47 (m, 4H); TR de CLEM = 2,29 min, [M+H]⁺ = 460,2.

40

Ejemplo 16

7-[(2*E*)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-*N*-(3-etinilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

45

RMN ¹H (CD₂Cl₂-*d*₂) δ 8,49 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 38,9 Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 4,89 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 3,21 (s, 1H), 2,55 (m, 4H), 1,05 (m, 6H); TR de CLEM = 2,32 min, [M+H]⁺ = 446,1.

50

Ejemplo 17

7-[(2*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-*N*-(3-etilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

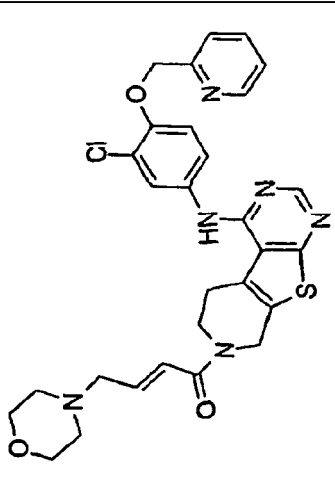
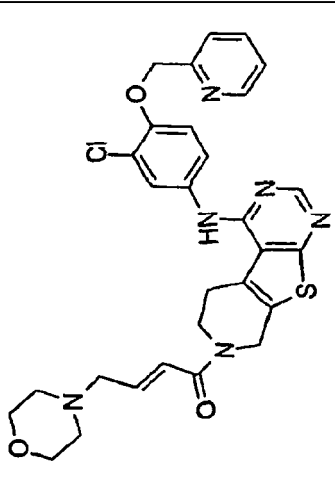
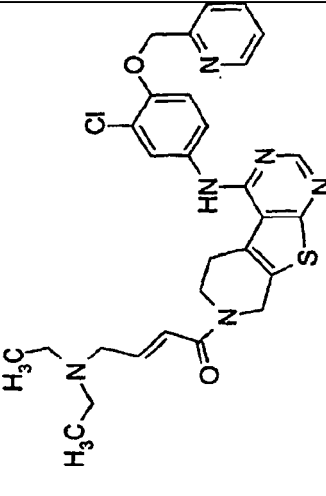
55

RMN ¹H (CD₃O-*d*₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,89-6,70 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,52 (s, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,29 (s, 6H); TR de CLEM = 2,27 min, [M+H]⁺ = 418,1.

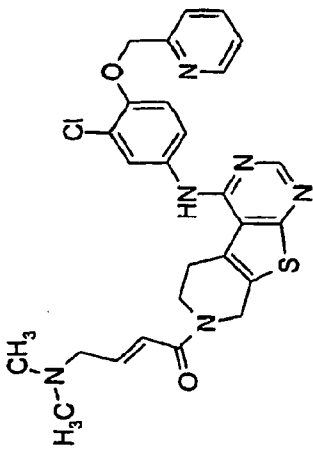
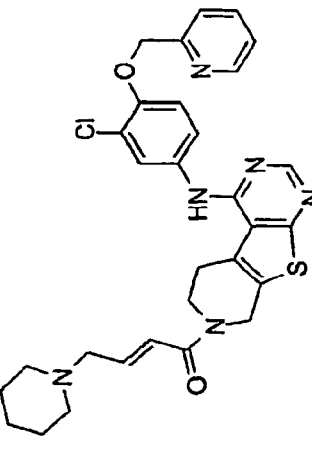
60

65

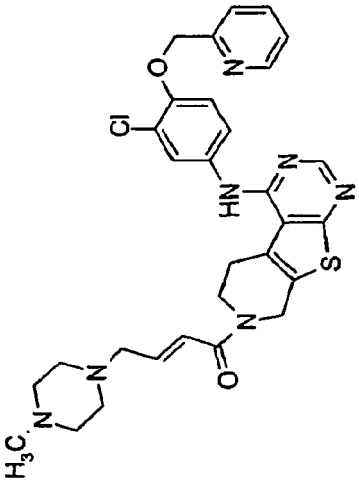
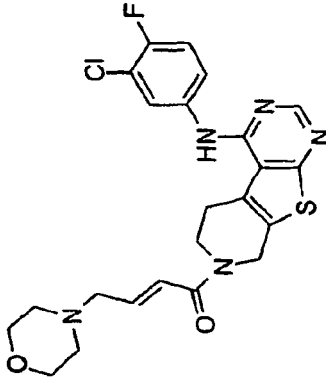
Tabla 1

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
1		2,18	577,2	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-morfolin-4-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
2		2,37	563,2	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

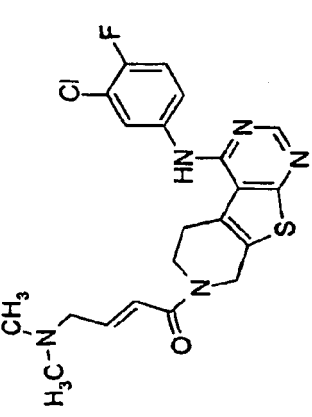
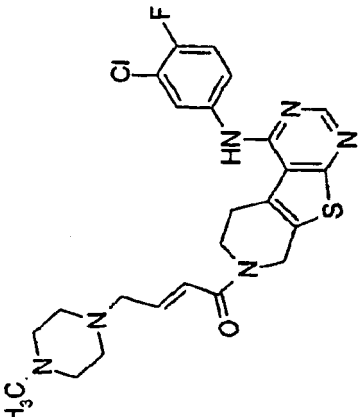
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
3		2,31	536,2	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
4		2,39	575,2	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-piperidin-1-ilbut-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

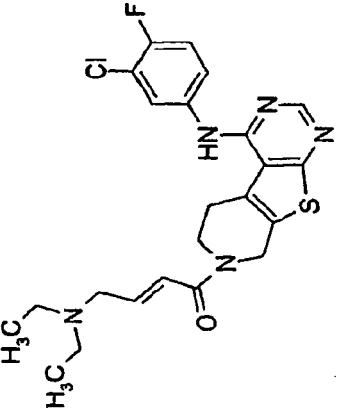
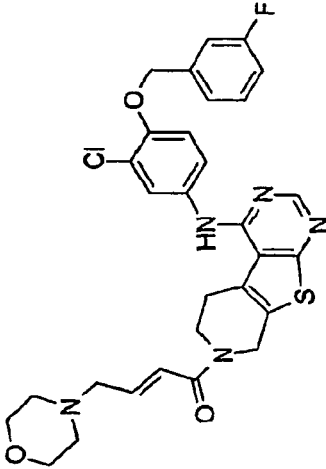
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
5		2,32	590,2	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(4-metilpiperazin-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
6		2,4	488,1	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-morfolin-4-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

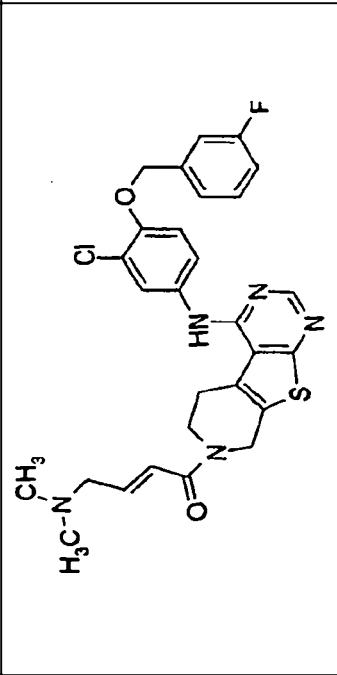
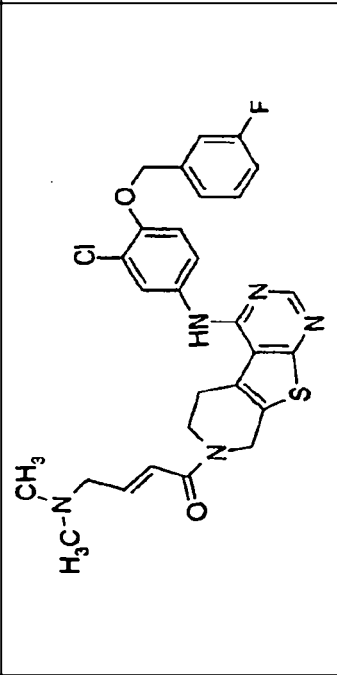
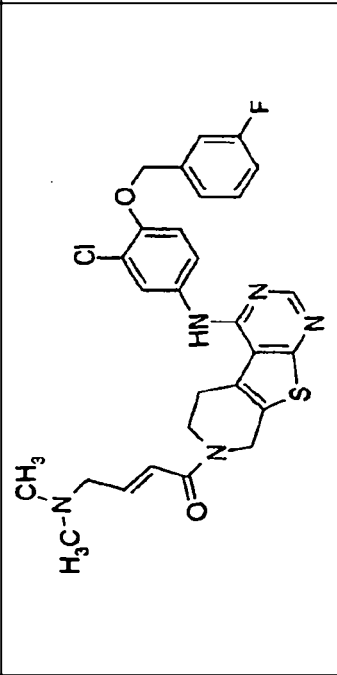
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
7		2,38	446	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
8		2,32	501,1	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(4-metilpiperazin-1-il)but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

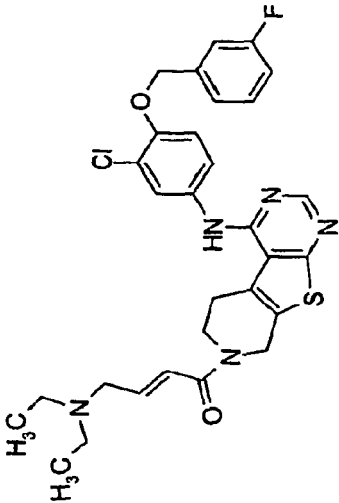
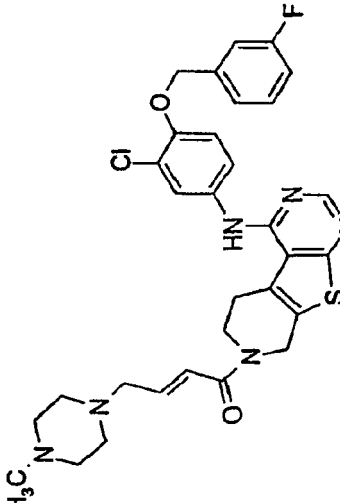
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
9		2,52	474,1	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(diethylamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
10		2,86	594,3	N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-7-[(2E)-4-morfolin-4-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

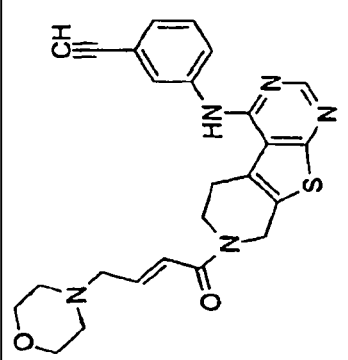
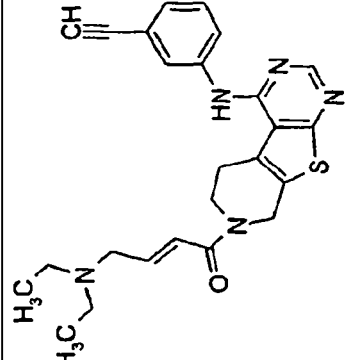
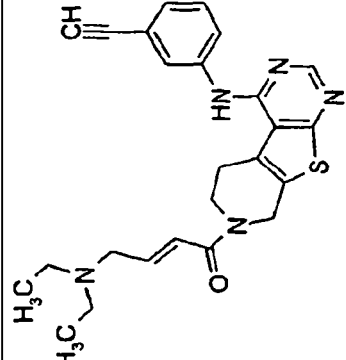
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
11		2,83	552,2	N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
12		2,55	486,2	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-piperidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

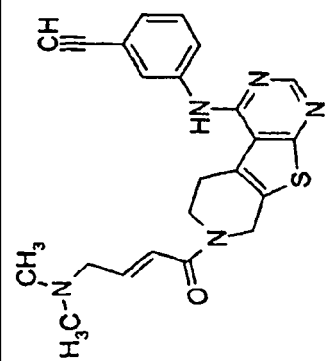
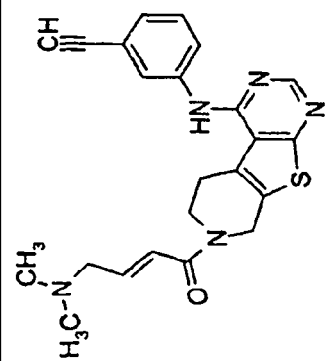
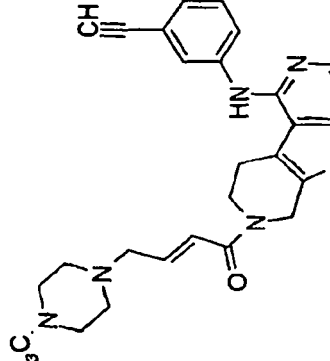
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
13		2,89	580,2	N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
14		3,00	607,3	N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-7-[(2E)-4-(4-metilpiperazin-1-il)but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

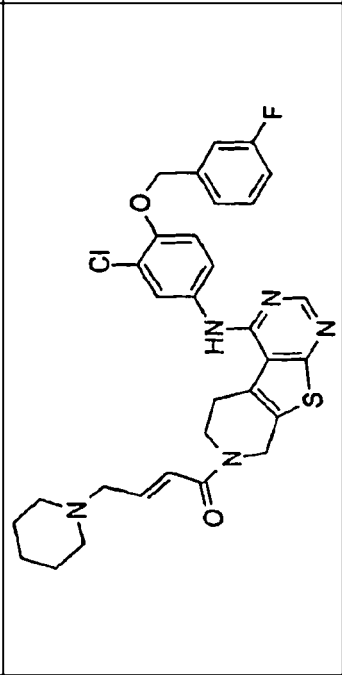
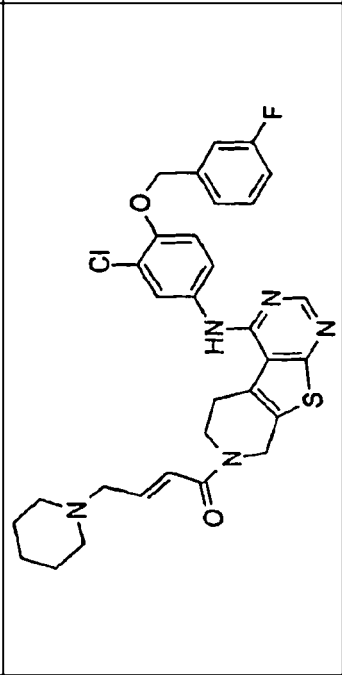
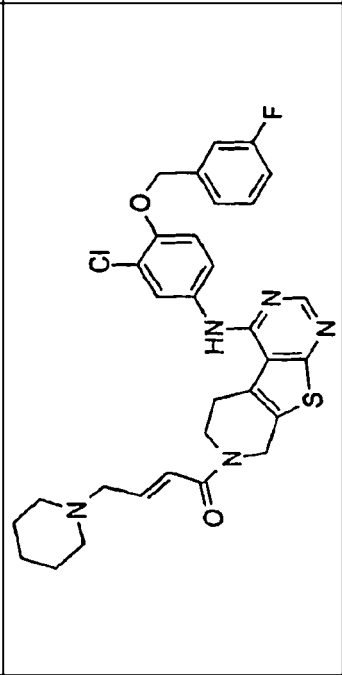
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
15		2,29	460,2	N-(3-ethinilfenil)-7-[(2E)-4-morfolin-4-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
16		2,32	446,1	7-[(2E)-4-(diethylamino)but-2-enoil]-N-(3-ethinilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

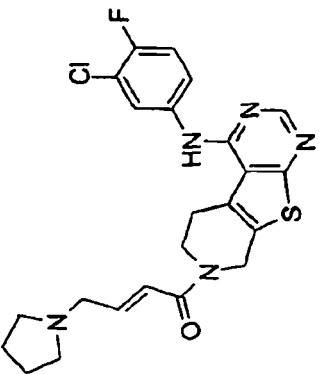
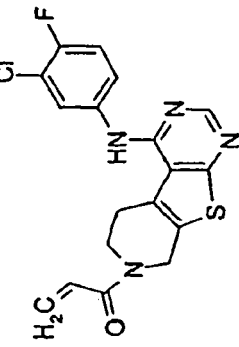
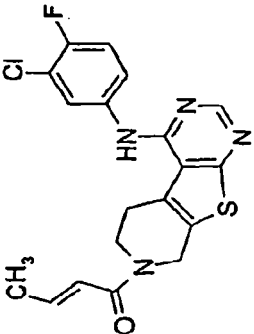
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
17		2,27	418,1	7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-N-(3- etililfenil)-5,6,7,8- tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4- amina
18		2,23	473,2	N-(3-etililfenil)-7-[(2E)-4-(4-metilpiperazin-1- il)but-2-enoil]-5,6,7,8- tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4- amina

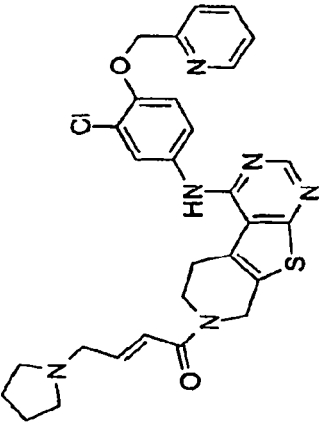
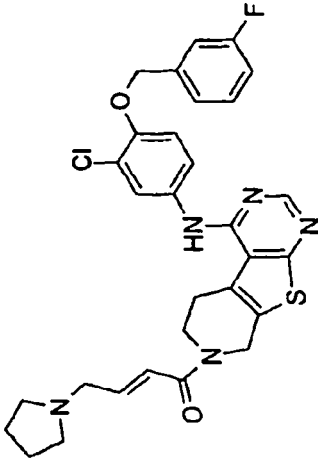
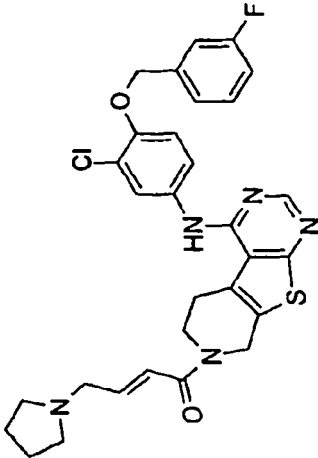
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
19		2,92	592,2	N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-7-[(2E)-4-piperidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
20		2,45	458,2	N-(3-etilfenil)-7-[(2E)-4-piperidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

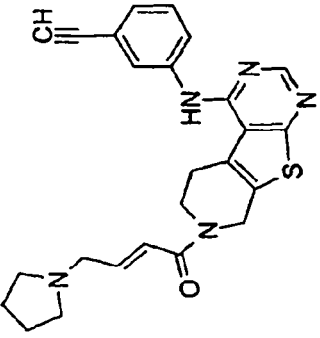
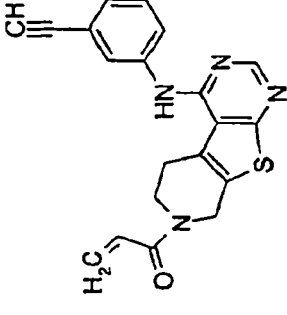
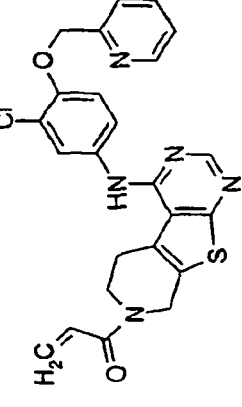
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
21		2,52	472,2	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-pirrolidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
22		3,27	389,3	7-acriloil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
23		3,38	403,3	7-[(2E)-but-2-enoil]-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

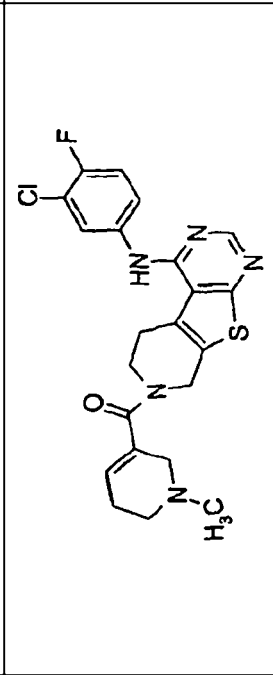
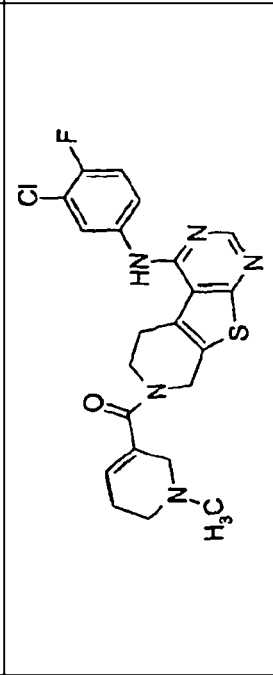
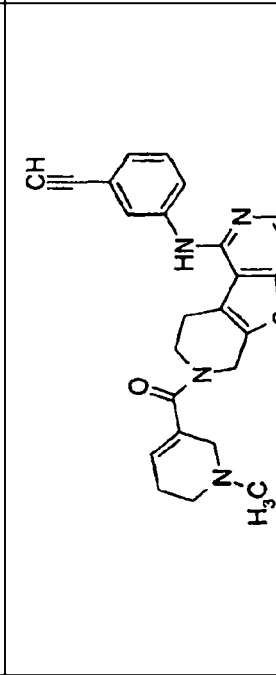
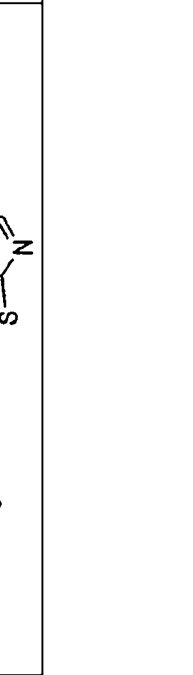
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
24		2,23	561,2	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-pirrolidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
25		2,78	578,3	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-[(2E)-4-pirrolidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8,tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

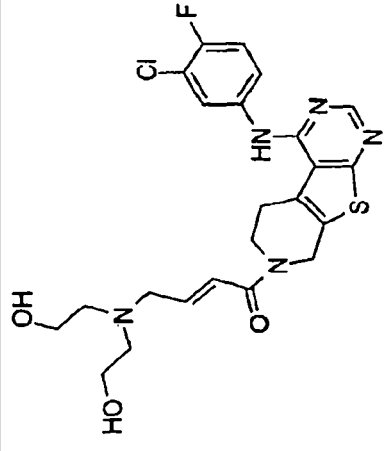
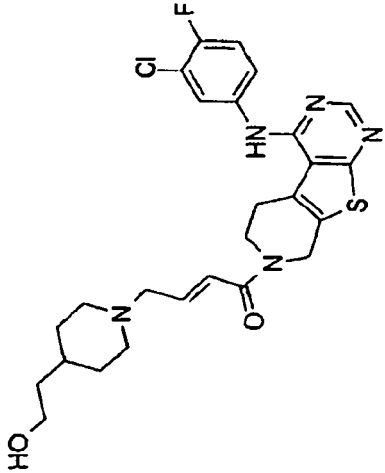
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
26		2,33	444,2	N-(3-etinilfenil)-7-[(2E)-4-pirrolidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
27		3,18	361,2	7-acriloil-N-(3-etinilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
28		2,84	478,1	7-acriloil-N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

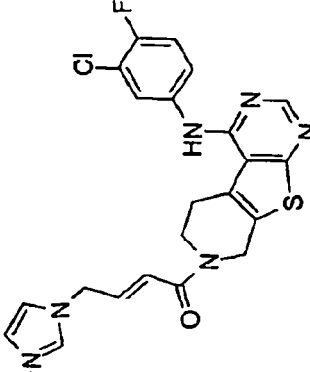
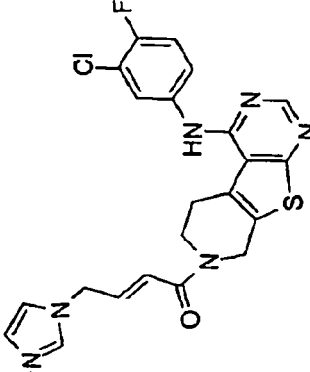
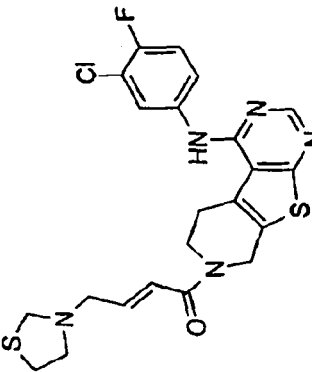
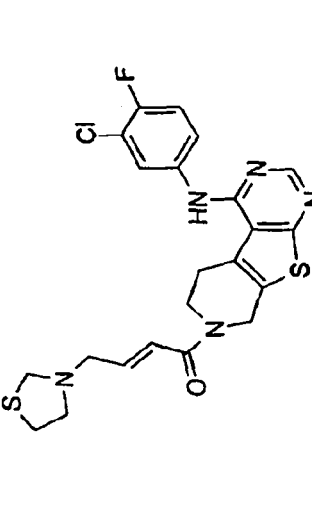
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
29		2,37	458,3	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-[(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
30		2,18	547,3	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
31		2,43	430,1	N-(3-etinilfenil)-7-[(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

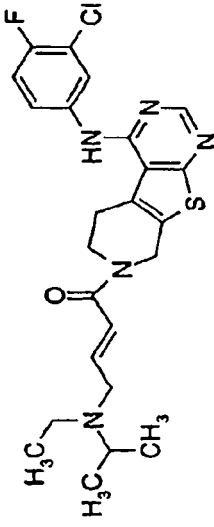
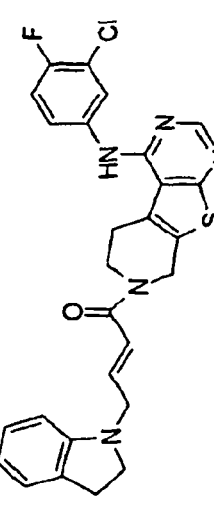
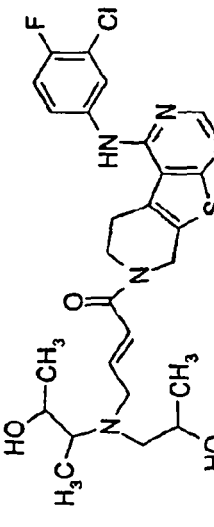
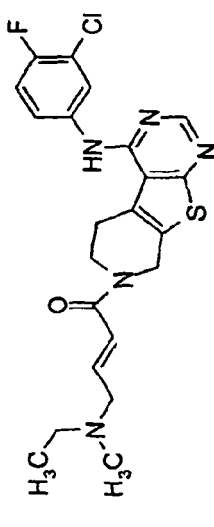

(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
32		2,87	506,1	2,2'-{[(2E)-4-{4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7-(6H)-il}-4-oxobut-2-en-1-il]imino}di-etanol
33		2,4	531,1	2-{4-[(2E)-4-{4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7-(6H)-il}-4-oxobut-2-en-1-il]piperazin-1-il}etanol

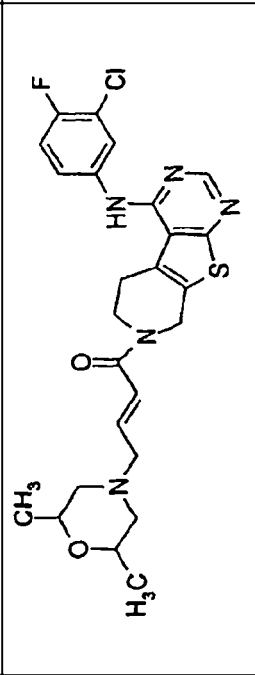
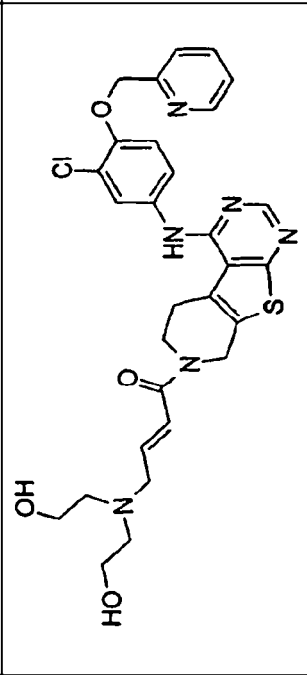
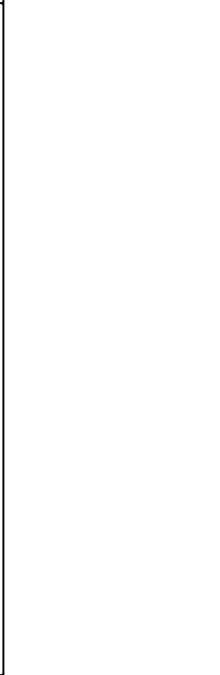
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
34		2,93	469,1	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(1H-imidazol-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
35		2,64	490	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(1,3-triazolidin-3-il)but-2-enoil]-5,8,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
36		2,53	474,1	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

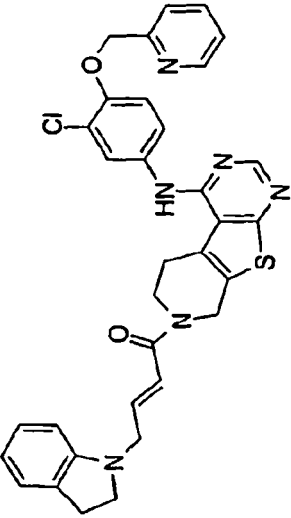
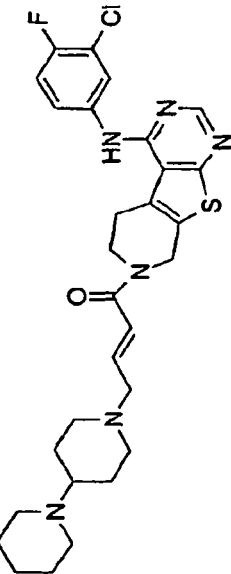
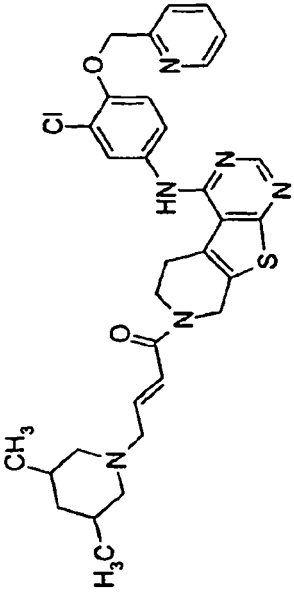
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
37		2,56	488,1	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-[etil(isopropil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
38		3,76	520,2	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
39		2,39	534,3	1,1'-{[(2E)-4-(4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7-(6H)-il)-4-oxobut-2-en-1-il]imino}dipropan-2-ol
40		2,38	460,3	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-[etil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

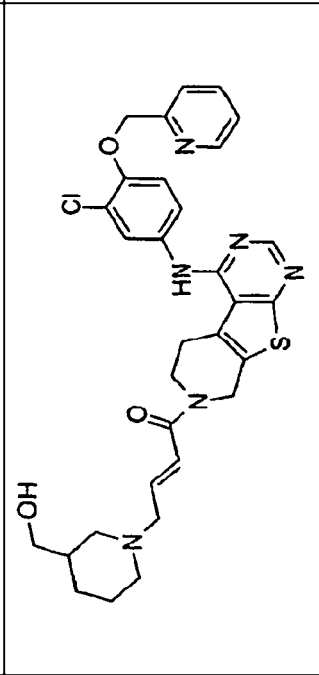
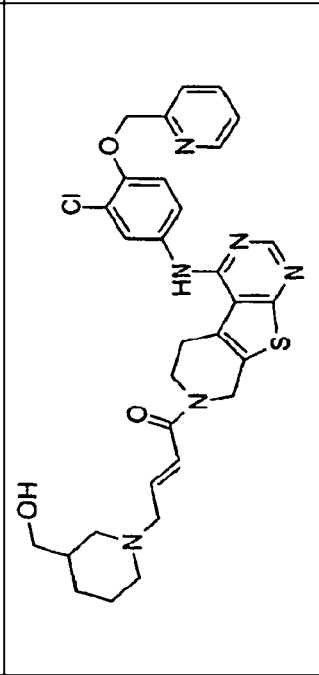
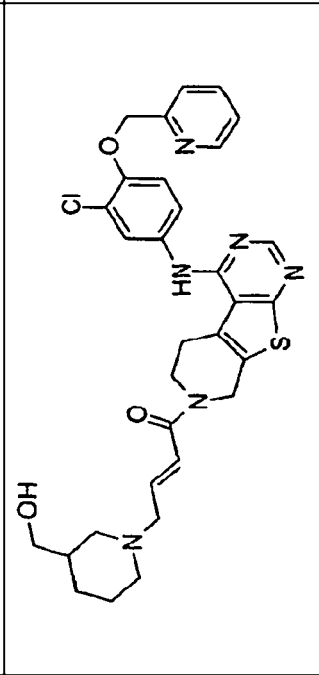
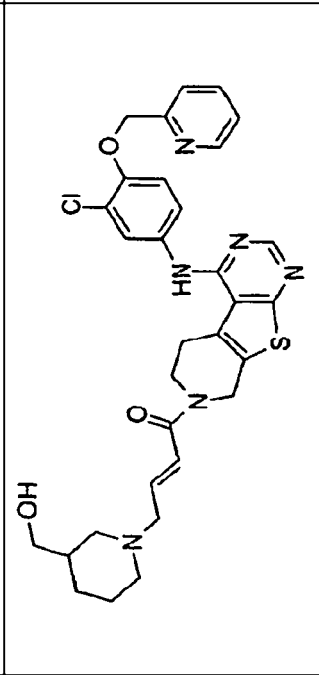
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
41		2,46	516,3	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
42		2,46	504,2	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-tiomorfolin-4-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
43		2,53	595,2	2,2'-((2E)-4-[4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobut-2-en-1-il)imino)diatanol

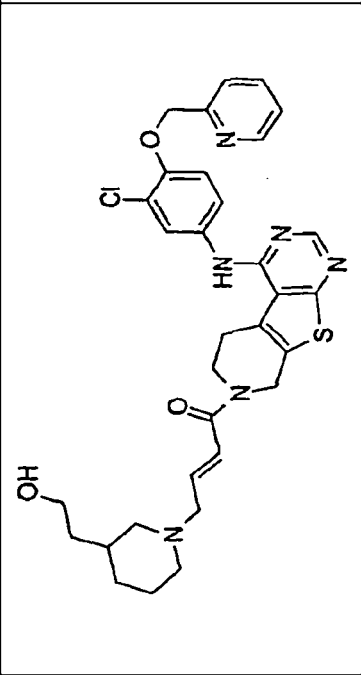
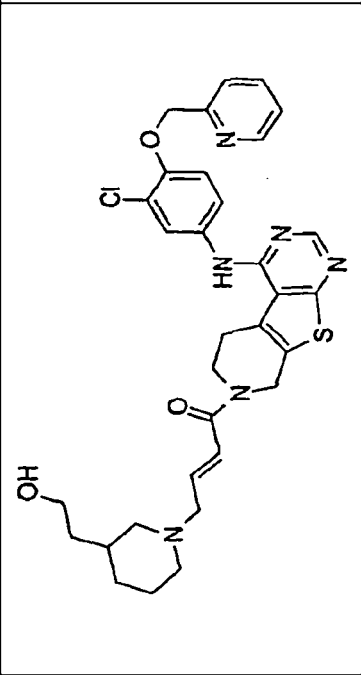
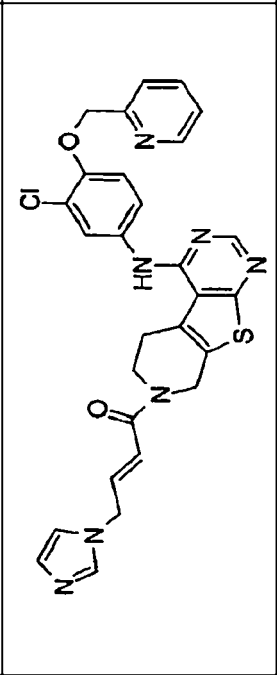
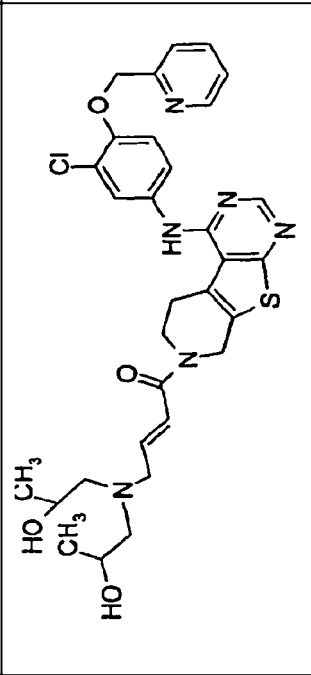
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
44		3,37	609,2	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
45		2,58	569,1	7-[(2E)-4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)but-2-enoil]-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
46		2,45	603,1	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

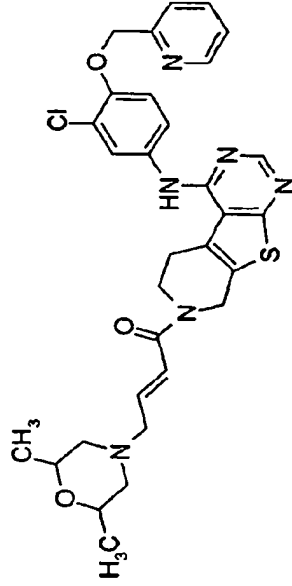
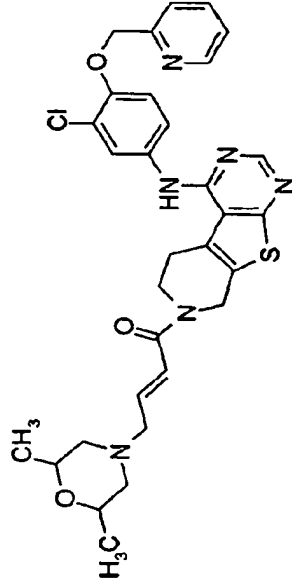
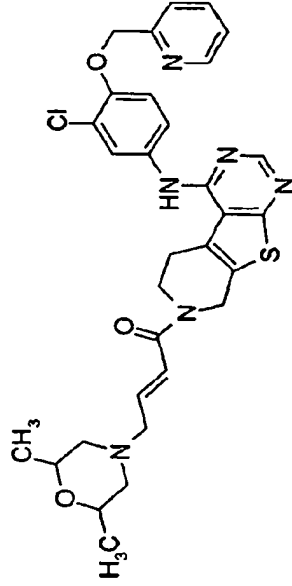
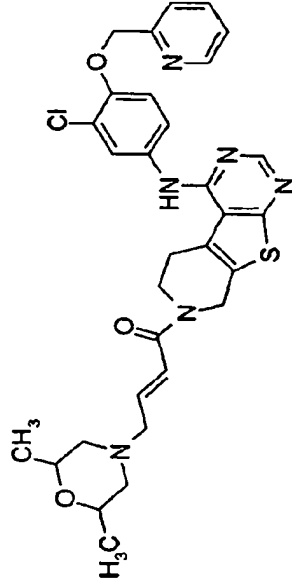
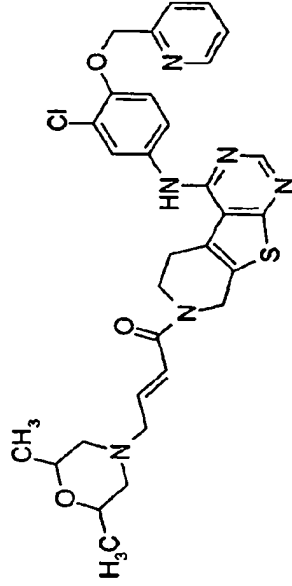
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
47		2,26	605,1	(1-{{(2E)-4-[4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobut-2-en-1-il}piperidin-3-il)metanol
48		2,34	589,1	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
49		2,27	549,1	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-[etil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

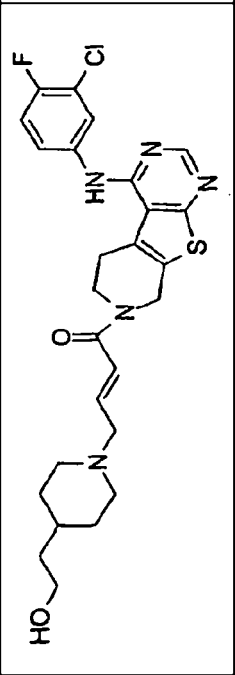
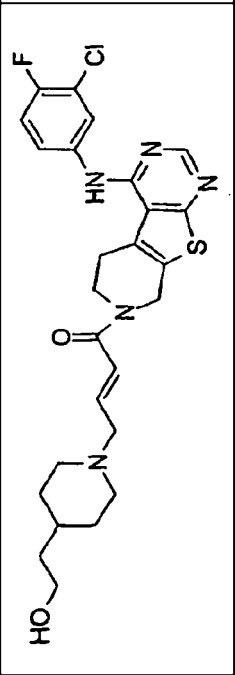
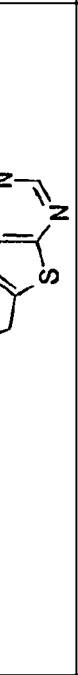
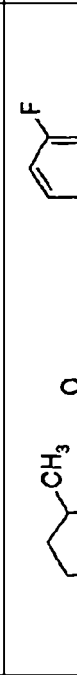
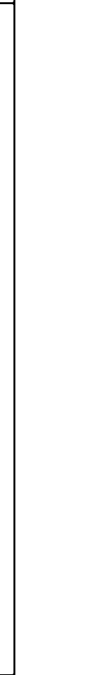
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
50		2,63	619,2	2-(1-((2E)-4-[4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobut-2-en-1-il})piperidin-2-il)etanol
51		2,61	558,1	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(1H-imidazol-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
52		2,24	623,6	1,1'-((2E)-4-[4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobut-2-en-1-il)imino)dipropan-2-ol

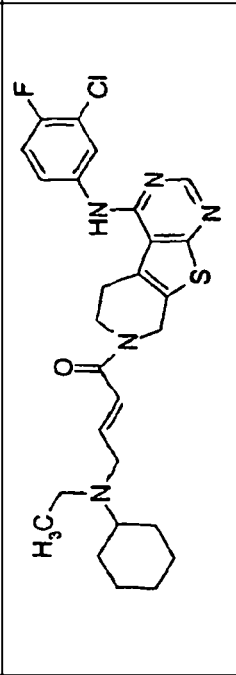
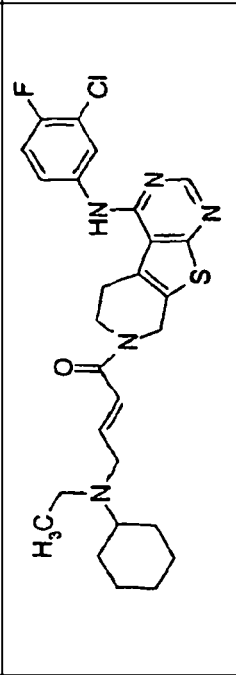
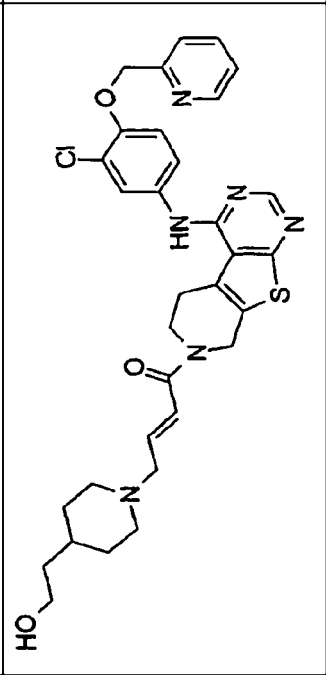
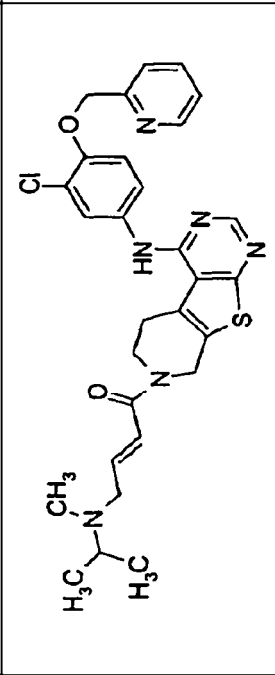
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
53		2,29	605,5	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
54		2,69	514,1	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-[ciclohexil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
55		2,96	488,1	7-[(2E)-4-[terc-butil(metil)amino]but-2-enoil]-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
56		2,99	500,2	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(2-metilpiperidin-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

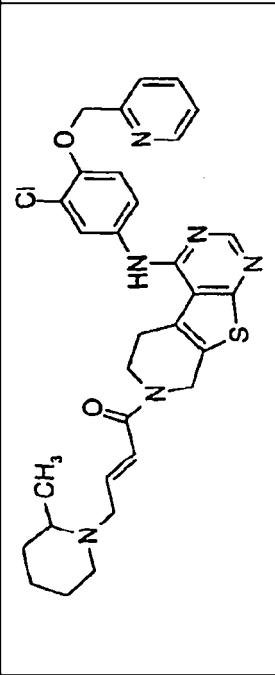
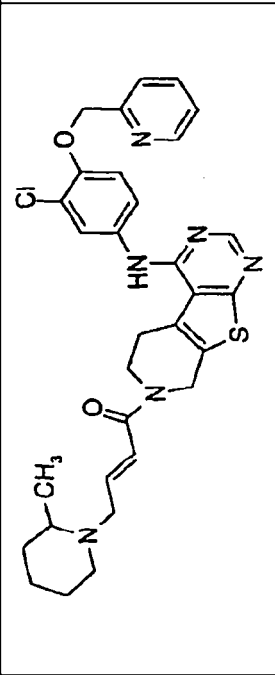
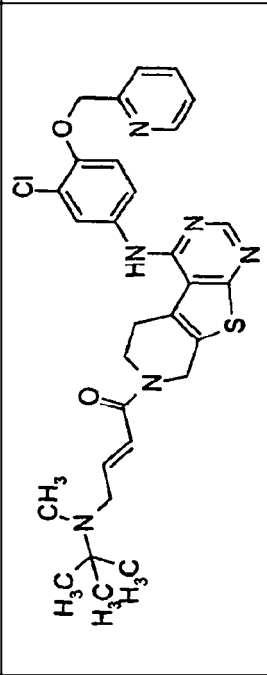
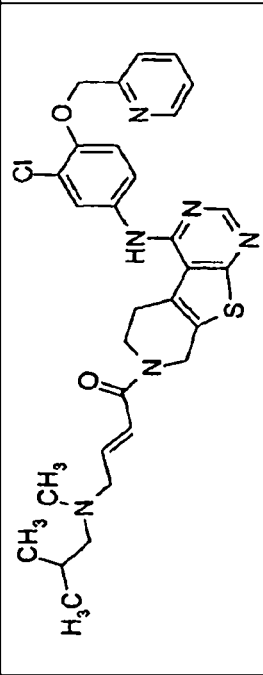
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
57		2,48	530,1	2-{1-[(2E)-4-{4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7-(6H)-il}-4-oxobut-2-en-1-il]piperidin-4-il}etanol
58		2,46	502,1	1-[(2E)-4-{4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7-(6H)-il}-4-oxobut-2-en-1-il]piperidin-4-ol
59		2,98	486,2	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
60		2,61	514,1	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

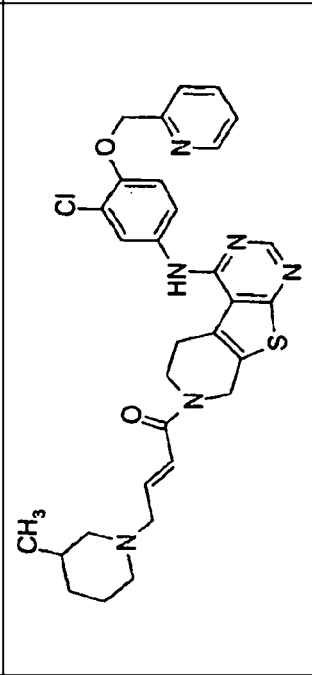
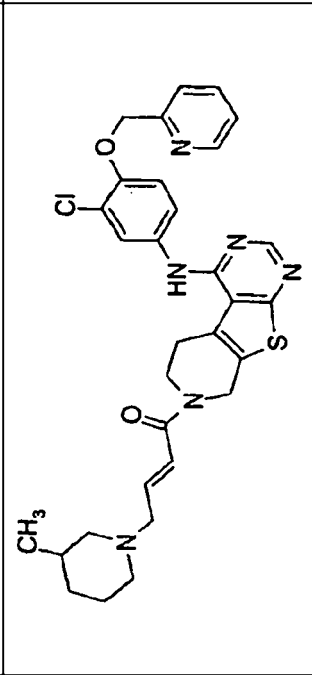
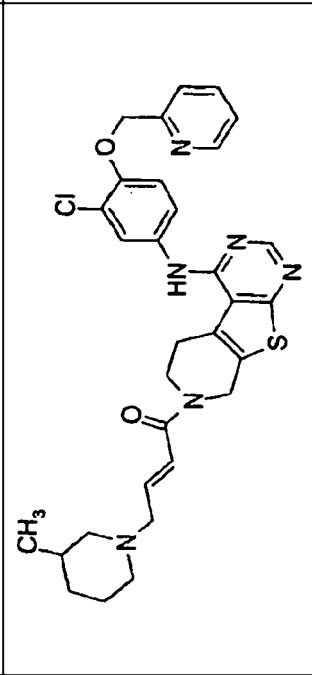
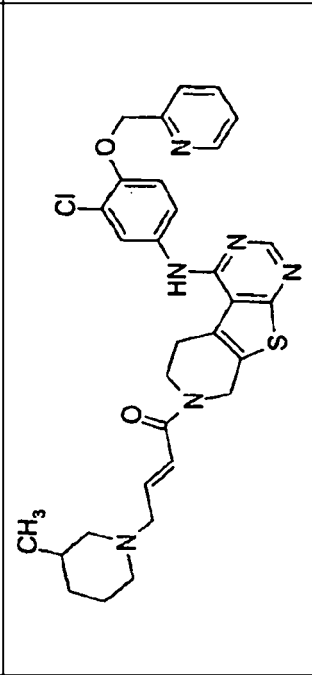
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
61		2,71	528,1	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-((2E)-4-[ciclohexil(etil)amino]but-2-enoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
62		3,05	620,2	2-(4-((2E)-4-[4-([3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)-5,8-dihidropirido[4,3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6N)-il]-4-oxobut-2-en-1-il)piperazin-1-il)etanol
63		3,11	563,2	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-((2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

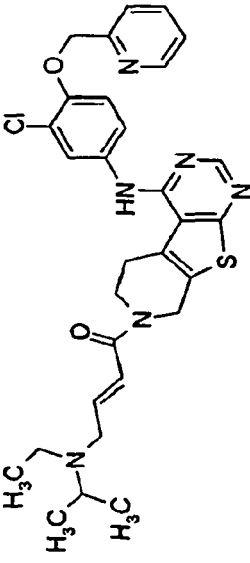
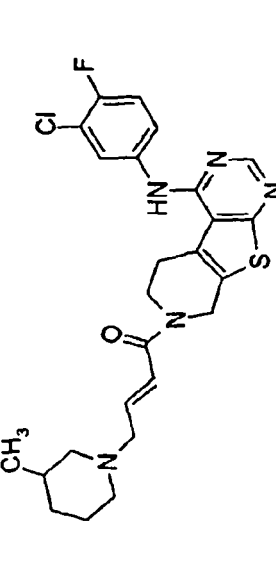
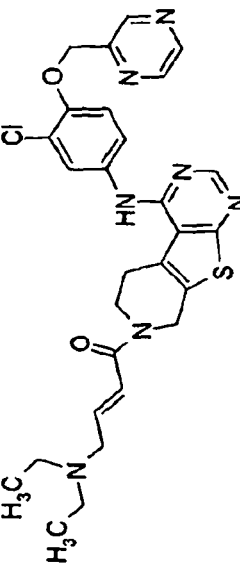
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
64		2,41	589,1	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(2-metilpiperidin-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
65		2,37	577	7-[(2E)-4-[terc-butil(metil)amino]but-2-enoil]-N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
66		2,42	577,1	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-[isobutil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

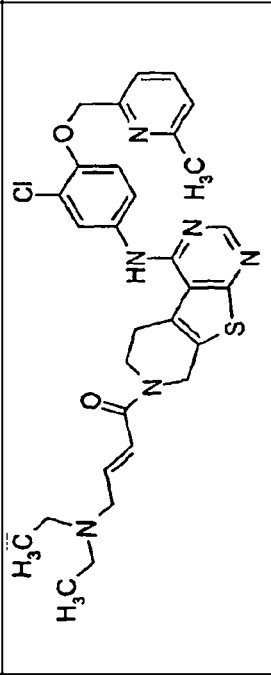
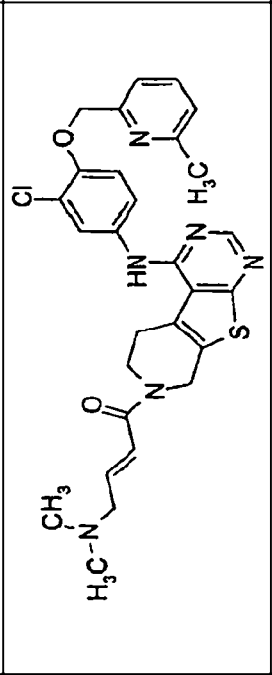
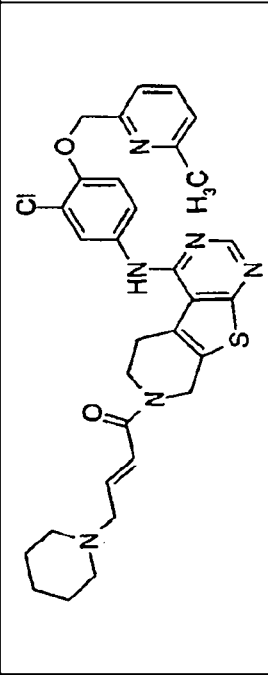
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
67		3,17	589,2	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(3-metilpiperidin-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
68		2,4	589,1	7-[(2E)-4-azepan-1-ilbut-2-enoil]-N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
69		2,5	516,1	{1-[(2E)-4-{4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7-(6H)-il}-4-oxobut-2-en-1-il]piperidin-3-il}metanol

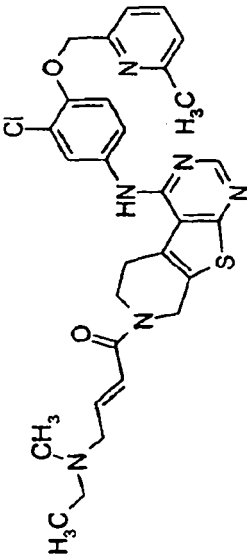
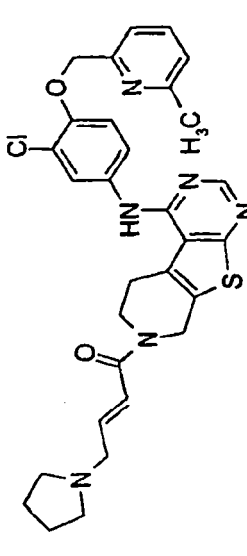

(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
70		2,77	577,2	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-etil(isopropil)amino]but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
71		2,64	500,1	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(3-metilpiperidin-1-il)but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
72		2,46	564,2	N-[3-cloro-4-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

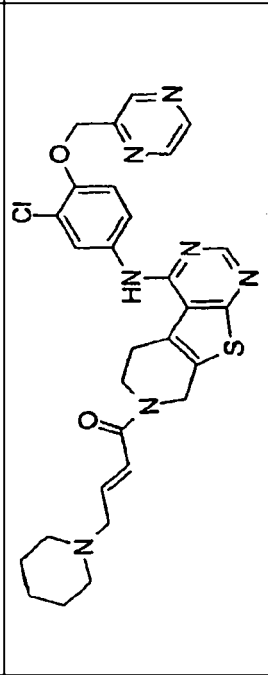
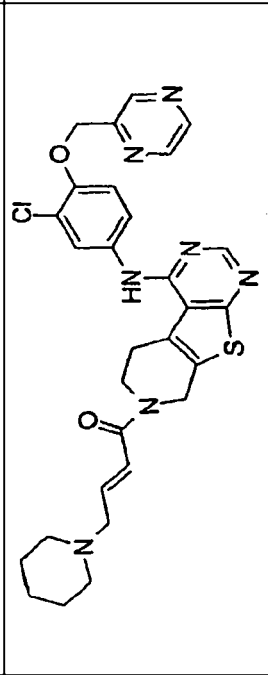
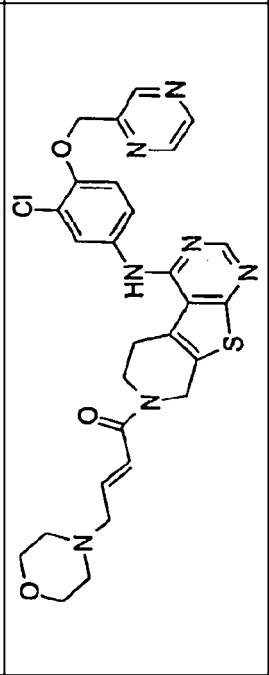
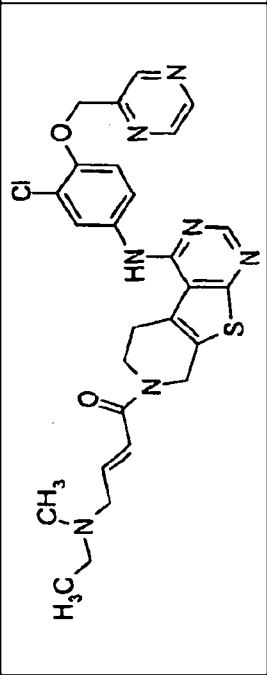
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
73		2,2	577,4	N-{3-cloro-4-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]fenil}-7-[(2E)-a-(dietilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
74		2,16	549,3	N-{3-cloro-4-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]fenil}-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
75		2,2	589,4	N-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]fenil)-7-[(2E)-4-piperidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

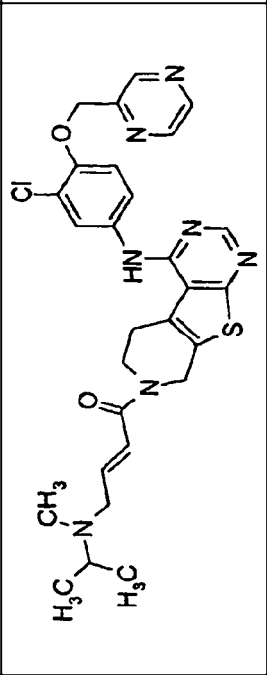
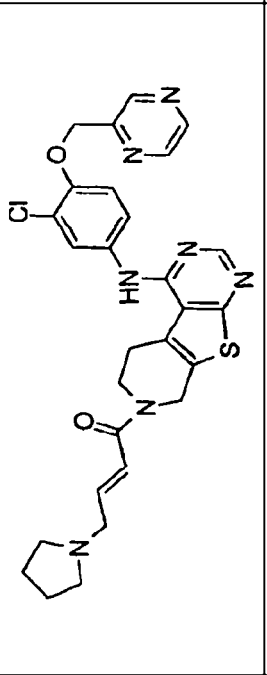
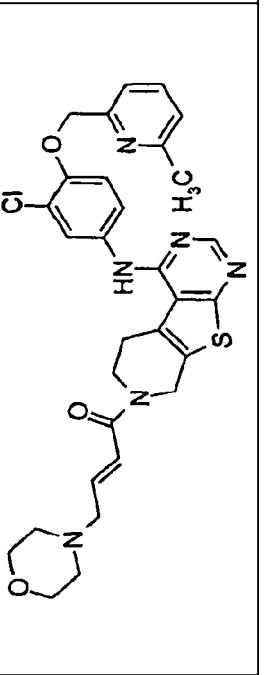

(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
76		2,17	563,3	N-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]fenil)-7-[(2E)-4-[etil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
77		2,19	577,3	N-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]fenil)-7-[(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
78		2,18	575,3	N-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]fenil)-7-[(2E)-4-pirrolidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

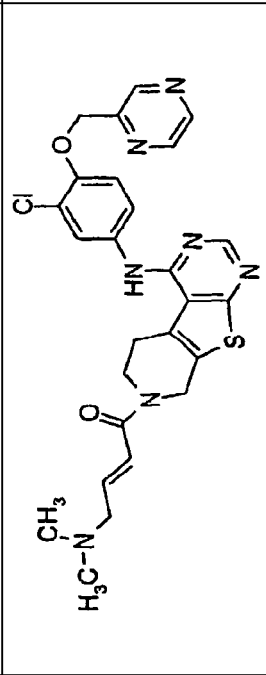
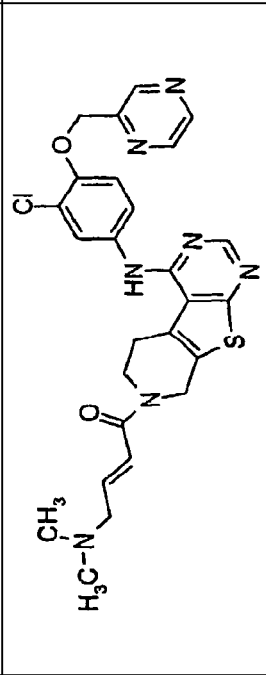
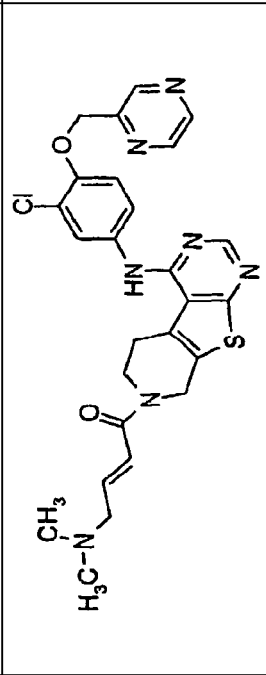
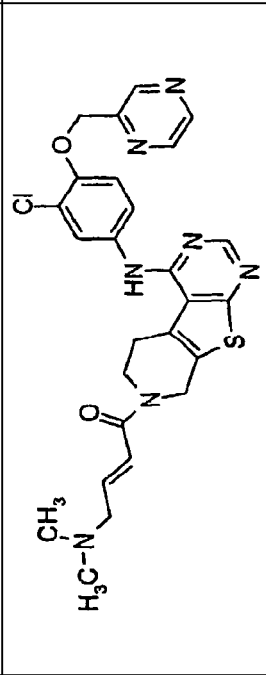
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
79		2,4	576,4	N-[3-cloro-4-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-piperidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
80		2,35	578,4	N-[3-cloro-4-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-morfolin-4-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
81		2,42	550,4	N-[3-cloro-4-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-etil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

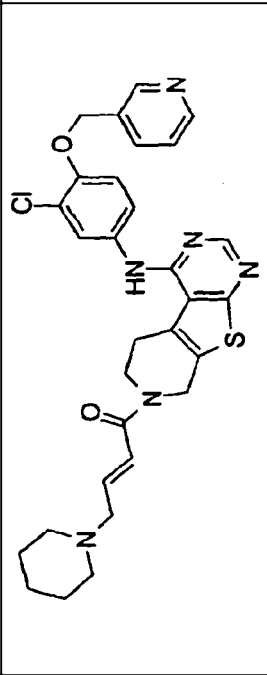
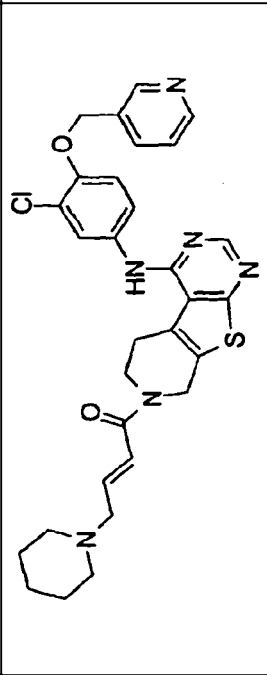
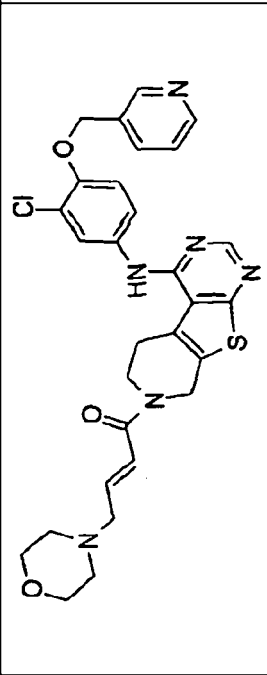
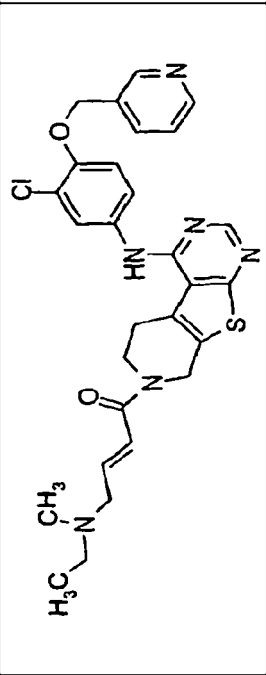
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
82		2,47	564,4	N-[3-cloro-4-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
83		2,45	562,3	N-[3-cloro-4-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-pirrolidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
84		2,15	591,4	N-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]fenil)-7-[(2E)-4-morfolin-4-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

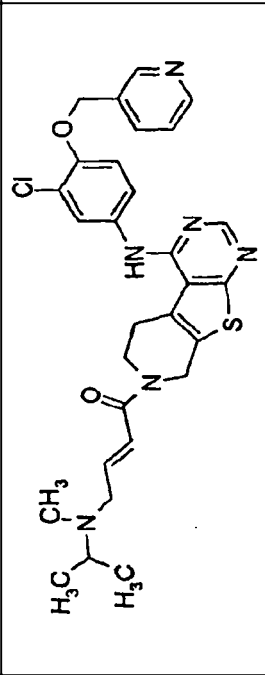
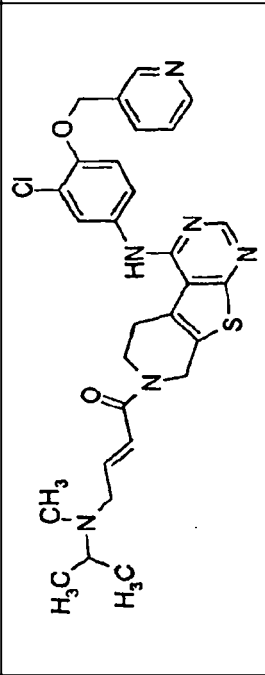
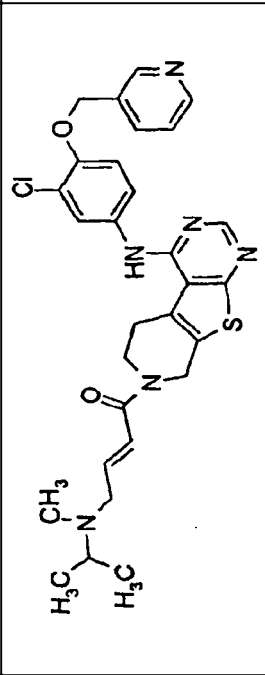
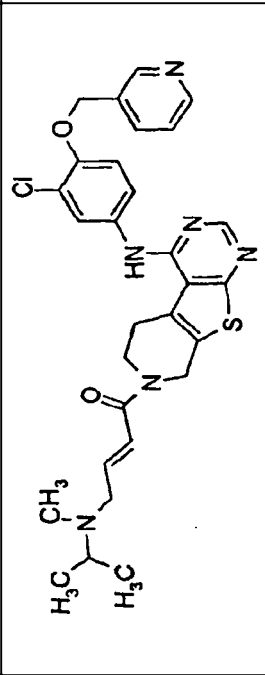
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
85		2,31	536,3	N-[3-cloro-4-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
86		2,02	563,3	N-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
87		2	535,3	N-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

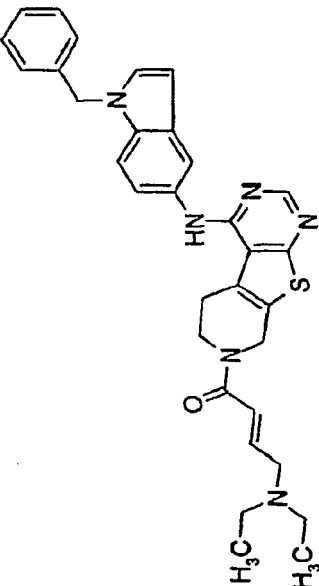
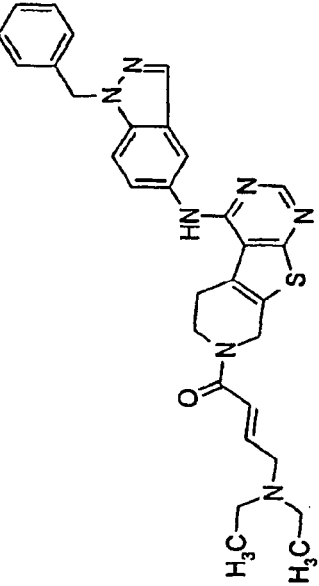
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
88		2,08	575,3	N-[3-cloro-4-(piperidin-3-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-piperidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
89		2,02	577,3	N-[3-cloro-4-(piperidin-3-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-morfolin-4-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
90		2,03	549,3	N-[3-cloro-4-(piperidin-3-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-[etil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

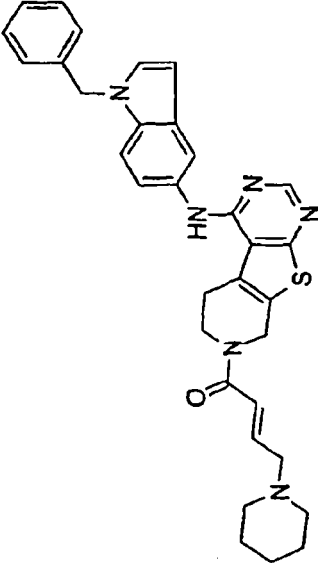
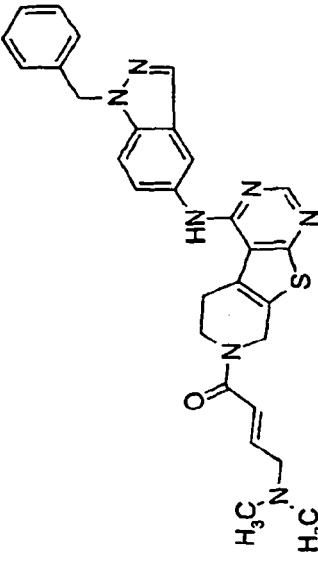
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
91		2,07	563,3	N-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-7-{(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
92		2,86	542,2	7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
93		2,6	523,2	N-(1-bencil-1H-indol-5-il)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

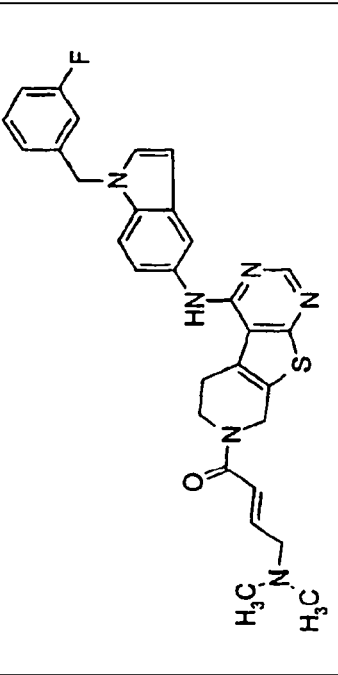
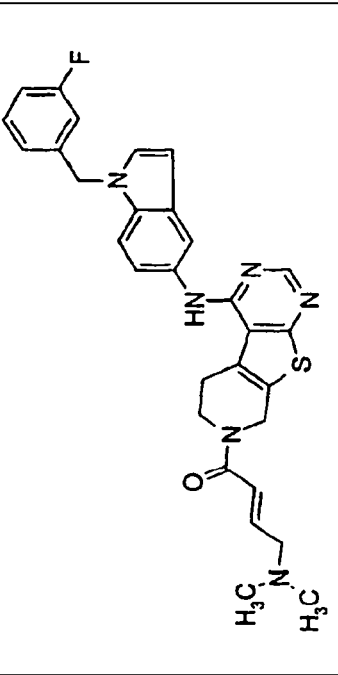
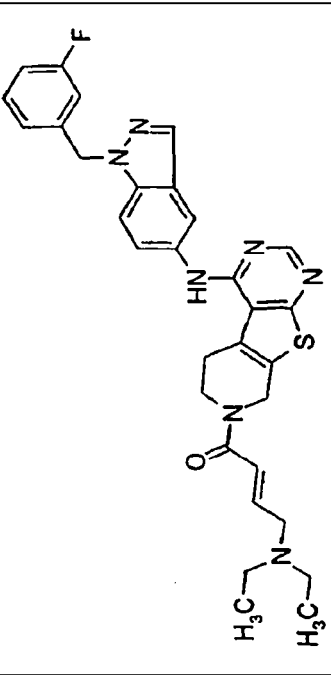
(continuación)

Ejemplo	Estructura Química	TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
94		2,63	551,2	N-(1-bencil-1H-indol-5-il)-7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8,tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
95		2,52	552,2	N-(1-bencil-1H-indazol-5-il)-7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

(continuación)

Ejemplo	Estructura Química	TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
96		2,64	563,2	N-(1-bencil-1H-indol-5-il)-7-[(2E)-4-piperidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
97		2,47	524,5	N-(1-bencil-1H-indazol-5-il)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
98		2,96	541,2	7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
99		2,98	570,3	7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

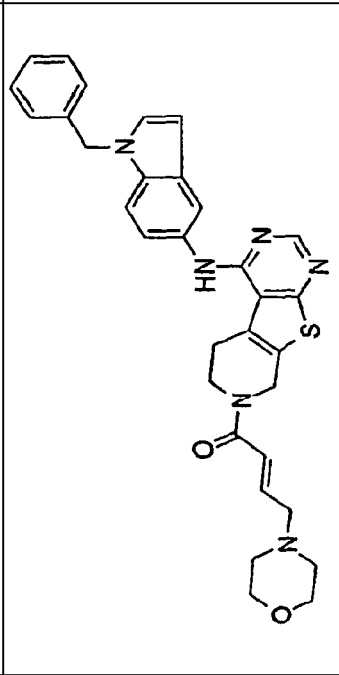
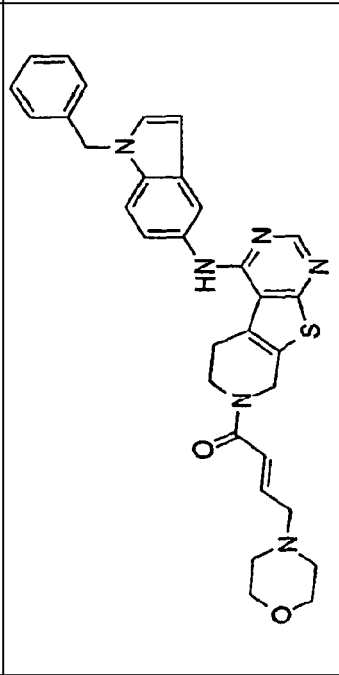
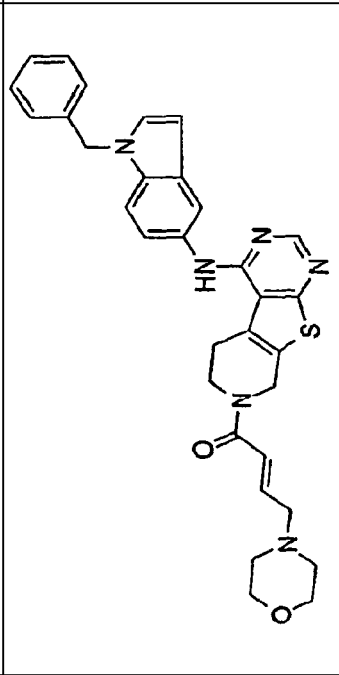
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
100		2,99	569,2	7-[(2E)-4-(diethylamino)but-2-enil]-N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
101		2,97	582,3	N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]-7-[(2E)-4-piperidin-1-ilbut-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

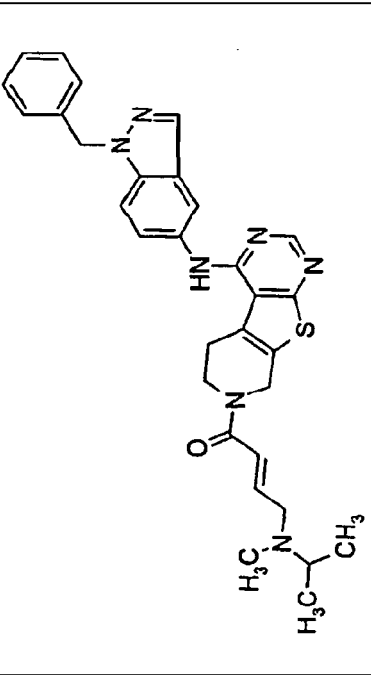
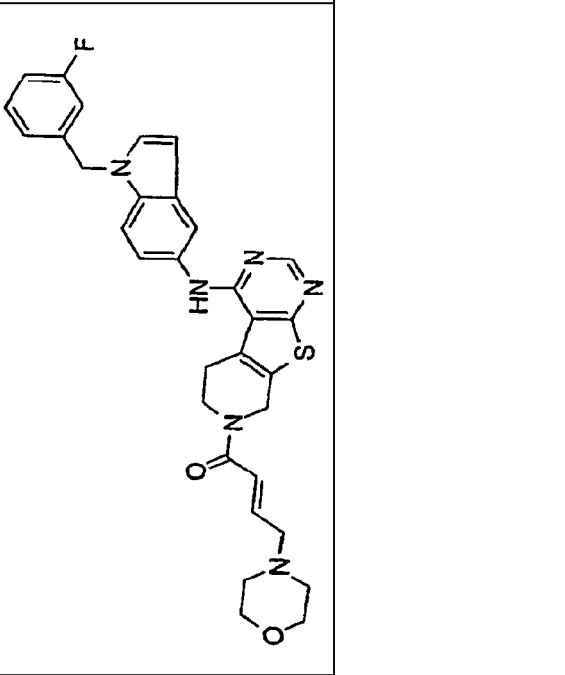
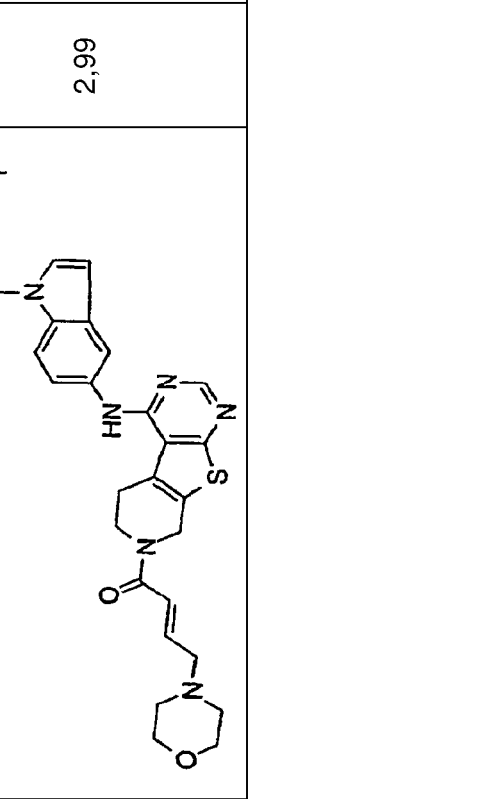
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
102		2,91	584,3	N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]-7-1-(2E)-4-morfolin-4-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
103		2,87	566,3	N-(1-bencil-1H-indazol-5-il)-7-[(2E)-4-morfolin-4-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
104		2,94	564,3	N-(1-bencil-1H-indazol-5-il)-7-[(2E)-4-piperidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
105		2,85	565,3	N-(1-bencil-1H-indol-5-yl)-7-[(2E)-4-morfolin-4-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
106		2,92	581,3	N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indol-5-yl]-7-[(2E)-4-piperidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
107		2,78	552,2	N-(1-bencil-1H-indazol-5-il)-7-[(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
108		2,99	583,3	N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indol-5-il]-7-[(2E)-4-morfolin-4-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

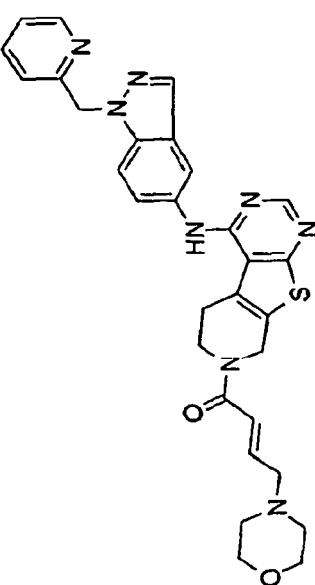
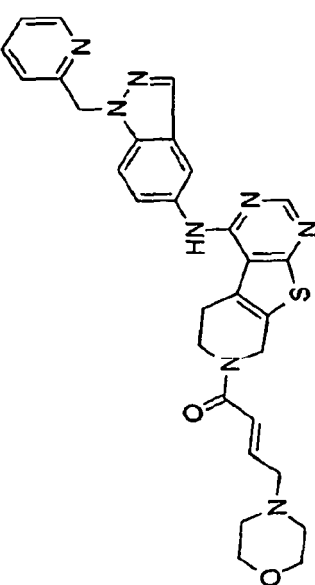
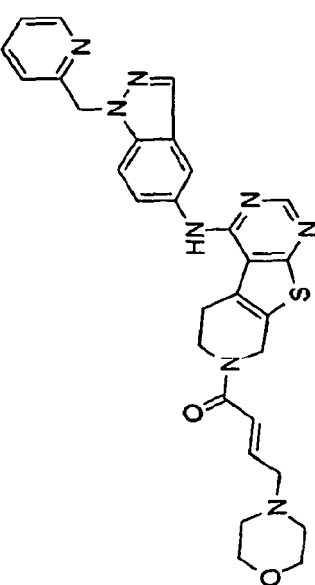
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
109		2,03	525,1	7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-N-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
110		2,07	524,2	7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-N-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

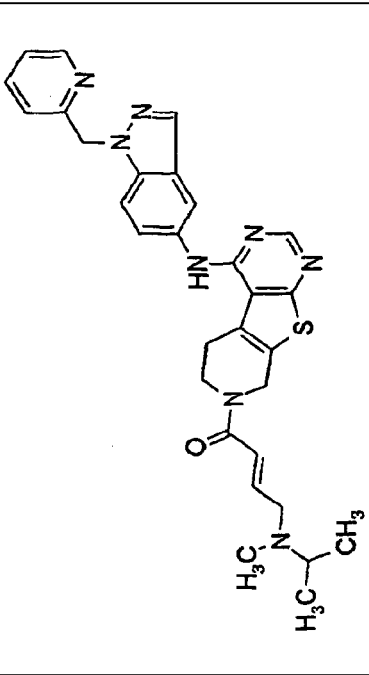
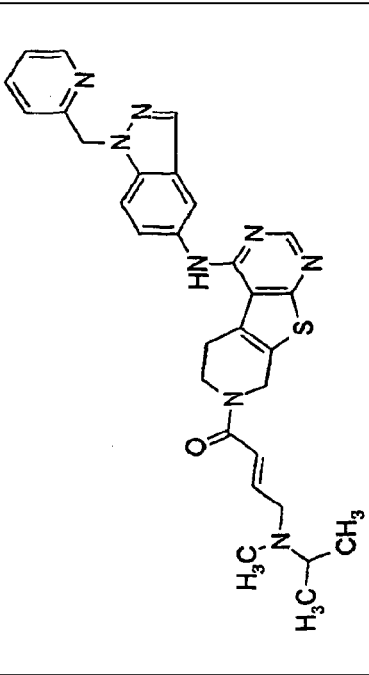
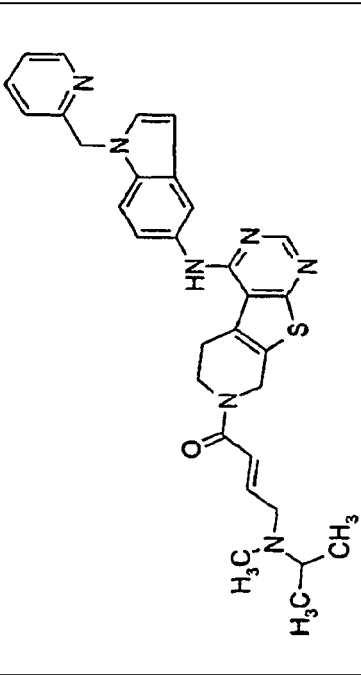
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
111		2,13	553,1	7-[(2E)-4-(diethylamino)but-2-en-1-yl]-N-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
112		0,36	565,3	7-[(2E)-4-piperidin-1-ilbut-2-en-1-yl]-N-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

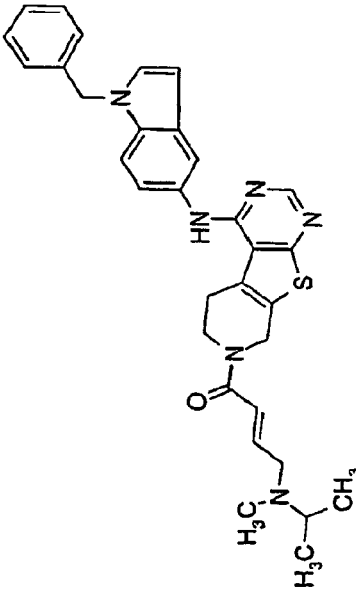
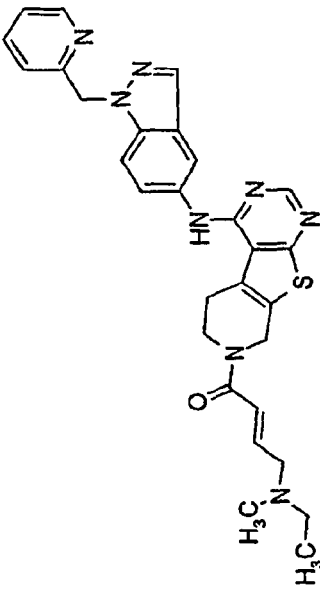
(continuación)

Ejemplo	Estructura Química	TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
113		2,49	567,3	7-[(2E)-4-morfolin-4-ilbut-2-enoil]-N-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
114		2,69	564,3	7-[(2E)-4-piperidin-1-ilbut-2-enoil]-N-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
115		2,59	556,2	7-[(2E)-4-[etil(metil)amino]but-2-enoil]-N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

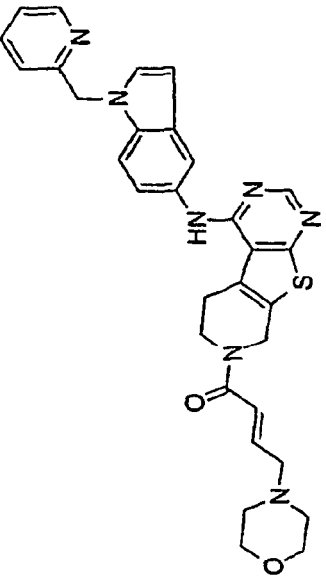
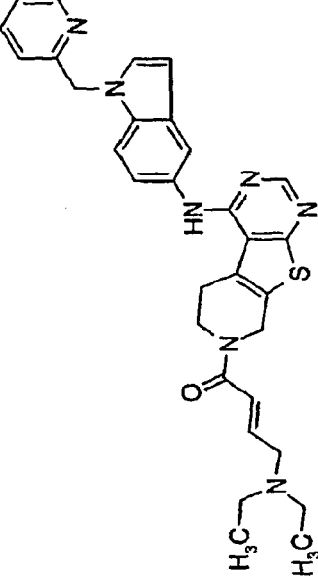
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
116		1,07	553,3	7-[(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enil]-N-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
117		1,61	552,3	7-[(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enil]-N-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

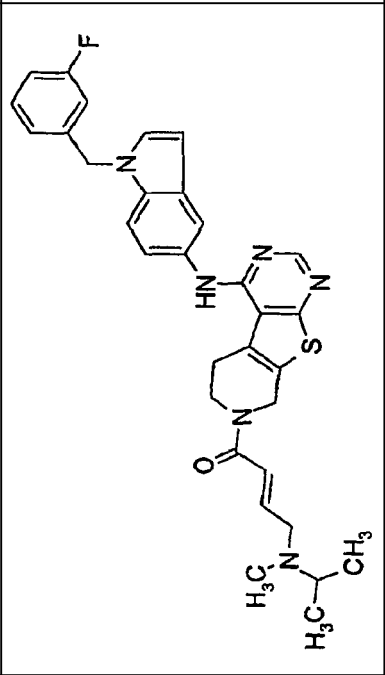
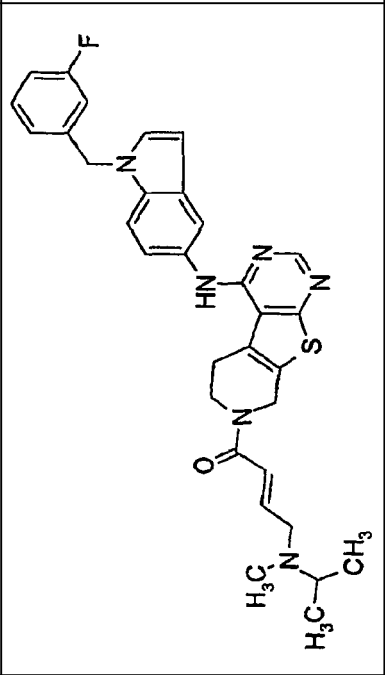
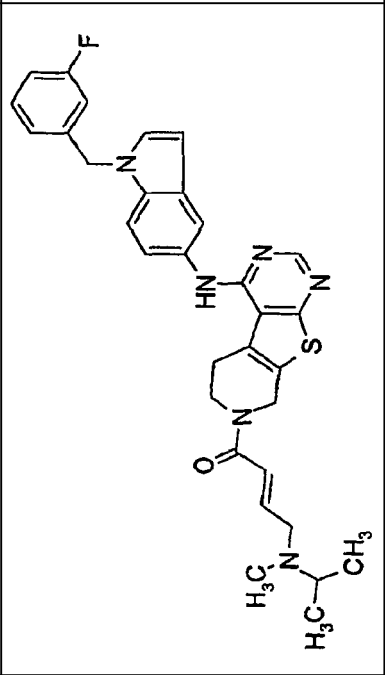
(continuación)

Ejemplo	Estructura Química	TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
118		3,3	551,3	N-(1-bencil-1H-indol-5-il)-7-{{(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil}}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
119		0,95	539,3	7-[(2E)-4-[etil(metil)amino]but-2-enoil]-N-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

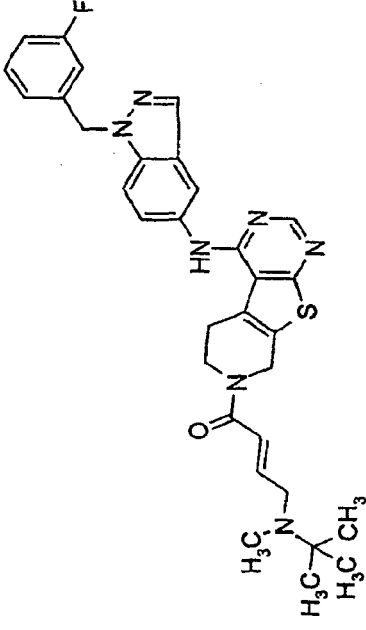
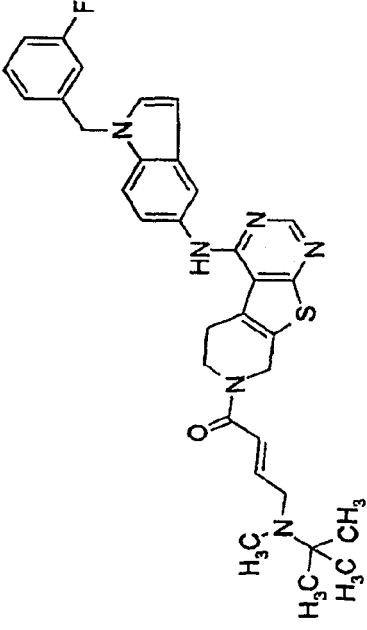
(continuación)

Ejemplo	Estructura Química	TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
120		1,1	566,3	7-[(2E)-4-morfolin-4-ilbut-2-enoil]-N-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
121		1,28	552,3	7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-N-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

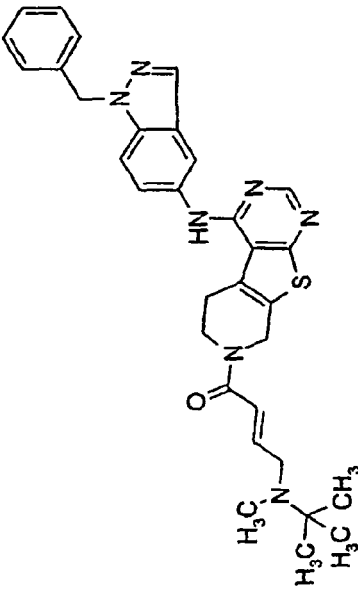
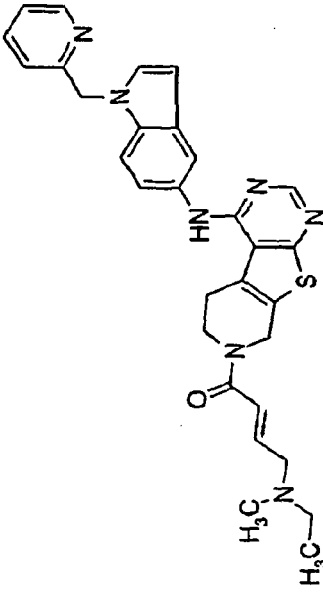
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
122		3,34	569,3	N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indol-5-il]-7-{{(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil}}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
123		3,27	570,3	N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]-7-{{(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil}}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

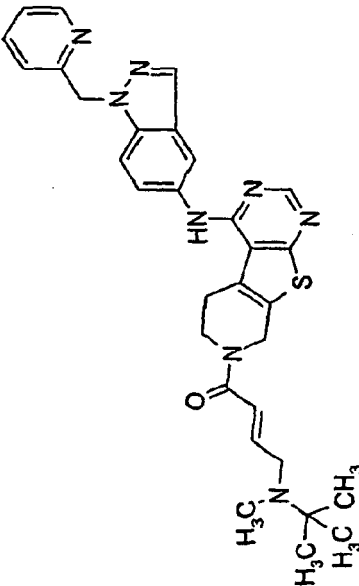
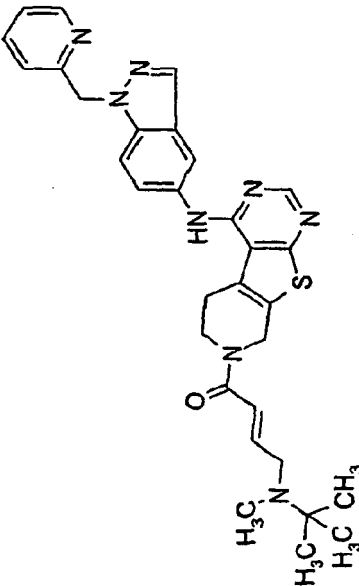
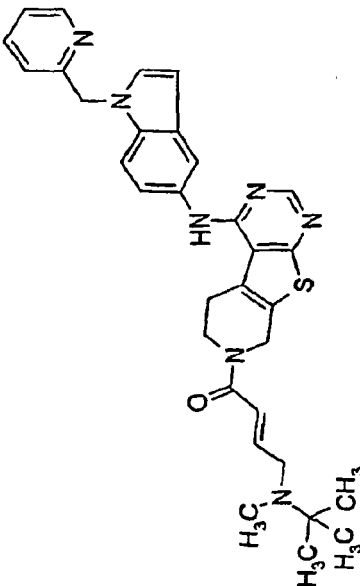
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
124		2,53	584,3	7-[(2E)-4-[<i>tert</i> -butil(metil)amino]but-2-enoil]-N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
125		2,65	583,4	7-[(2E)-4-[<i>tert</i> -butil(metil)amino]but-2-enoil]-N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

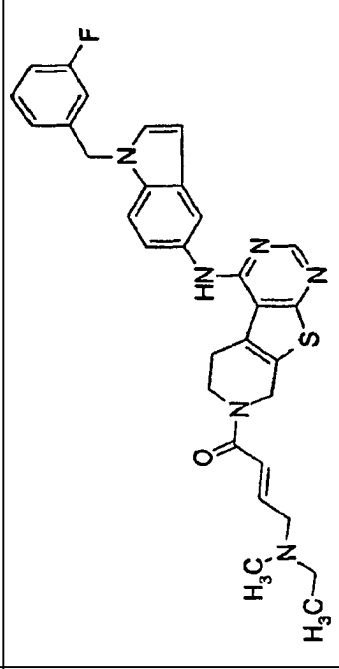
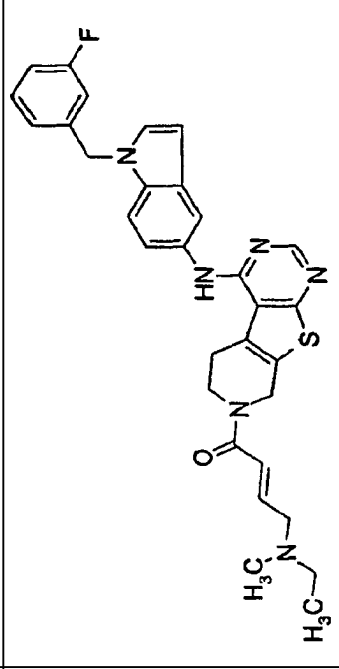
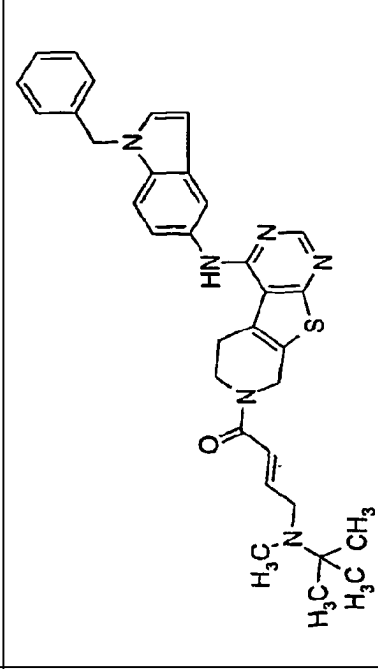
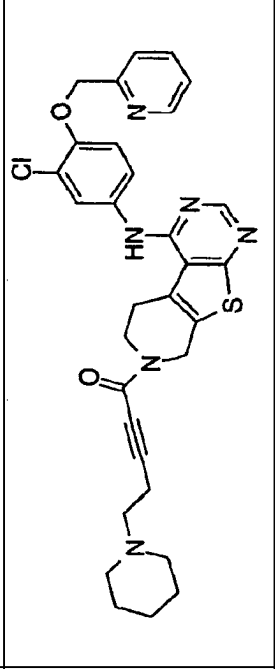
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
126		2,5	566,4	N-(1-bencil-1H-indazol-5-il)-7-((2E)-4-[(<i>tert</i> -butil(metil)amino]but-2-enoyl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
127		2,11	538,3	7-((2E)-4-[etil(metil)amino]but-2-enoyl)-N-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

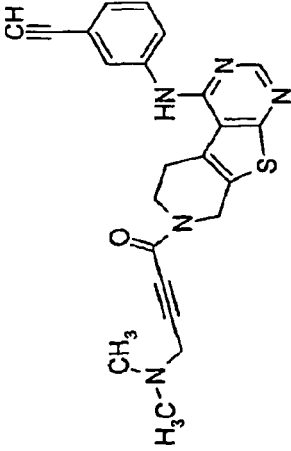
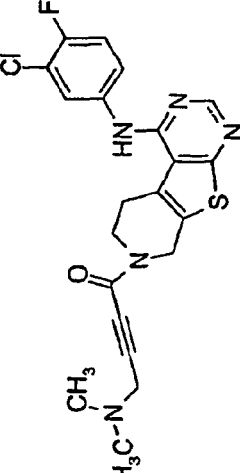
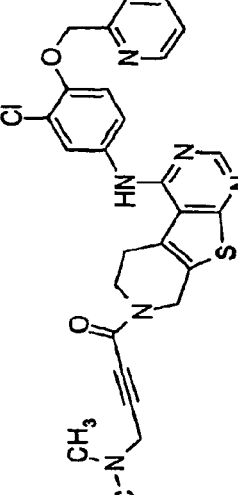
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
128		1,04	567,2	7-((2E)-4-[(<i>tert</i> -butil(metil)amino]but-2-enil)-N-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
129		1,41	566,2	7-((2E)-4-[(<i>tert</i> -butil(metil)amino]but-2-enil)-N-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

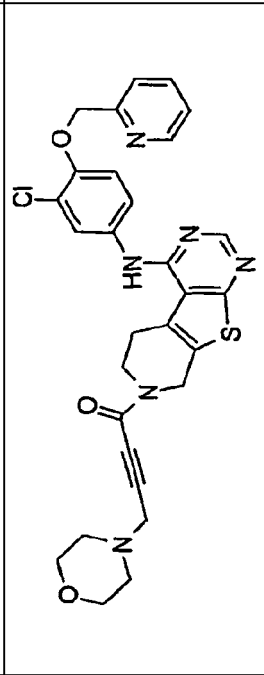
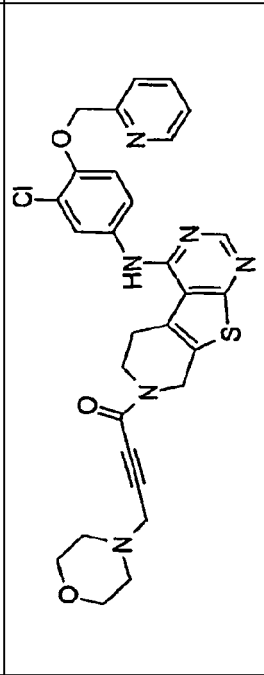
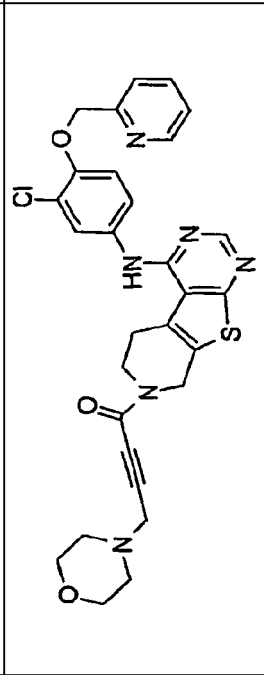
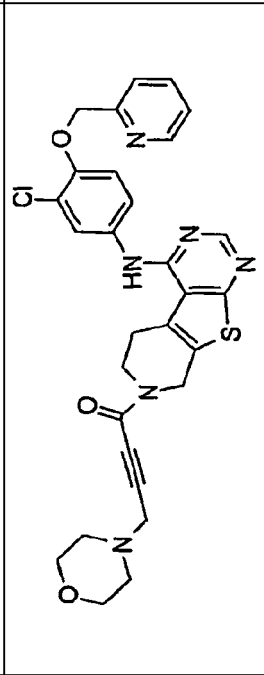
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
130		2,49	556,1	7-((2E)-4-[[etil(metil)amino]but-2-enil]-N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
131		3,01	565,2	N-(1-bencil-1H-indol-5-il)-7-((2E)-4-[[terc-butil(metil)amino]but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
132		2,37	587,1	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-(5-piperidin-1-ilpent-2-inoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

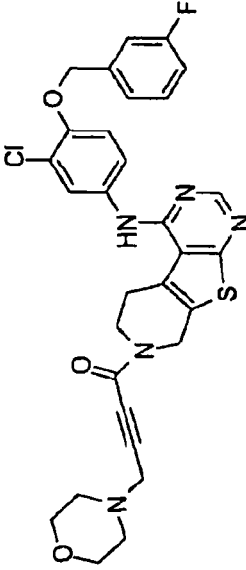
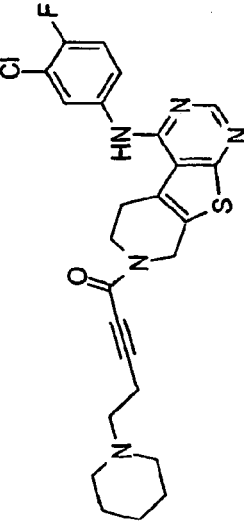
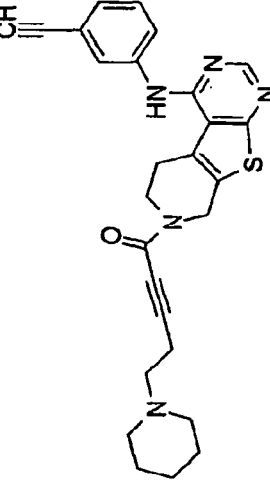
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
133		2,45	416,1	7-[4-(dimetilamino)but-2-inoil]-N-(3-etinilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
134		2,56	444,1	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[4-(dimetilamino)but-2-inoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
135		2,38	533,1	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[4-(dimetilamino)but-2-inoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

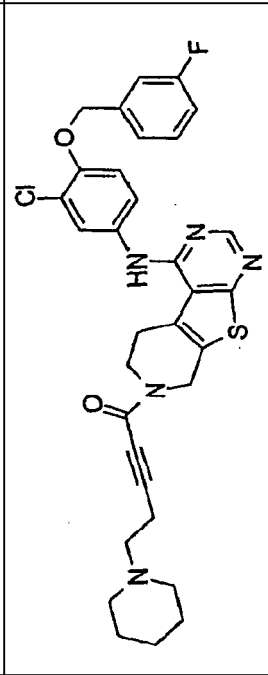
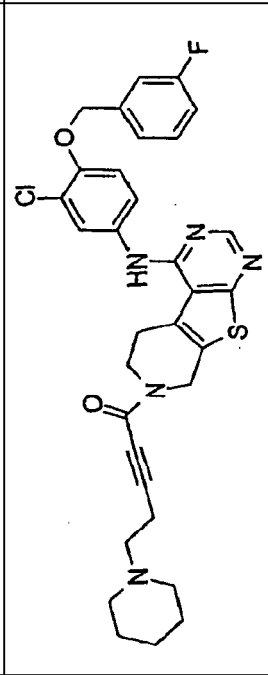
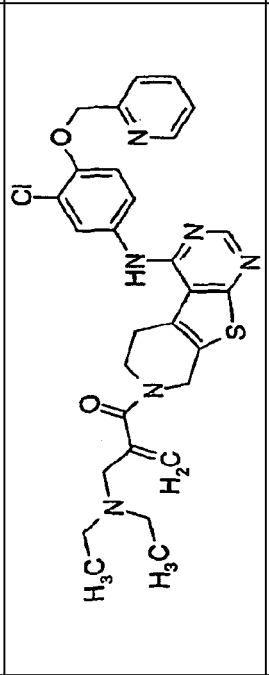
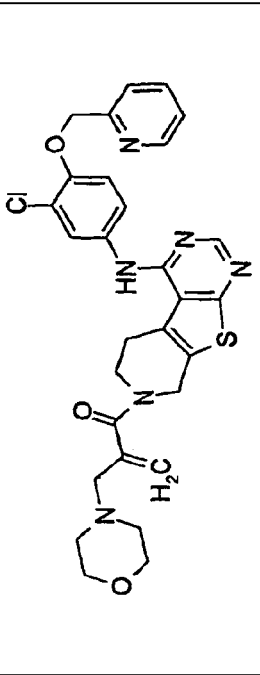
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
136		2,4	575,1	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-(4-morfolin-4-ilbut-2-inoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
137		2,49	486,3	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(4-morfolin-4-ilbut-2-inoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
138		2,39	458,3	N-(3-etinilfenil)-7-(4-morfolin-4-ilbut-2-inoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

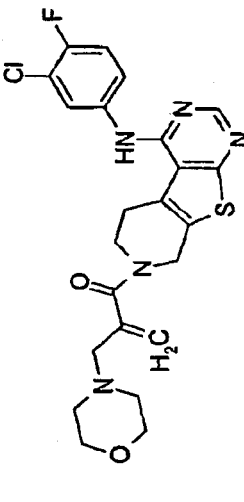
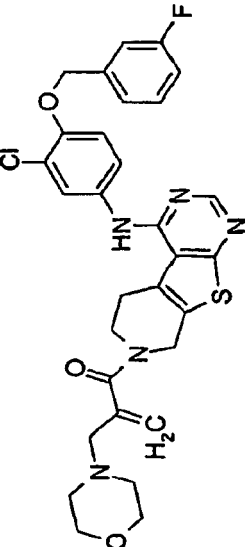
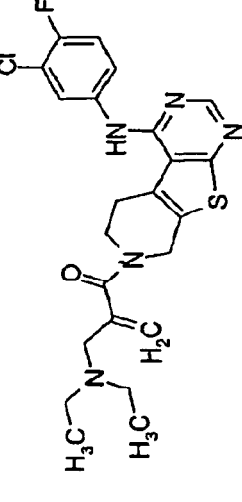
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
139		2,87	592,3	N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-1-(4-morfolin-4-ilbut-2-inoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
140		2,5	498,3	N-(3-cloro4-fluorofenil)-7-(5-piperidin-1-ilpent-2-inoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
141		2,39	470,3	N-(3-etinilfenil)-7-(5-piperidin-1-ilpent-2-inoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

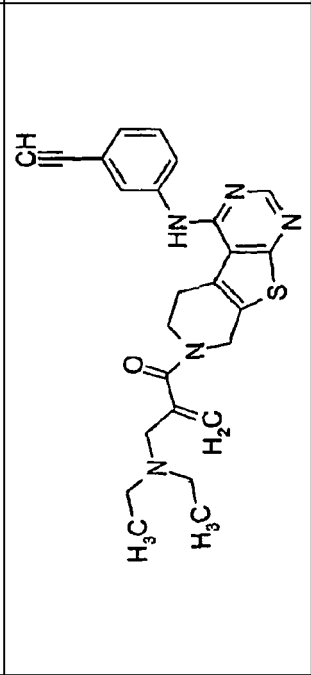
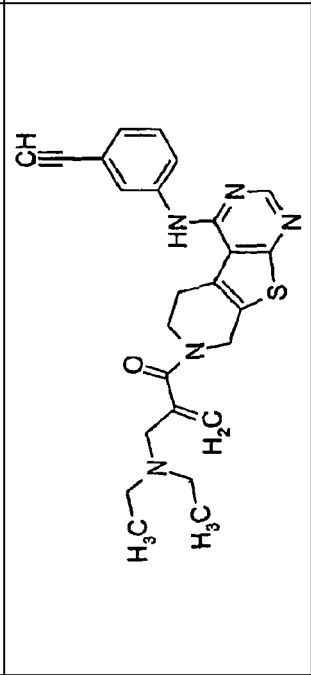
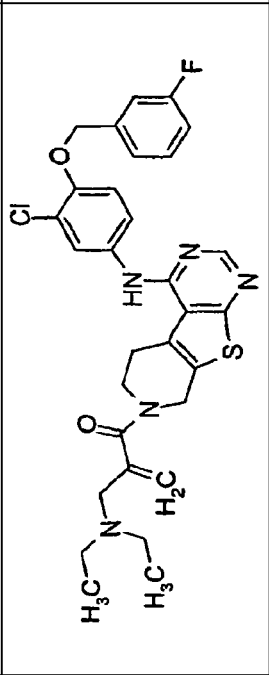
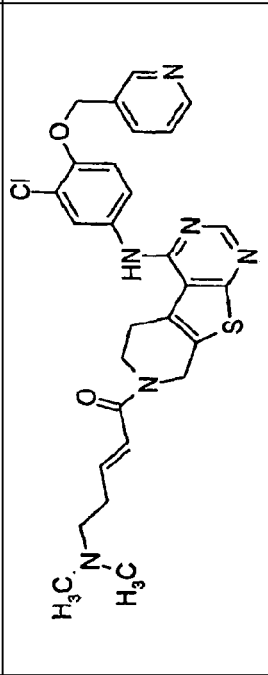
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
142		2,96	604,1	N-[3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]-7-(5-piperidin-1-ilpent-2-inoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
143		2,32	563,1	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-{2-[(dietilamino)metil]acrilolil}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
144		2,27	577,1	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[2-(morfolin-4-ilmetil)acrilolil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

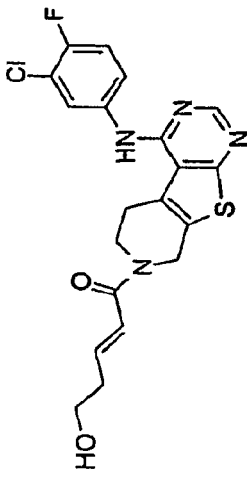
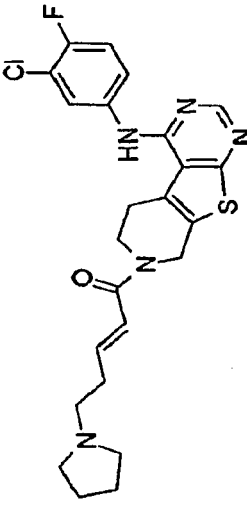
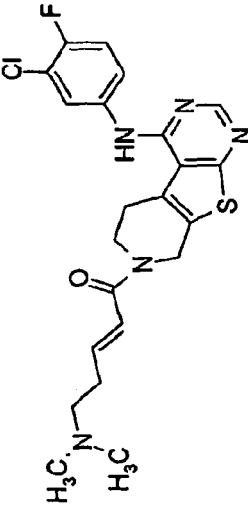
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
145		2,44	488,1	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[2-(morfolin-4-ilmetil)acriloil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
146		3,08	594,2	N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-7-[2-(morfolin-4-ilmetil)acriloil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
147		2,52	474,1	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-{2-[(dietilamino)metil]acriloil}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

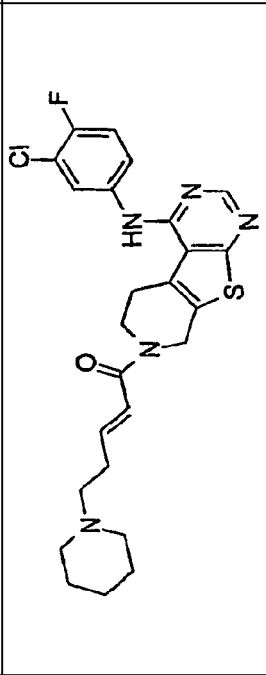
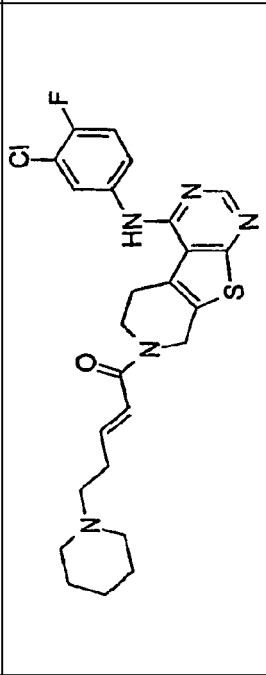
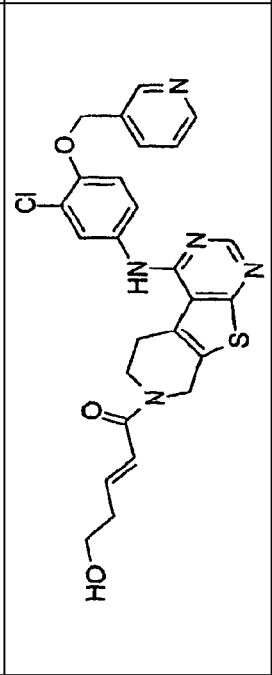
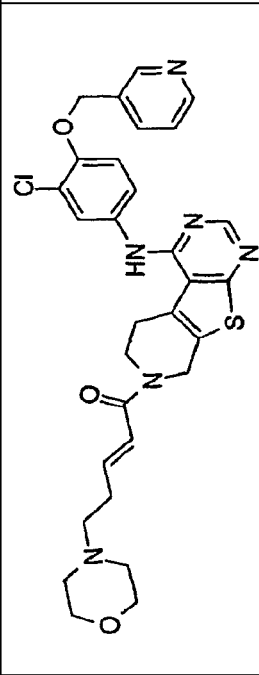
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
148		2,87	446,2	7-{2-[(dietilamino)metil]acrilolil}-N-(3-etinilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
149		3,11	580,3	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-{2-[(dietilamino)metil]acrilolil}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
150		2,26	549,1	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-5-(dimetilamino)pent-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

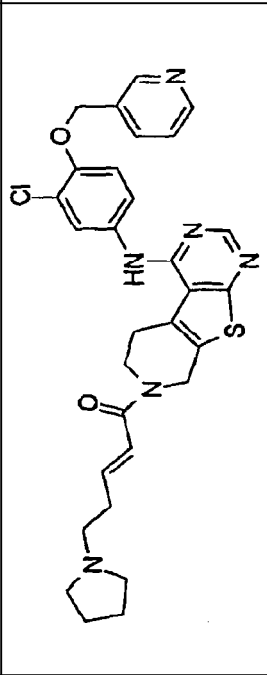
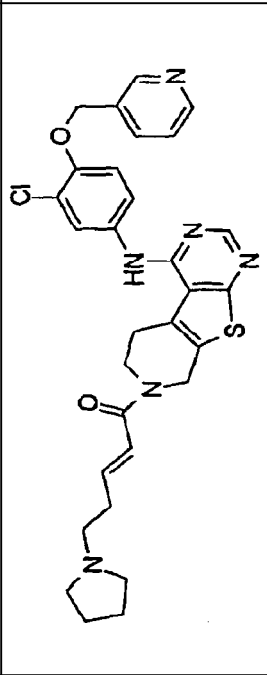
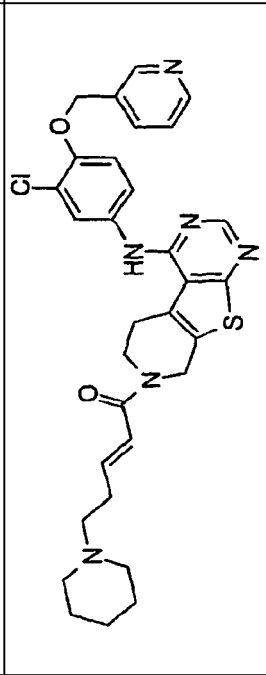
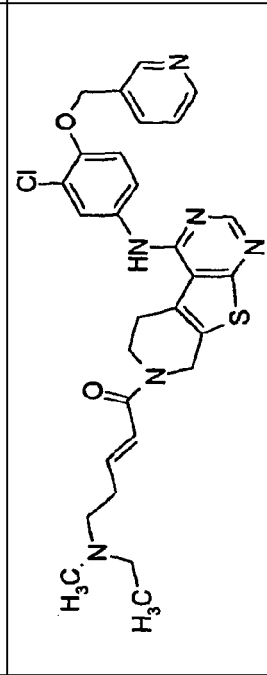
(continuación)

Ejemplo	Estructura Química	TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
151		2,95	433,1	(3E)-5-{4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il}-5-oxopent-3-en-1-ol
152		2,93	486,2	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-5-pirrolidin-1-ilpent-2-en-1-yl]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
153		2,46	460	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-5-(dimetilamino)pent-2-en-1-yl]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

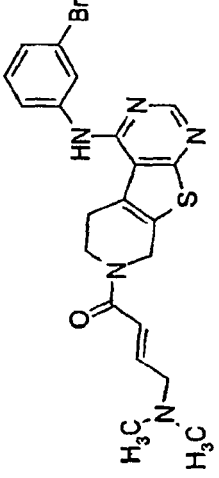
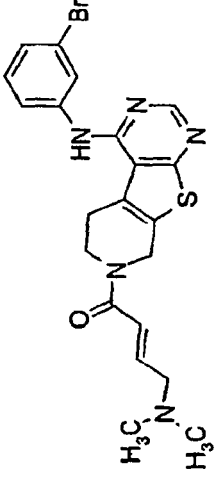
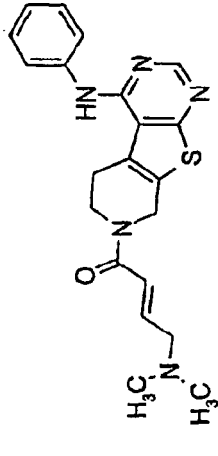
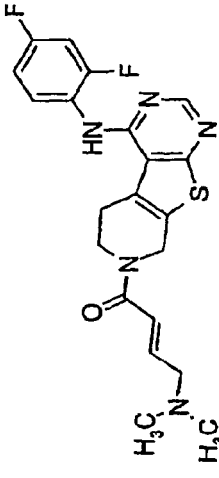
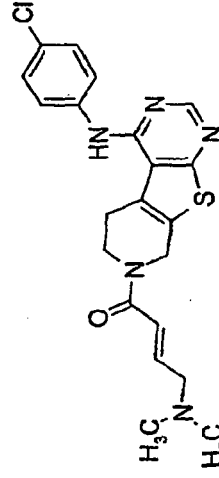
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
154		2,56	500,1	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-5-piperidin-1-ilpent-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
155		2,54	522	(3E)-5-[4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il]-5-oxopent-3-en-1-ol
156		2,17	591,4	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-5-morfolin-4-ilpent-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

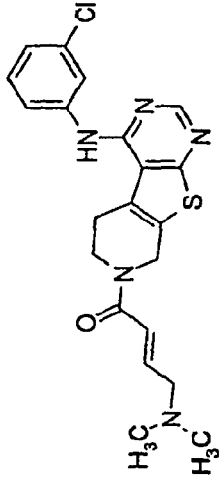
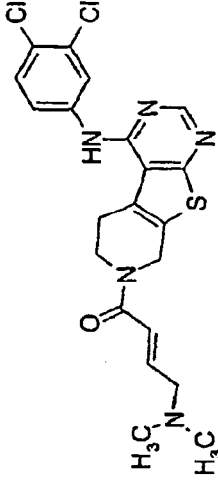
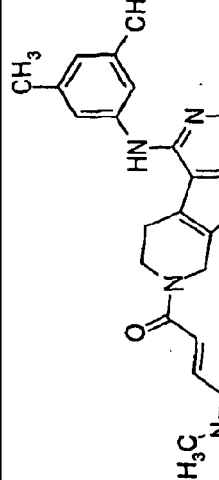

(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
157		2,31	575,1	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-5-pirrolidin-1-ilpent-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
158		2,33	589,1	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-5-piperidin-1-ilpent-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
159		2,29	563,1	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-5-[etil(metil)amino]pent-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

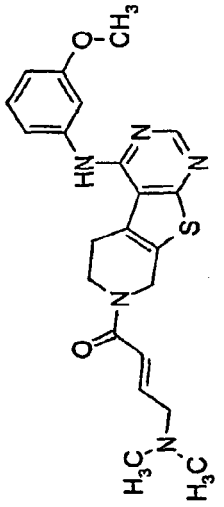
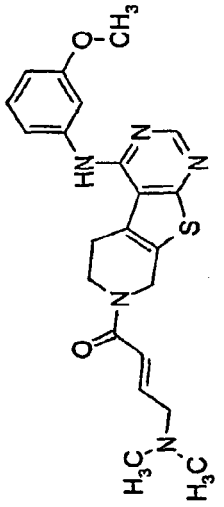
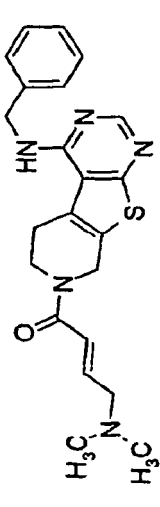
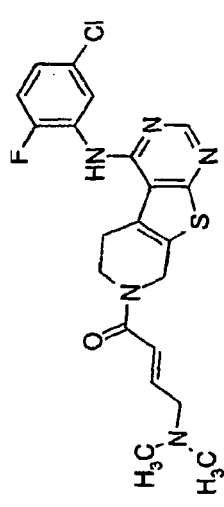
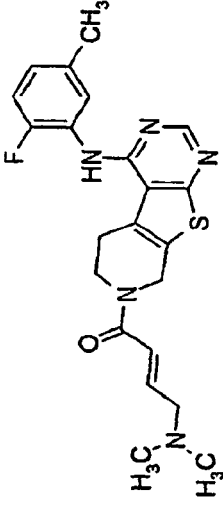
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
160		2,49	472	N-(3-bromofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
161		2,06	394,3	7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enil]-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
162		2,29	430,1	N-(2,4-difluorofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
163		2,52	428,1	N-(4-clorofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

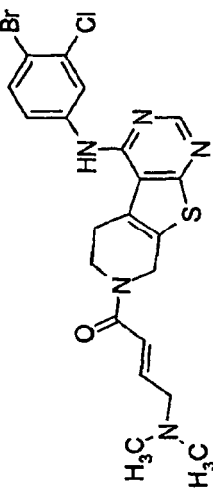
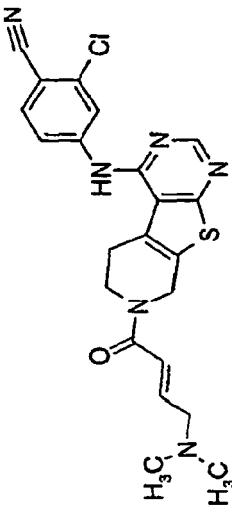
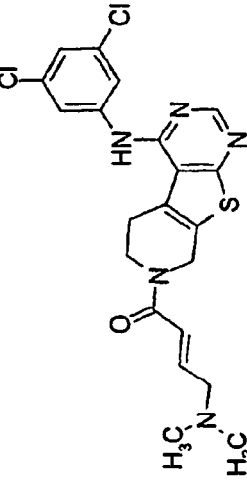
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
164		2,83	428, 1	N-(3-clorofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
165		2,6	462,3	N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
166		2,23	426,3	7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-N-(5-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
167		2,38	422,4	7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-N-(3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

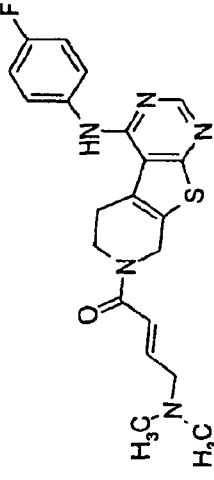
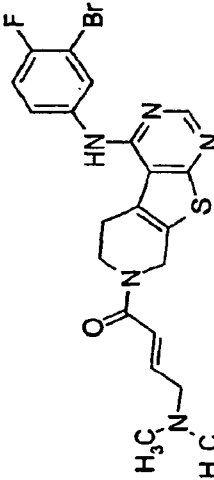
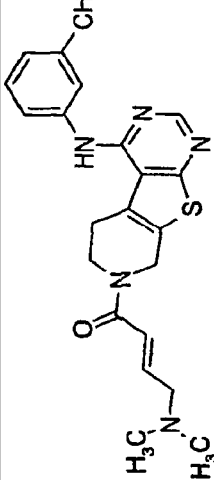
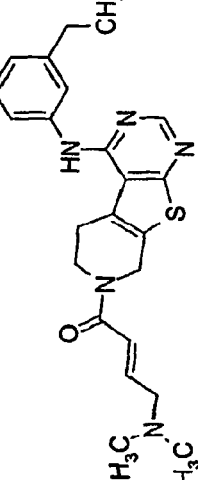
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
168		2,28	438,3	7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-N-(3-etocefenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
169		2,1	408,3	N-bencil-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
170		2,39	446,2	N-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
171		2,27	426,3	7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-N-(2-fluoro-4-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
172		2,68	507,9	N-(4-bromo-3-clorofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
173		2,49	453,1	2-cloro-4-({7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)benzonitrilo
174		2,69	462	N-(3,5-diclorofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

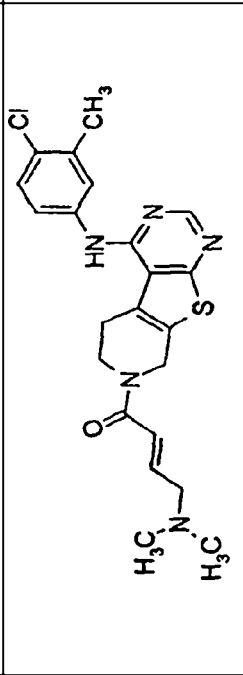
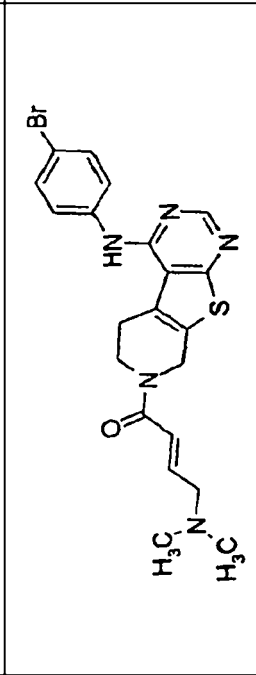
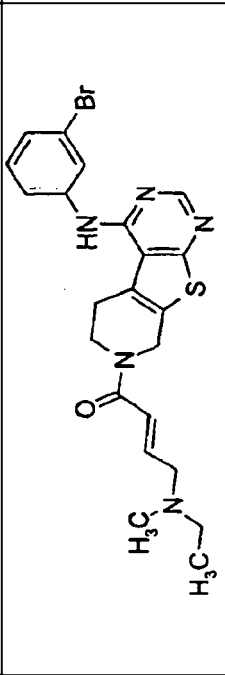

(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
175		2,09	412,3	7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-N-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
176		2,4	492,2	N-(3-bromo-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
177		2,55	408,2	7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-N-(3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
178		2,7	422,2	7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-N-(3-etilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

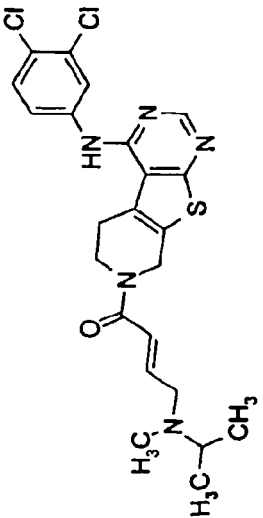
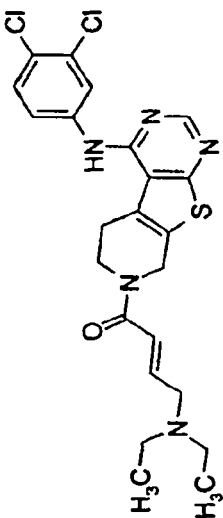
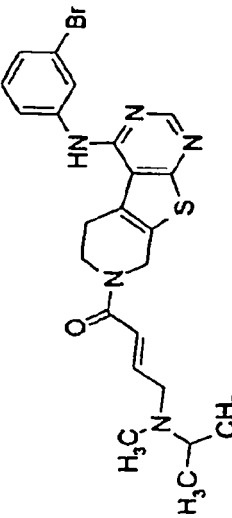
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
179		2,42	424,2	7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-N-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
180		2,82	446,1	N-(4-cloro-3-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
181		2,93	446,1	N-(3-cloro-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
182		2,45	426,2	7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

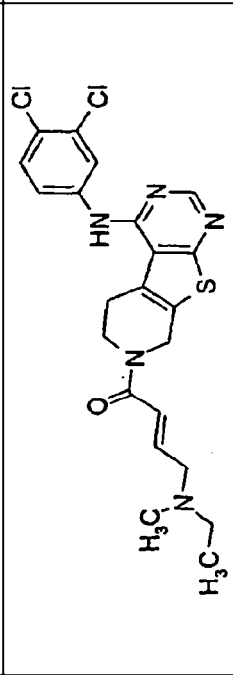
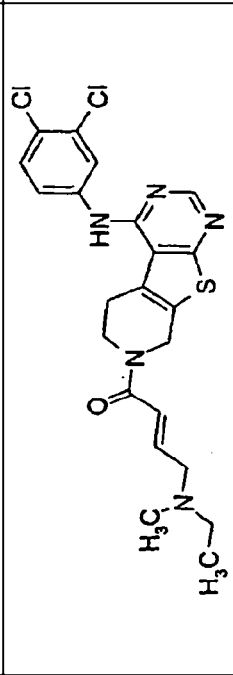
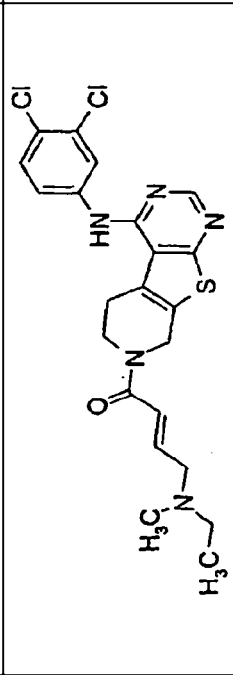
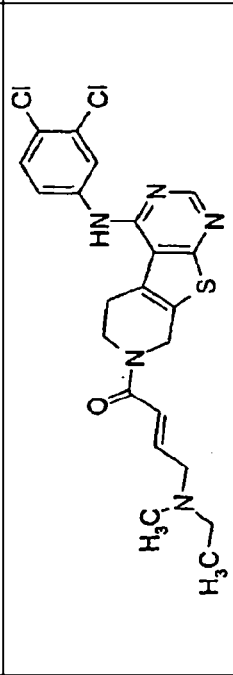
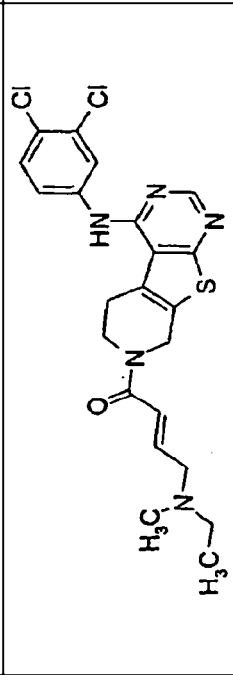
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
183		2,8	442,2	N-(4-cloro-3-metilfenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
184		2,82	474,1	N-(4-bromofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
185		2,81	434,2	N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
186		2,52	486,2	N-(3-bromofenil)-7-[(2E)-4-[etil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

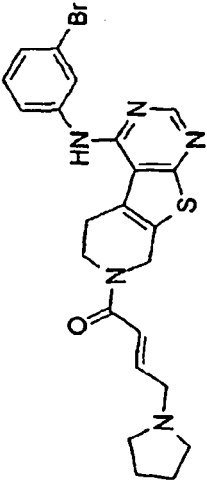
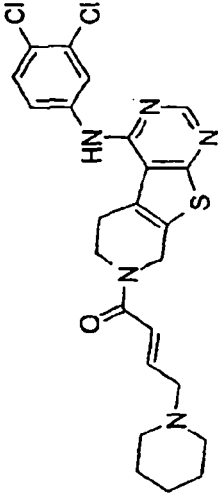
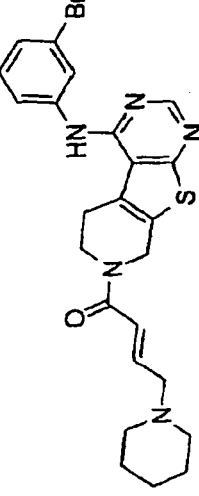
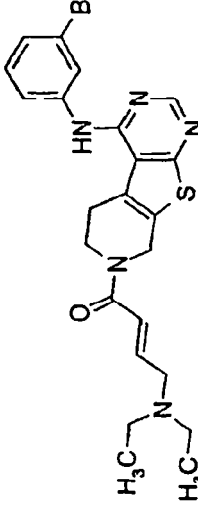
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
187		2,72	490,3	N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
188		2,77	490,3	N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
189		2,61	500,3	N-(3-bromofenil)-7-[(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

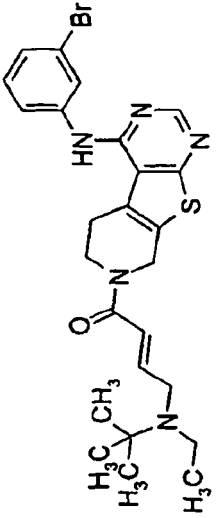
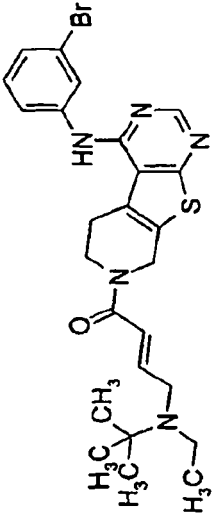
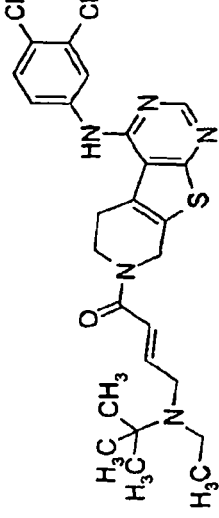
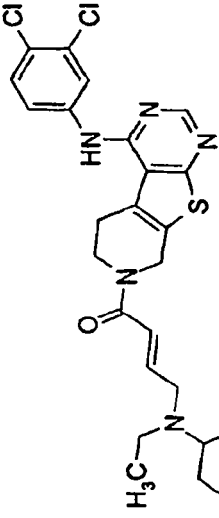
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
190		2,65	476,1	N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2E)-4-[etil(metil)amino]but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
191		2,7	504,3	N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2E)-4-morfolin-4-ilbut-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
192		2,73	488,3	N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2E)-4-pirrolidin-1-ilbut-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
193		2,56	514,3	N-(3-bromofenil)-7-[(2E)-4-morfolin-4-ilbut-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

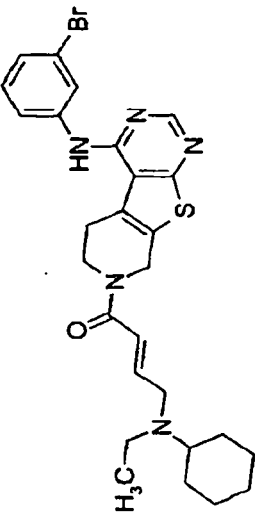
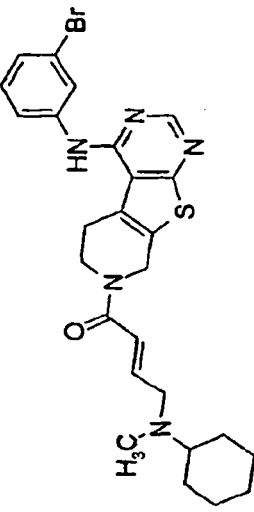
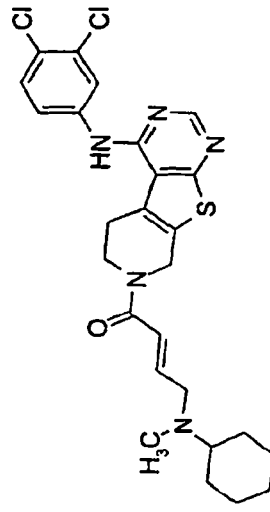
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
194		2,85	498,2	N-(3-bromofenil)-7-[(2E)-4-pirrolidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
195		3,05	502,2	N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2E)-4-piperidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
196		2,92	512,2	N-(3-bromofenil)-7-[(2E)-4-piperidin-1-ilbut-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
197		2,51	500,1	N-(3-bromofenil)-7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

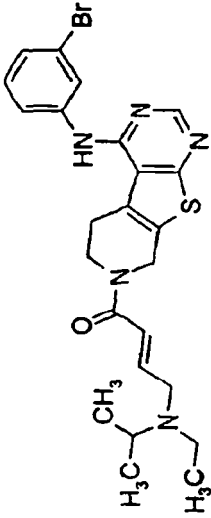
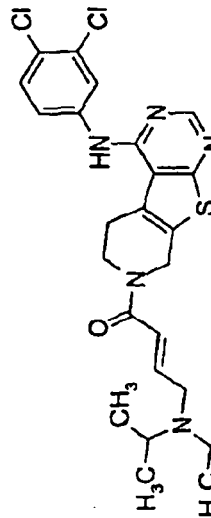
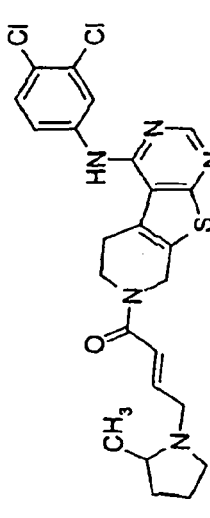
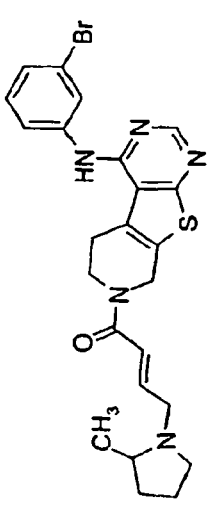
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
198		2,55	513,9	N-(3-bromofenil)-7-{{(2E)-4-[<i>tert</i> -butil(metil)amino]but-2-enoil}}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
199		2,69	503,9	7-{{(2E)-4-[<i>tert</i> -butil(metil)amino]but-2-enoil}}-N-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
200		2,84	544,1	7-{{(2E)-4-[ciclohexil(etil)amino]but-2-enoil}}-N-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

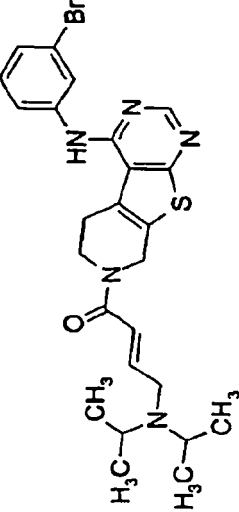
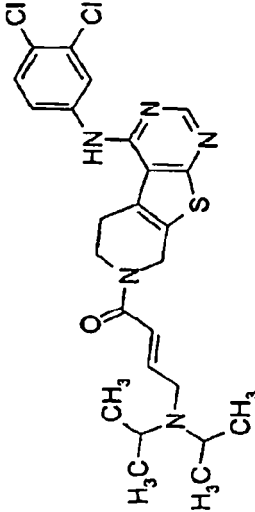
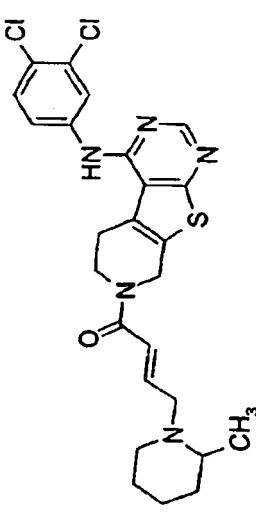
(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
201		3,08	554,2	N-(3-bromofenil)-7-{{(2E)-4-[ciclohexil(etil)amino]but-2-enoil}}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
202		2,59	540,3	N-(3-bromofenil)-7-{{(2E)-4-[ciclohexil(metil)amino]but-2-enoil}}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
203		2,73	530,3	7-{{(2E)-4-[ciclohexil(metil)amino]but-2-enoil}}-N-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
204		2,53	514,3	N-(3-bromofenil)-7-[(2E)-4-[etil(isopropil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
205		2,67	504,3	N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2E)-4-[etil(isopropil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
206		2,65	502,3	N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2E)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
207		2,5	512,3	N-(3-bromofenil)-7-[(2E)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

(continuación)

Ejemplo		TR de CLEM (Min)	CLEM de Ion [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
208		2,56	528,3	N-(3-bromofenil)-7-[(2E)-4-(diisopropilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
209		2,72	518,3	N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2E)-4-(diisopropilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
210		2,69	516,4	N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2E)-4-(2-metilpiperidin-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

B. Actividad fisiológica

La utilidad de los compuestos de la presente invención se puede ilustrar, por ejemplo, por su actividad *in vitro* en el ensayo de proliferación de células tumorales *in vitro* descrito más adelante. La conexión entre la actividad en los ensayos de proliferación de células tumorales *in vitro* y la actividad antitumoral en el entorno clínico se ha establecido muy bien en la técnica. Por ejemplo, la utilidad terapéutica de taxol (Silvestrini y col. *Stem Cells* 1993, 11(6), 528-35), taxotere (Bissery y col. *Anti Cancer Drugs* 1995, 6(3), 339) e inhibidores de topoisomerasa (Edelman y col. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1996, 37(5), 385-93) se demostró con el uso de ensayos de proliferación tumoral *in vitro*.

Muchos de los compuestos y composiciones descritos en el presente documento, muestran actividad antiproliferativa con $CI_{50} \leq 50 \mu M$ en cualquiera de las líneas celulares especificadas a continuación y, por tanto, son útiles para prevenir o tratar los trastornos asociados con hiperproliferación. El siguiente ensayo es uno de los procedimientos mediante los cuales se puede determinar la actividad de compuesto con relación al tratamiento de los trastornos identificados en el presente documento.

El ensayo de proliferación de células tumorales usado para ensayar los compuestos de la presente invención implica una lectura denominada Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente Cell Titer-Glow® desarrollado por Promega® (Cunningham, BA "A Growing Issue: Cell Proliferation Assays, Modern kits ease quantification of cell growth" *The Scientist* 2001, 15(13), 26, y Crouch, SP y col., "The use of ATP bioluminescence as a measure of cell proliferation and cytotoxicity" *Journal of Immunological Methods* 1993, 160, 81-88) que mide la inhibición de la proliferación celular. La generación de una señal luminiscente corresponde a la cantidad de ATP presente, que es directamente proporcional al número de células metabólicamente activas (proliferantes).

Ensayo de proliferación de células tumorales in vitro en líneas de células A431 y BT474

Se sembraron en placas células A431 [carcinoma epidermoide humano, ATCC N° HTB-20, que sobreexpresan HER1 (EGFR, ErbB1)] y N87 [carcinoma gástrico humano, ATCC N° CRL-1555, que sobreexpresan HER2 (ErbB2) y HER1 (EGFR, ErbB1)] a una densidad de $2,5 \times 10^3$ células/pocillo en placas de cultivo de tejido de fondo transparente negras de 96 pocillos en medio RPMI con Suero Fetal Bovino al 10% y se incubaron a 37°C. Veinticuatro horas más tarde, se añadieron compuestos de ensayo a un intervalo de concentración desde tan alto como 100 μM hasta tan bajo como 64 pM dependiendo de las actividades de los compuestos ensayados en diluciones en serie a una concentración de DMSO final del 0,1%. Las células se incubaron durante 72 horas a 37°C en medio de cultivo completo después de la adición del compuesto de ensayo. Después de 72 horas de exposición al fármaco, las placas se equilibraron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. Después, usando un kit de ensayo Promega Cell Titer Glo Luminescent®, se añadió tampón de lisis que contenía 100 microlitros de la enzima luciferasa y su sustrato, mezcla de luciferina, a cada pocillo. Las placas se mezclaron durante 2 min en un agitador orbital para asegurar la lisis celular y se incubaron durante 10 min a temperatura ambiente para estabilizar la señal de luminiscencia. Las muestras se leyeron en VICTOR 2 usando un protocolo de Luminiscencia y se analizaron con software Analyze5 para generar valores de CI_{50} . Los compuestos representativos de la presente invención mostraron inhibición de proliferación de células tumorales en el presente ensayo.

Actividades en líneas de células A431: los Ejemplos, 1-7, 9-22, 26, 59, 92, 105-108, 110, 114, 115, 118, 123, 124, 126, 150, 157-158, 160, 194-199, 205 y 206 tienen CI_{50} por debajo de 200 nM; los Ejemplos 8, 24, 25, 36, 40, 41, 46, 47, 49, 51, 54, 56, 60-69, 85, 87, 93-95, 97-104, 109, 111-113, 116, 117, 119-122, 125 y 125-129, 132-135, 138-143, 147, 149, 159, 161-165, 170, 172, 176, 180, 182-192, 200-204 y 207-209 tienen CI_{50} en el intervalo de 200-1000 nM; 23, 27-39, 42-45, 48, 50, 52, 53, 57, 58, 70, 72-84, 86, 88, 89, 90, 91, 96, 136, 137, 144-146, 148, 151-155, 166-169, 171, 173-175, 177-179, 181 y 193 tienen CI_{50} en el intervalo de 1 μM -10 μM .

Actividades en líneas de células N87: los Ejemplos 1-22, 24-28, 32, 33, 36, 37, 39-51, 53-70, 72-129, 131-144, 146-150, 152-165 y 167-210 tienen CI_{50} por debajo de 200 nM; los Ejemplos 23, 29, 30, 31, 35, 38, 52, 145, 151 y 166 tienen CI_{50} en el intervalo de 200-5000 nM.

Ensayo de proliferación de células tumorales in vitro en células H1975

Se sembraron células H1975 [carcinoma de pulmón de células no pequeñas humano, ATCC N° CRL-5908, que expresan HER1 mutante [(EGFR, ErbB1) (L858R,T790M)] a una densidad de 3×10^3 células/pocillo en placas de cultivo de tejido de fondo transparente negras de 96 pocillos en medio RPMI con Suero Fetal Bovino al 10% y se incubaron a 37°C. Veinticuatro horas más tarde, los compuestos de ensayo se añaden a un intervalo de concentración final desde tan elevado como 10 μM hasta tan bajo como 64 pM dependiendo de las actividades de los compuestos ensayados en diluciones en serie a una concentración de DMSO final del 0,1%. Las células se incubaron durante 72 horas a 37°C en medio de cultivo completo después de la adición del compuesto de ensayo. Después de 72 horas de exposición al fármaco, las placas se equilibraron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. Después, usando un kit de ensayo Promega Cell Titer Glo Luminescent®, se añadió a cada pocillo tampón de lisis que contenía 100 microlitros de la enzima luciferasa y su sustrato, mezcla de luciferina. Las placas se mezclaron durante 2 min en un agitador orbital para asegurar la lisis celular y se incubaron durante 10 min a temperatura ambiente para estabilizar la señal

ES 2 357 654 T3

de luminiscencia. Las muestras se leyeron en VICTOR 2 usando un protocolo de Luminiscencia y se analizaron con software Analyze5 para generar valores de CI_{50} . Los compuestos representativos de la presente invención mostraron inhibición de proliferación de células tumorales en el presente ensayo.

5 Actividades en líneas de células H 1975: Los Ejemplos 21, 24, 26, 28, 36, 59, 65, 70, 92, 93, 98, 107, 110, 1114, 115, 117, 118, 122-124, 126, 129, 135, 150, 160, 165, 183, 187, 194, 195, 199, 205 y 206 tienen CI_{50} por debajo de 200 nM; los Ejemplos 1, 3, 4, 7, 12, 16, 17, 20, 22, 25, 27, 40, 45-47, 49, 50, 54-57, 60-64, 66-69, 72, 75, 77, 79, 81-83, 85-91, 94-97, 99-101, 104-106, 108, 109, 111-113, 116, 119, 121, 125, 127, 128, 132-134, 139-143, 149, 157-159, 161, 163, 164, 172, 176, 186, 188-190, 192, 196-198, 200-202, 204, 207, 208 y 209 tienen CI_{50} en el intervalo de 200-1000 nM; los Ejemplos 2, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 13-15, 19, 23, 29, 30-35, 37-39, 41-44, 48, 51-53, 58, 73, 74, 76, 78, 80, 84, 102, 103, 136-136, 144-148, 151-156, 162, 166-171, 173-175, 177-182, 184, 185, 191, 193 y 203 tienen CI_{50} en el intervalo de 1 μ M-10 μ M.

15

20

25

30

35

40

45

50

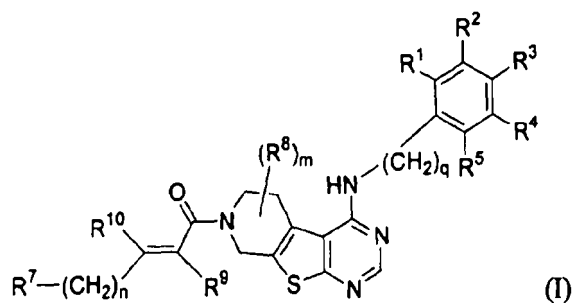
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1, 2 ó 3;

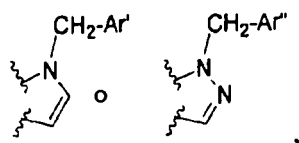
q es 0 ó 1;

R¹ representa H, alquilo (C₁-C₄) o halo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, halo, alquilo (C₁-C₄), -Oalquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄) y alquino (C₂-C₄);

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, -CN, alquilo (C₁-C₄), etinilo, propargilo y *-O(CH₂)_p Ar, en el que p es 0, 1 ó 2 y Ar representa fenilo, piridilo, tiazolilo, tiofenilo o pirazinilo y en el que Ar porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y halo; o

R² y R³ pueden estar unidos, y tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo condensado saturado o insaturado de cinco o seis miembros o forman un heterociclo condensado en el que los grupo R² y R³ combinados se representan por la Fórmula



en la que cada Ar' y Ar'' representa fenilo, piridilo, tiazolilo, tienilo o pirazinilo y en la que cada Ar' y Ar'' tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y halo;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, alquilo (C₁-C₄), -Oalquilo (C₁-C₄), halo, alqueno (C₂-C₄) y alquino (C₂-C₄);

R⁵ representa H o halo;

cuando n es 0, R⁷ es H;

cuando n es 1, 2 ó 3, R⁷ representa:

H;

hidroxilo;

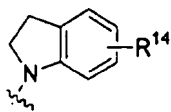
-NR¹²R¹³ en el que

R¹² representa H o alquilo (C₁-C₆) que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos hidroxilo o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino; y

ES 2 357 654 T3

R¹³ representa H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆), portando opcionalmente dichos grupos alquilo y cicloalquilo 1 ó 2 grupos hidroxilo o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino;

5

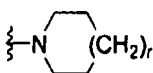


,

10

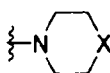
en la que R¹⁴ es hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino, portando opcionalmente a su vez cada sustituyente alquilo un sustituyente hidroxilo;

15



que porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino, portando opcionalmente a su vez cada sustituyente alquilo un sustituyente hidroxilo; y en el que r es 0, 1 ó 2;

20



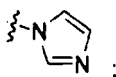
25

que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes alquilo (C₁-C₄), portando opcionalmente a su vez cada sustituyente alquilo un sustituyente hidroxilo; y en el que

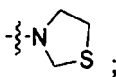
X representa O, S(O)_s o NR¹⁵, en el que s es 0, 1 ó 2; y

R¹⁵ representa alquilo (C₁-C₄);

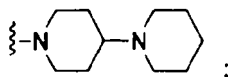
30



35



40

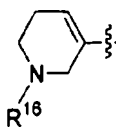


45

o

cuando n = 2, R⁷ y R⁹ pueden estar unidos, y tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos y los átomos de carbono implicados, forman un anillo de estructura

50

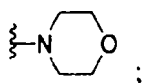


55

en la que R¹⁶ representa alquilo (C₁-C₄); R⁸ representa halo, hidroxilo o alquilo (C₁-C₄); R⁹ representa H o -CH₂-Y,

en el que Y es mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino, o

60



65

R¹⁰ representa H;

o R⁹ y R¹⁰ pueden tomarse juntos para formar un enlace, dando como resultado una unión acetilénica;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 357 654 T3

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es 0 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que n es 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que q es 0, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

R¹ es hidrógeno o flúor;

10

R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, halo, alquilo (C₁-C₄) y alquinilo (C₂-C₄);

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo y *-O(CH₂)_pAr, en el que Ar es fenilo, piridilo o pirazinilo, y en el que Ar puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halógenos, y en el que p es 0 ó 1;

15

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN y halo;

R⁵ es hidrógeno; R⁷ es -NR¹²R¹³ en el que

20

R¹² representa H o alquilo (C₁-C₆); y

R¹³ representa H o alquilo (C₁-C₆);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

R¹ es H;

30

R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo y etinilo;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, -CN, metilo y *-O(CH₂)_pAr, en el que Ar es fenilo, piridilo o pirazinilo, y en el que Ar como alternativa puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 halógenos, y en el que p es 0 ó 1;

35

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo y alquilo (C₁-C₄);

R⁵ es hidrógeno; y

40

R⁷ es un grupo mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que

R² es etinilo;

50

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo y *-O(CH₂)_pAr, en el que Ar es fenilo, piridilo o pirazinilo, y en el que Ar, como alternativa, puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 halógenos, y en el que p es 0 ó 1; y

R⁴ es hidrógeno;

55

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

60

R² es halo; y

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo y *-O(CH₂)_pAr, en el que Ar es fenilo, piridilo o pirazinilo, y en el que Ar, como alternativa, puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 halógenos, y en el que p es 0 ó 1;

65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 357 654 T3

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R³ es halo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

5 N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

10 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

15 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

7-[(2E)-4-(dietilamino)but-2-enoil]-N-(3-etinilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

20 7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-N-(3-etinilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

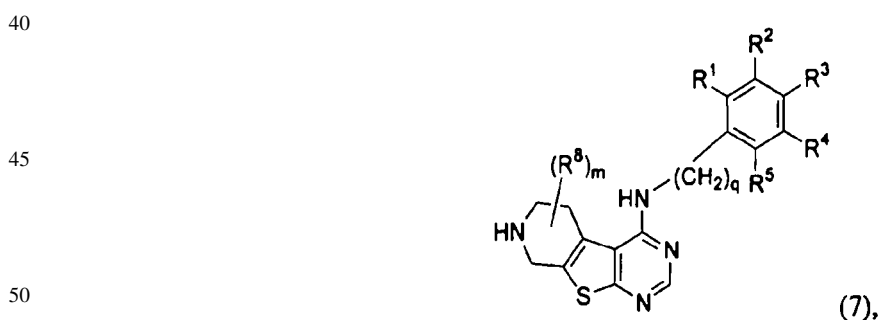
25 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-[etil(isopropil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;

30 N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina; y

N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina.

35 11. Un procedimiento para preparar un compuesto como se ha descrito en la reivindicación 1, que comprende

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (7)



55 en la que R¹ a R⁵, R⁸, m y q tienen los mismos significados que se han indicado en la reivindicación 1,

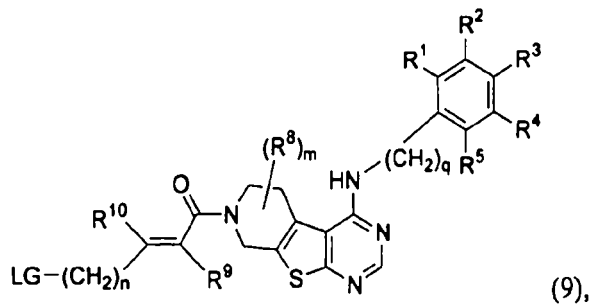
con un compuesto de fórmula (10)



65 en la que R⁷, R⁹ y R¹⁰ y n tienen los significados que se han indicado en la reivindicación 1 y X es hidroxilo, cloro o bromo, o

ES 2 357 654 T3

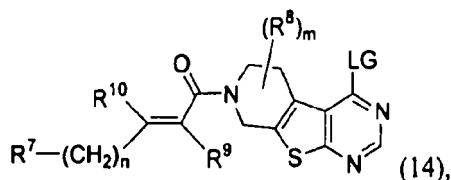
(ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (9)



en la que R¹ a R⁵, R⁸ a R¹⁰, m, n y q tienen los mismos significados que se han indicado en la reivindicación 1, y

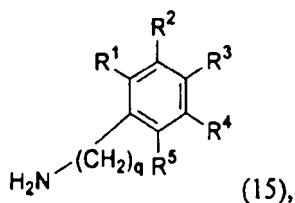
LG es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula R⁷-H, en la que R⁷ tiene el mismo significado que se ha indicado en la reivindicación 1; o

(iii) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (14):



en la que R⁷-R¹⁰, m y n tienen los mismos significados que se han indicado en la reivindicación 1, y LG es un grupo saliente,

con un compuesto de la fórmula (15):



en la que R¹ a R⁵, n y q tienen los mismos significados que se han indicado en la reivindicación 1, y LG es un grupo saliente,

en las condiciones en las que se prepara un compuesto como se ha descrito en la fórmula 1.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en una forma adecuada para su administración por vía intravenosa.

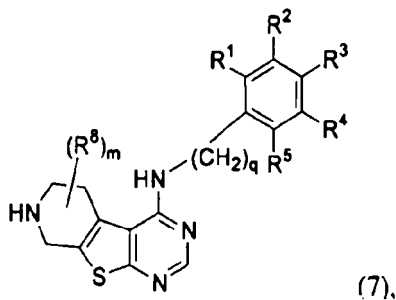
14. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que comprende combinar al menos un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y llevar la combinación resultante a una forma de administración adecuada.

15. Uso de un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1 para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo celular.

16. El uso de la reivindicación 15, en el que el trastorno proliferativo celular es cáncer.

ES 2 357 654 T3

17. Un compuesto de fórmula (7)



15 en la que

m es 0, 1 ó 2;

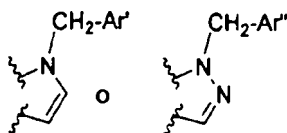
20 q es 0 ó 1;

R¹ representa H, alquilo (C₁-C₄) o halo;

25 R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, halo, alquilo (C₁-C₄), -Oalquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄) y alquino (C₂-C₄);

30 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, -CN, alquilo (C₁-C₄), etinilo, propargilo y *-O(CH₂)_p Ar, en el que p es 0, 1 ó 2, y Ar representa fenilo, piridilo, tiazolilo, tiofenilo o pirazinilo, y en el que Ar tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y halo; o

35 R² y R³ pueden estar unidos, y tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo condensado saturado o insaturado de cinco o seis miembros, o forman un heterociclo condensado en el que los grupos R² y R³ se representan por la Fórmula



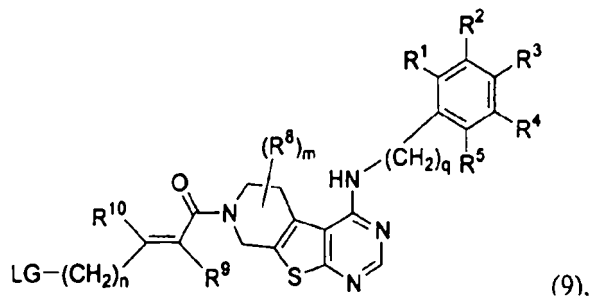
45 en la que cada Ar' y Ar'' representa fenilo, piridilo, tiazolilo, tienilo o pirazinilo y en la que cada Ar' y Ar'' porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y halo;

45 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, alquilo (C₁-C₄), -Oalquilo (C₁-C₄), halo, alqueno (C₂-C₄) y alquino (C₂-C₄);

R⁵ representa H o halo; y

50 R⁸ representa halo, hidroxilo o alquilo (C₁-C₄).

18. Un compuesto de fórmula (9)



ES 2 357 654 T3

en la que

m es 0, 1 ó 2;

5 n es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0 ó 1;

R¹ representa H, alquilo (C₁-C₄) o halo;

10

R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, halo, alquilo (C₁-C₄), -Oalquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄) y alquino (C₂-C₄);

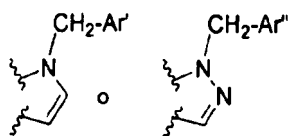
15

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, -CN, alquilo (C₁-C₄), etinilo, propargilo y *-O(CH₂)_p, Ar, en el que p es 0, 1 ó 2, y Ar representa fenilo, piridilo, tiazolilo, tiofenilo o pirazinilo, y en el que Ar tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y halo; o

20

R² y R³ pueden estar unidos, y tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo condensado saturado o insaturado de cinco o seis miembros, o forman un heterociclo condensado en el que los grupos R² y R³ combinados se representan por la fórmula

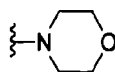
25



30

en la que cada Ar' y Ar'' representa fenilo, piridilo, tiazolilo, tienilo o pirazinilo y en la que cada Ar' y Ar'' tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y halo; R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, alquilo (C₁-C₄), -Oalquilo (C₁-C₄), halo, alqueno (C₂-C₄) y alquino (C₂-C₄); R⁵ representa H o halo; R⁸ representa halo, hidroxilo o alquilo (C₁-C₄); R⁹ representa H o -CH₂-Y, en el que Y es mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino, o

35



40

R¹⁰ representa H;

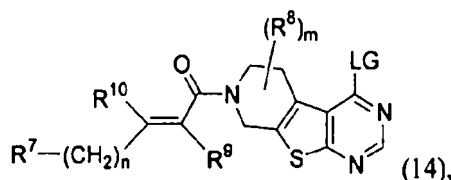
o R⁹ y R¹⁰ pueden tomarse juntos para formar un enlace, dando como resultado una unión acetilénica;

45

y LG es un grupo saliente.

19. Un compuesto de fórmula (14):

50



55

en la que

60

m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1, 2 ó 3; q es 0 ó 1;

cuando n es 0, R⁷ es H;

65

cuando n es 1, 2 ó 3, R⁷ representa:

H;

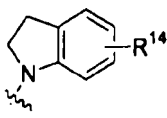
ES 2 357 654 T3

hidroxilo;

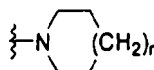
-NR¹²R¹³ en el que

5 R¹² representa H o alquilo (C₁-C₆) que porta opcionalmente 1 ó 2 grupos hidroxilo o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino; y

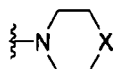
10 R¹³ representa H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₁-C₆), portando opcionalmente dichos grupos alquilo y cicloalquilo 1 ó 2 grupos hidroxilo o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino;



20 en el que R¹⁴ es hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino, portando opcionalmente a su vez cada sustituyente alquilo un sustituyente hidroxilo;



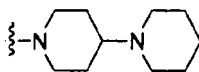
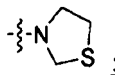
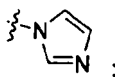
que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino, portando opcionalmente a su vez cada sustituyente alquilo un sustituyente hidroxilo; y en el que r es 0, 1 ó 2;



35 que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes alquilo (C₁-C₄), portando opcionalmente a su vez cada sustituyente alquilo un sustituyente hidroxilo; y en el que

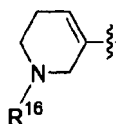
X representa O, S(O)_s, o NR¹⁵, en el que s es 0, 1 ó 2; y

40 R¹⁵ representa alquilo (C₁-C₄);



o

60 cuando n = 2, R⁷ y R⁹ pueden estar unidos, y tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos y los átomos de carbono implicados, forman un anillo de estructura

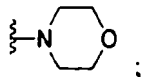


ES 2 357 654 T3

en la que R¹⁶ representa alquilo (C₁-C₄);

R⁸ representa halo, hidroxilo o alquilo (C₁-C₄);

5 R⁹ representa H o -CH₂-Y, en el que Y es mono- o di-(alquil (C₁-C₄))amino, o



10

R¹⁰ representa H;

o

15

R⁹ y R¹⁰ pueden tomarse juntos para formar un enlace, dando como resultado una unión acetilénica;
y

20

LG es un grupo saliente.

25

30

35

40

45

50

55

60

65