

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 235**

51 Int. Cl.:
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05815411 .3**
96 Fecha de presentación: **14.10.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1802633**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2007**

54 Título: **COMPUESTOS DE BENZOTIENO[2,3-D]PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE LAS ACTIVIDADES DE TIROSINA CINASA DE LOS RECEPTORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR) PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES HIPERPROLIFERATIVAS.**

30 Prioridad:
15.10.2004 US 619066 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.11.2011

73 Titular/es:
**Bayer Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:
**ZHANG, Chengzhi;
SMITH, Roger;
DUQUETTE, Jason;
ZHAO, Qian;
DUMAS, Jacques;
BONDAR, Georgiy;
LI, Yingfu y
FAN, Dongping**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 369 235 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de benztieno[2,3-*d*]pirimidina como inhibidores de las actividades de tirosina cinasa de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.

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

Los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) comprenden una familia que consiste en cuatro receptores de tirosina cinasa conocidos, HER1 (EGFR, ErbB1), HER2 (neu, ErbB2), HER3 (ErbB3) y HER4 (ErbB4). Estos receptores se activan por un número de ligandos, incluyendo EGF, TGF α , epirregulina, anfirregulina y herregulinas (neurregulinas). Los receptores de la familia HER generan cascadas de señalización celular que transducen la estimulación extracelular en acontecimientos intracelulares que controlan diversas funciones celulares, incluyendo proliferación, diferenciación y apoptosis. Estos receptores son elevados en un gran número de tumores sólidos, y este aumento se ha asociado con la alteración del control celular normal resultante en tumores más agresivos y un escaso pronóstico de la enfermedad. Los inhibidores del los receptores del factor de crecimiento epidérmico han dado como resultado la estabilización o regresión del crecimiento del tumor en un amplio espectro de tipos de tumor (Holbro, T., Civenni, G., y Hynes, N. Exp Cell Res. 284: 99-110, 2003). Se cree que los compuestos en la presente invención proporcionan su efecto anti-proliferativo a través de la inhibición de las actividades de tirosina cinasa de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (en particular ErbB1 y ErbB2).

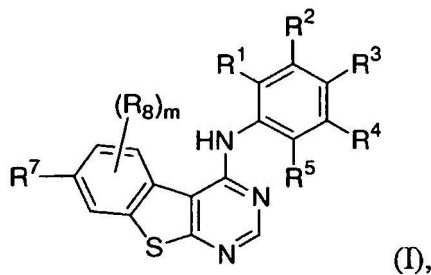
Los documentos US 5.679.683 (Pfizer) y WO 97/13760 (Glaxo Wellcome) describen compuestos tricíclicos capaces de inhibir tirosina cinasas de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

El documento US 2003/229051 desvela benztieno[3,2-*d*]pirimidinas como inhibidores irreversibles de tirosina cinasa para el tratamiento de cáncer.

Los documentos US 6.482.948 (Nippon Soda), US 6.130.223, US 6.495.557, WO 00/78767, WO 01/019369, WO 01/021620, US 2003/153585, US 2003/022906, US 2004/058940, US 2004/077664 y WO 02/072100 (Merck GmbH) desvelan compuestos tricíclicos como inhibidores de PDE.

El documento WO 03/057149 (Bayer) describe heteropirimidinas y hetero-4-pirimidonas para el tratamiento de enfermedades mediadas por PDE7_B.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula



en la que

m es 0, 1 ó 2;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y halo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y halo; y

R³ es *-O(CH₂)_nAr, en la que Ar es fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazinilo, en la que Ar puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, amino, metilo, etilo, propilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi, y en la que n es 0 ó 1, o

R² y R³, junto con los átomos de carbono a los que están fijados, forman un anillo de pirrol o pirazol, pudiendo estar dicho anillo de pirrol o pirazol opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, bencilo, bencilo halogenado, piridilmetilo, piridilmetoxi, y piridilmetoxi halogenado;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, y halo;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y halo;

- R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, y alqueno; o
- R^7 es alcoxi, pudiendo estar dicho alcoxi opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, y alquilpiperazinilo, o
- 5 R^7 es alquilamino, pudiendo estar dicho alquilamino opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilamino, y morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, y alquilpiperazinilo, o
- R^7 es alquilo seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo y *t*-butilo, estando dicho alquilo sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes R^{7-1} seleccionados independientemente,
- 10 en la que R^{7-1} se selecciona entre el grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxycarbonilo, y alcoxycarbonilo, o
- R^{7-1} es alquilamino, pudiendo estar dicho alquilamino opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, o
- 15 R^{7-1} es alcoxi, pudiendo estar dicho alcoxi opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, amino, alcoxycarbonilo, morfolinilo, pirrolilo, y pirrolidinilo, o
- R^{7-1} es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, y tiomorfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxilo, y alcoxycarbonilo, o
- 20 R^{7-1} es un grupo $^*C(O)NR^{7-2}R^{7-3}$, en la que R^{7-2} es morfolinilo, azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo o alquilo, pudiendo estar dicho alquilo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, alquilamino, metilsulfonilo, piperidinilo y morfolinilo, y en la que R^{7-3} es hidrógeno o alquilo,
- 25 o R^{7-1} es un grupo $^*C(O)NR^{7-2}R^{7-3}$, en la que R^{7-2} y R^{7-3} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, y alquilamino, o
- R^7 es alqueno seleccionado entre el grupo que consiste en etenilo, propenilo, o *n*-butenilo, estando sustituido dicho alqueno con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente R^{7-4} , en la que R^{7-4} se selecciona entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, y alquilamino, pudiendo estar sustituido dicho alquilamino con alcoxi, metilsulfonilo, o alquilamino, o
- 30 R^{7-4} es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, alquilo y alquilamino, o
- 35 R^7 es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, y tiomorfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, halo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, amino y alquilamino;
- 40 R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en halo, ciano, amino, metilo, etilo, propilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^4 , y R^5 debe ser distinto de hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presentes también en forma de sus sales, solvatos o solvatos de las sales.
- 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 mezclas respectivas. Dichas mezclas de enantiómeros o diastereómeros pueden separarse en constituyentes estereoisoméricamente unitarios de una manera conocida.
- 50 La invención también se refiere a tautómeros de los compuestos, dependiendo de la estructura de los compuestos.

Definiciones

A menos que se indique otra cosa, se aplican las siguientes definiciones para las expresiones técnicas usadas a lo largo de esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones.

- 5 A lo largo del presente documento, por simplicidad, se da preferencia al uso de las formas singulares sobre las formas plurales, aunque generalmente se entiende que incluyen las formas plurales, si no se indica lo contrario. 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" pretende incluir el tratamiento simultáneo de más de una enfermedad, así como la administración de más de un compuesto de la reivindicación 1.

Un símbolo * cerca de un enlace se refiere al punto de unión en la molécula.

- 10 En general, la nomenclatura sigue un patrón sustitutivo, es decir, en sustituyentes más complejos, la parte que está sustituida en el punto de conexión, aparece la última. Por ejemplo, si se usa la expresión "una molécula está sustituida con hidroxietilamino", entonces dicha molécula está sustituida con un grupo amino, que a su vez está sustituido con un grupo etilo, que a su vez está sustituido con un grupo hidroxilo ($\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ -molécula).

- 15 A menos que se indique otra cosa, están permitidos múltiples sustituyentes diferente en el mismo átomo o en átomos diferentes del resto que está sustituido, siempre y cuando dicho patrón de sustitución sea químicamente significativo. Por ejemplo, cuando se usa la expresión "R es etilo, estando dicho etilo sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes R^x seleccionados independientemente, en la que R^x se selecciona entre el grupo que consiste en fluoro, oxo, e hidroxilo", entonces ambos átomos de carbono del etilo pueden estar sustituidos con cualquier combinación de fluoro, oxo, e hidroxilo, incluyendo por ejemplo, $^*\text{-CH}_2\text{CF}_3$, $^*\text{-C}(\text{O})\text{CH}_3$, $^*\text{-CHFCH}_2\text{OH}$, y $^*\text{-CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

- 20 A menos que se indique como mutuamente exclusivo, en un listado de alternativas a partir del que puede hacerse una selección, el término "o" no excluye mutuamente dichas alternativas, sino que se usa para estructurar el listado. Por ejemplo, cuando se usa la expresión:

"R es etilo, estando dicho etilo sustituido con 2 sustituyentes R^x seleccionados independientemente, en la que R^x se selecciona entre el grupo que consiste en fluoro y cloro, o

- 25 R^x es amino, pudiendo estar dicho amino opcionalmente sustituido con 0 ó 1 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo y etilo, o

R^x es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, imidazolilo, morfolinilo, y piperidinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0 ó 1 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo y etilo",

- 30 entonces los 2 sustituyentes R^x , que tienen que estar presentes en R, pueden ser cualquier combinación de fluoro, cloro, amina opcionalmente sustituida, y heterociclo opcionalmente sustituido. En otras palabras, la conjunción "o" no excluye la selección entre estas alternativas, sino que solo pretende facilitar la comprensión.

Las sales, para los fines de la invención, son preferentemente sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

- 40 Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos (I) 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 naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

- 45 Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos (I) también incluyen sales de bases habituales, tales como, por ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco 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, dihidroabietilamina, arginina, lisina, etilendiamina y metilpiperidina.

Los solvatos, para los fines de la invención, son aquellas formas de los compuestos que se coordinan con las moléculas del disolvente para formar un complejo en el estado sólido o líquido. Los hidratos son una forma específica de solvatos, donde el disolvente es agua.

- 50 Halo representa flúor, cloro, bromo o yodo.

Alquilo representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene generalmente de 1 a 6 o, en otra realización, de 1 a 4, o en otra realización más de 1 a 3 átomos de carbono, representando ilustrativamente metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

Alquenilo representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene uno o más dobles enlaces y de 2 a 6 o, en otra realización, de 2 a 4 o, en otra realización más 2 ó 3 átomos de carbono, representando ilustrativamente etileno o alilo.

- 5 Alcoxi representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, o, en otra realización, de 1 a 4 o, en otra realización más de 1 a 3 átomos de carbono y que está unido mediante un átomo de oxígeno, representando ilustrativamente metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, isohexoxi. Los términos "alcoxi" y "alquiloxi" se usan a menudo de forma sinónima.

Hidroxialquiloxi representa un grupo alcoxi, en el que el resto alquilo está sustituido con un grupo hidroxilo, tal como HO-CH₂CH₂O-^{*}.

- 10 Alquilamino representa un radical amino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente), representando ilustrativamente 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.

Hidroxialquilamino, alcoxialquilamino y metilsulfonilalquilamino representan un radical alquilamino que tiene un sustituyente hidroxilo, alcoxi o metilsulfonilo, respectivamente.

- 15 Alcoxycarbonilo representa un radical carbonilo que está sustituido con un radical alcoxi, representando ilustrativamente metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, *n*-pentoxycarbonilo y *n*-hexoxycarbonilo.

Arilo representa un radical carbocíclico mono- a tricíclico, que es aromático, al menos en un anillo, que tiene generalmente de 6 a 14 átomos de carbono, representando ilustrativamente fenilo, naftilo y fenantrenilo.

- 20 Heteroarilo representa un radical monocíclico que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo y hasta 5 o hasta 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Puede estar fijado mediante un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo. Son ejemplos ilustrativos tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, e indazolilo.

Piridilmetoxi halogenado representa un grupo piridilmetoxi (^{*}-OCH₂-pir), que está halogenado en el anillo de piridilo.

- 25 Alquilsulfonilo representa ^{*}-S(O)₂-alquilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I),

en la que

m es 0;

R¹ es hidrógeno;

- 30 R² es hidrógeno;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en benciloxi, benciloxi halogenado, benciloxi metilado, piridilmetoxi y tiazolilmetoxi; o

- 35 R² y R³, junto con los átomos de carbono a los que están fijados, forman un anillo de pirazol, pudiendo estar dicho anillo de pirazol opcionalmente sustituido con 0 ó 1 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en bencilo y bencilo halogenado;

R⁴ es fluoro, cloro o bromo;

R⁵ es hidrógeno;

- 40 R⁷ es metoxi, etoxi o propoxi, pudiendo estar dicho metoxi, etoxi o propoxi opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, metiletilamino, dietilamino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, y metilpiperazinilo, o

R⁷ es alquilo seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, etilo, *n*-propilo, y *n*-butilo, estando dicho alquilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R⁷⁻¹, en la que R⁷⁻¹ se selecciona entre el grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, metoxi, metoxycarbonilo, y etoxycarbonilo, o

- 45 R⁷⁻¹ es etilamino, metiletilamino, dimetilamino o dietilamino, pudiendo estar dicho etilamino, metiletilamino, dimetilamino o dietilamino opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, metilsulfonilo, y morfolinilo, o

R⁷⁻¹ es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, imidazolilo, morfolinilo, piperidinilo,

- piperazinilo, y tiomorfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, oxo, hidroxilo, amino, metilamino, etilamino, metiletilamino, dimetilamino, dietilamino, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metoxietilo, y etoxietilo, o
- 5 R^{7-1} es un grupo $^{*}-C(O)NR^{7-2}R^{7-3}$, en la que R^{7-2} es morfolinilo, metilo, etilo o propilo, pudiendo estar dicho metilo, etilo o propilo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, hidroxil-alquilo, alquilamino, metilsulfonilo, piperidinilo y morfolinilo, y en la que R^{7-3} es hidrógeno, metilo, etilo o propilo, o
- 10 R^{7-1} es un grupo $^{*}-C(O)NR^{7-2}R^{7-3}$, en la que R^{7-2} y R^{7-3} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metilamino, etilamino, metiletilamino, dimetilamino, y dietilamino, o
- R^7 es alqueno seleccionado entre el grupo que consiste en etenilo, propenilo, o *n*-butenilo, estando sustituido dicho alqueno con 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{7-4} seleccionados independientemente,
- 15 en la que R^{7-4} se selecciona entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, hidroxycarbonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, metilamino, etilamino, metiletilamino, dimetilamino, y dietilamino, pudiendo estar dicho etilamino, metiletilamino, y dietilamino sustituido con metoxi, etoxi, metilsulfonilo, metilamino, etilamino, metiletilamino, dimetilamino, o dietilamino, o
- 20 R^{7-4} es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, alquilo y alquilamino;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que
- m* es 0;
- 25 R^1 es hidrógeno;
- R^2 es hidrógeno;
- R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en benciloxi, 3-fluorobenciloxi, 3-clorobenciloxi, 3-bromobenciloxi, y 3-metilbenciloxi;
- R^4 es cloro;
- 30 R^5 es hidrógeno;
- R^7 es propoxi, pudiendo estar dicho propoxi opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, dimetilamino, o dietilamino o
- R^7 es alquilo seleccionado entre el grupo que consiste en metilo y etilo, estando dicho alquilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7-1} .
- 35 en la que R^{7-1} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, y metoxycarbonilo, o
- R^{7-1} es etilamino, metiletilamino, dimetilamino o dietilamino, pudiendo estar dicho etilamino, metiletilamino o dietilamino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, metilsulfonilo, y *N*-morfolinilo, o
- 40 R^{7-1} es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en *N*-pirrolidinilo, *N*-imidazolilo, *N*-morfolinilo, *N*-piperidinilo, *N*-piperazinilo, y *N*-tiomorfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, oxo, hidroxilo, amino, dimetilamino, hidroximetilo, metoximetilo, y metoxietilo, o
- R^{7-1} es un grupo $^{*}-C(O)NR^{7-2}R^{7-3}$, en la que R^{7-2} es morfolinilo o etilo, pudiendo estar dicho etilo opcionalmente sustituido con 0 ó 1 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, hidroximetiloxi, hidroxietiloxi, dimetilamino, metilsulfonilo, piperidinilo y morfolinilo, y en la que R^{7-3} es hidrógeno o metilo, o
- 45 R^{7-1} es un grupo $^{*}-C(O)NR^{7-2}R^{7-3}$, en la que R^{7-2} y R^{7-3} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0 ó 1 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metilamino, y dimetilamino, o

R^7 es propenilo, estando dicho propenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente R^{7-4} , en la que R^{7-4} se selecciona entre el grupo que consiste en fluoro, cloro, oxo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, metilamino, y etilamino, estando dicho etilamino sustituido con metilsulfonilo, dimetilamino, o dietilamino; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que m es 0;
- R^1 es hidrógeno;
- R^2 es hidrógeno;
- R^3 es 3-fluorobenciloxi;
- 10 R^4 es cloro;
- R^5 es hidrógeno;
- R^7 es propoxi, pudiendo estar dicho propoxi opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 hidroxilo, o R^7 es alquilo seleccionado entre el grupo que consiste en metilo y etilo, estando dicho alquilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7-1} ,
- 15 en la que R^{7-1} se selecciona entre el grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, y metoxicarbonilo, o R^{7-1} es etilamino, metiletilamino, dimetilamino o dietilamino, pudiendo estar dicho etilamino, metiletilamino, dimetilamino o dietilamino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, metilsulfonilo, y *N*-morfolinilo, o
- 20 R^{7-1} es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en *N*-pirrolidinilo, *N*-imidazolilo, *N*-morfolinilo, *N*-piperidinilo, *N*-piperazinilo, y *N*-tiomorfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, oxo, hidroxilo, amino, dimetilamino, hidroximetilo, metoximetilo, y metoxietilo, o
- R^{7-1} es un grupo $^*-C(O)NR^{7-2}R^{7-3}$, en la que R^{7-2} es morfolinilo o etilo, pudiendo estar dicho etilo opcionalmente sustituido con 0 ó 1 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, hidroximetiloxi, hidroxietiloxi, dimetilamino, metilsulfonilo, piperidinilo y morfolinilo, y en la que R^{7-3} es hidrógeno o metilo, o
- 25 R^{7-1} es un grupo $^*-C(O)NR^{7-2}R^{7-3}$, en la que R^{7-2} y R^{7-3} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0 ó 1 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metilamino, y dimetilamino, o
- 30 R^7 es propenilo, estando dicho propenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7-4} seleccionados independientemente, en la que R^{7-4} se selecciona entre el grupo que consiste en fluoro, cloro, oxo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, metilamino, y etilamino, pudiendo estar dicho etilamino sustituido con metilsulfonilo, dimetilamino, o dietilamino; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que
- 35 m es 0;
- R^1 es hidrógeno;
- R^2 es hidrógeno;
- R^3 es 3-fluorobenciloxi;
- R^4 es cloro;
- 40 R^5 es hidrógeno;
- R^7 es propoxi, pudiendo estar dicho propoxi opcionalmente sustituido con 1 ó 2 hidroxilo, o R^7 es etilo, estando dicho etilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7-1} , en la que R^{7-1} es hidroxilo, o R^{7-1} es etilamino o dietilamino, pudiendo estar dicho etilamino o dietilamino opcionalmente sustituido con 1 ó 2

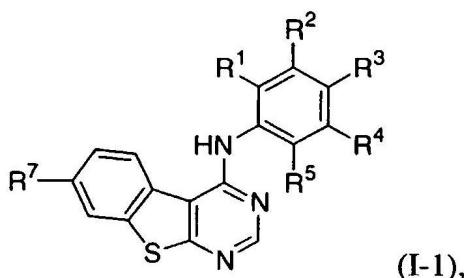
sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, y etoxi, o

R^{7-1} es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en *N*-pirrolidinilo, *N*-morfolinilo, *N*-piperidinilo, y *N*-piperazinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, oxo, hidroxilo, amino, dimetilamino, hidroximetilo, y metoximetilo, o

R^{7-1} es un grupo $^*C(O)NR^{7-2}R^{7-3}$, en la que R^{7-2} es morfolinilo o etilo, pudiendo estar dicho etilo opcionalmente sustituido con 0 ó 1 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, y dimetilamino, y en la que R^{7-3} es hidrógeno o metilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-1),



en la que

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y halo;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y halo;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en benciloxi, benciloxi halogenado, benciloxi alquilado, piridoxi, piridoxi alquilado, piridoxi halogenado, piridilmetoxi, y piridilmetoxi halogenado, o

R^2 y R^3 , junto con los átomos de carbono a los que están fijados, forman un anillo de pirazol, pudiendo estar dicho anillo de pirazol opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, bencilo, bencilo halogenado, piridilmetoxi, y piridilmetoxi halogenado;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, y halo;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y halo;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo o alquénilo, o

R^7 es alquilo seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo y *t*-butilo, estando dicho alquilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{7-1} seleccionados independientemente,

en la que R^{7-1} se selecciona entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, y amino, o

R^{7-1} es alquilamino, pudiendo estar dicho alquilamino opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, o

R^{7-1} es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, y tiomorfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxilo, y alcoxycarbonilo;

con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^4 , y R^5 debe ser distinto de hidrógeno;

o una sal, solvato o solvato de una sal del mismo.

En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en benciloxi, benciloxi halogenado, y benciloxi metilado;

R⁴ es fluoro, cloro o bromo;

R⁵ es hidrógeno;

R⁷ es vinilo o alilo, o

5 R⁷ es alquilo seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, etilo, *n*-propilo, y *n*-butilo, estando dicho alquilo sustituido con 1 sustituyente R⁷⁻¹,

en la que R⁷⁻¹ se selecciona entre el grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, metoxi, metoxycarbonilo, y etoxycarbonilo, o

10 R⁷⁻¹ es etilamino, metiletilamino, dimetilamino o dietilamino, pudiendo estar dicho etilamino, metiletilamino, dimetilamino o dietilamino opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, metilsulfonilo, y morfolinilo, o

R⁷⁻¹ es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, imidazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, y tiomorfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, oxo, hidroxilo, amino, metilamino, etilamino, metiletilamino, dimetilamino, dietilamino, metoximetilo, metoxietilo, y etoxietilo;

15 o una sal, solvato o solvato de una sal del mismo.

En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

20 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en benciloxi, 3-fluorobenciloxi, 3-clorobenciloxi, 3-bromobenciloxi, y 3-metilbenciloxi;

R⁴ es cloro;

R⁵ es hidrógeno;

R⁷ es vinilo, o

25 R⁷ es alquilo seleccionado entre el grupo que consiste en metilo y etilo, estando dicho alquilo sustituido con 1 sustituyente R⁷⁻¹,

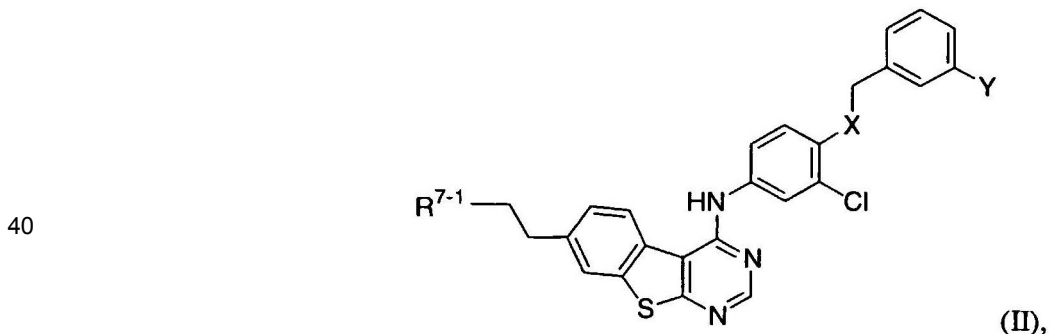
en la que R⁷⁻¹ se selecciona entre el grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, y metoxycarbonilo, o

R⁷⁻¹ es etilamino, metiletilamino o dietilamino, pudiendo estar dicho etilamino, metiletilamino o dietilamino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, metilsulfonilo, y *N*-morfolinilo, o

30 R⁷⁻¹ es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en *N*-pirrolidinilo, *N*-imidazolilo, *N*-morfolinilo, *N*-piperidinilo, *N*-piperazinilo, y *N*-tiomorfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, oxo, hidroxilo, amino, dimetilamino, metoximetilo, y metoxietilo;

o una sal, solvato o solvato de una sal del mismo.

35 En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II),



en la que

X se selecciona entre los grupos que consisten en nitrógeno, oxígeno y azufre;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo y metoxi;

R^{7-1} se selecciona entre el grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, y metoxycarbonilo, o

- 5 R^{7-1} es etilamino, metiletilamino o dietilamino, pudiendo estar dicho etilamino, metiletilamino o dietilamino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, metilsulfonilo, y *N*-morfolinilo, o

- 10 R^{7-1} es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en *N*-pirrolidinilo, *N*-imidazolilo, *N*-morfolinilo, *N*-piperidinilo, *N*-piperazinilo, y *N*-tiomorfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, oxo, hidroxilo, amino, dimetilamino, metoximetilo, y metoxietilo;

o una sal, solvato o solvato de una sal del mismo.

En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), en la que

X es oxígeno;

- 15 Y es fluoro;

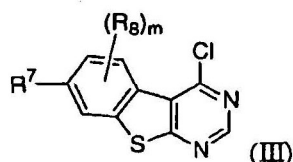
R^{7-1} se selecciona entre el grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, y metoxycarbonilo, o

R^{7-1} es etilamino, metiletilamino o dietilamino, pudiendo estar dicho etilamino, metiletilamino o dietilamino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, metilsulfonilo, y *N*-morfolinilo, o

- 20 R^{7-1} es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en *N*-pirrolidinilo, *N*-imidazolilo, *N*-morfolinilo, *N*-piperidinilo, *N*-piperazinilo, y *N*-tiomorfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, oxo, hidroxilo, amino, dimetilamino, metoximetilo, y metoxietilo;

o una sal, solvato o solvato de una sal del mismo.

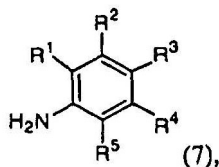
- 25 En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), en el que un compuesto de fórmula (III)



30

en la que R^7 , R^8 y m tienen el significado indicado anteriormente,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (7)

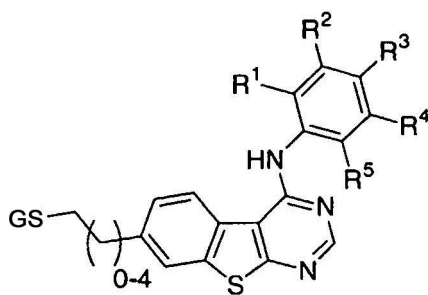


35

en la que R^1 a R^5 tienen el significado indicado anteriormente.

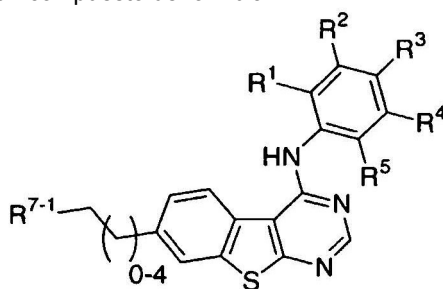
En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I), en el que un compuesto de fórmula (9)

40



(9)

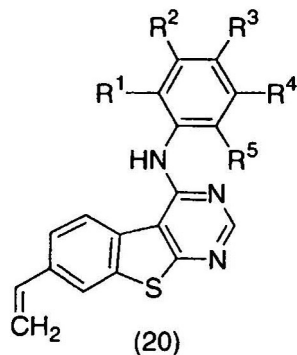
en la que R^1 a R^5 tienen el significado indicado anteriormente y GS representa un grupo saliente tal como bromo o mesilato, se hace reaccionar con un compuesto nucleófilo de fórmula :R^{7-1} , en la que ":" representa un par de electrones libres, tal como imidazol, produciendo un compuesto de fórmula



(9)

en la que R^1 a R^5 y R^{7-1} tienen el significado indicado anteriormente.

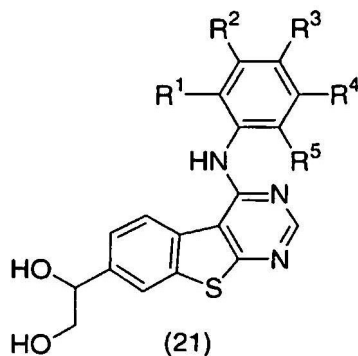
En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I), en el que un compuesto de fórmula (20)



(20)

en la que R^1 a R^5 tienen el significado indicado anteriormente,

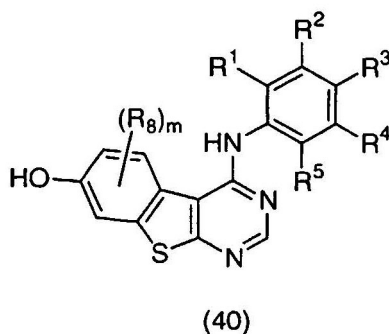
se hace reaccionar con un agente oxidante, tal como tetróxido de osmio, produciendo compuestos de fórmula (21)



(21)

en la que R^1 a R^5 tienen el significado indicado anteriormente.

En otra realización más, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), en la que R^7 es alcoxi, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (40)



10 en la que m y R^1 a R^8 tienen el significado indicado anteriormente, con un electrófilo, tal como un haluro de alquilo sustituido, sulfonato o epóxido.

Aparte de sus propiedades farmacéuticas, los compuestos de fórmula (40) son precursores importantes y valiosos para la síntesis de compuestos de tipo alcoxi de fórmula (I). Por esta razón, en otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (40), es decir, un compuesto de fórmula (I), en la que R^7 es hidroxilo.

15 Los compuestos de fórmula (III), (7), (9), y (20) se conocen o pueden prepararse análogamente a los procedimientos conocidos o como se describe en el presente documento.

Si no se menciona otra cosa, las reacciones normalmente se realizan en disolventes orgánicos inertes que no cambian en las condiciones de reacción. Éstos incluyen éteres, tales como éter dietílico, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, 20 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.

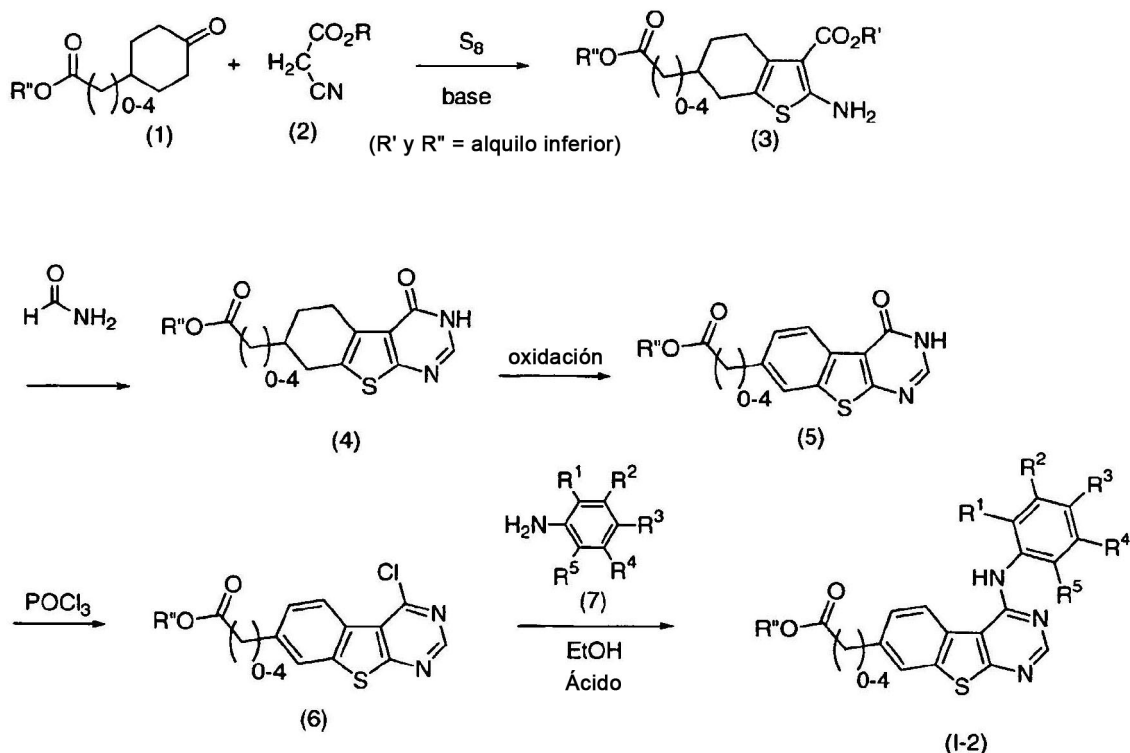
Las reacciones generalmente se realizan en un intervalo de temperatura de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 0 °C a 70 °C. Las reacciones pueden realizarse a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). En 25 general, se realizan a presión atmosférica de aire o gas inerte, típicamente nitrógeno.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede ilustrarse por medio de los siguientes esquemas sintéticos. En estos esquemas, a menos que se designe específicamente de otra manera, R^1 - R^7 son como se han definido para la fórmula (I) anterior, R^1 y R^2 son un alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, GS es un grupo saliente, tal como haluro o sulfonato. Por razones de simplicidad, el sustituyente R^8 no se representa en los esquemas a 30 continuación. Si se desea un sustituyente R^8 , puede introducirse en diversas fases de la síntesis descrita a continuación, por ejemplo, como una etapa muy tardía, por halogenación, hidroxilación, y oxidación, o pronto en la síntesis, por ejemplo, eligiendo los materiales de partida (1) apropiados.

También por razones de simplicidad, el sustituyente R^7 se usa en los esquemas 4-7 para representar fragmentos de R^7 . Dicho fragmento pretende representar la definición respectiva de R^7 sin ninguna de las partes de R^7 que ya se han representado en el esquema. Por ejemplo, $-OR^7$ en su conjunto, pretende representar un sustituyente R^7 de tipo alcoxi, en la que R^7 es idéntico a R^7 excepto que no contiene el oxígeno de enlace.

Los Esquemas de Reacción 1-7 representan la síntesis de los compuestos de Fórmula (I).

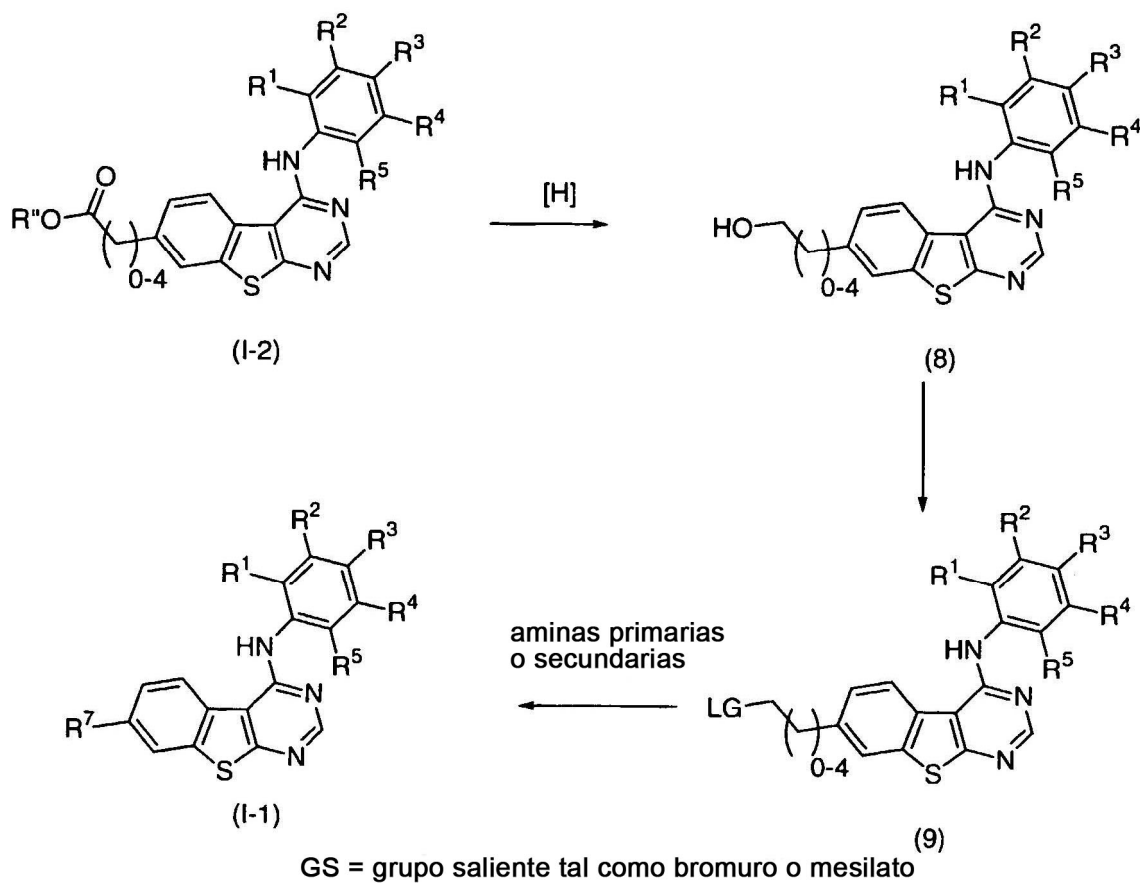
Esquema de Reacción 1

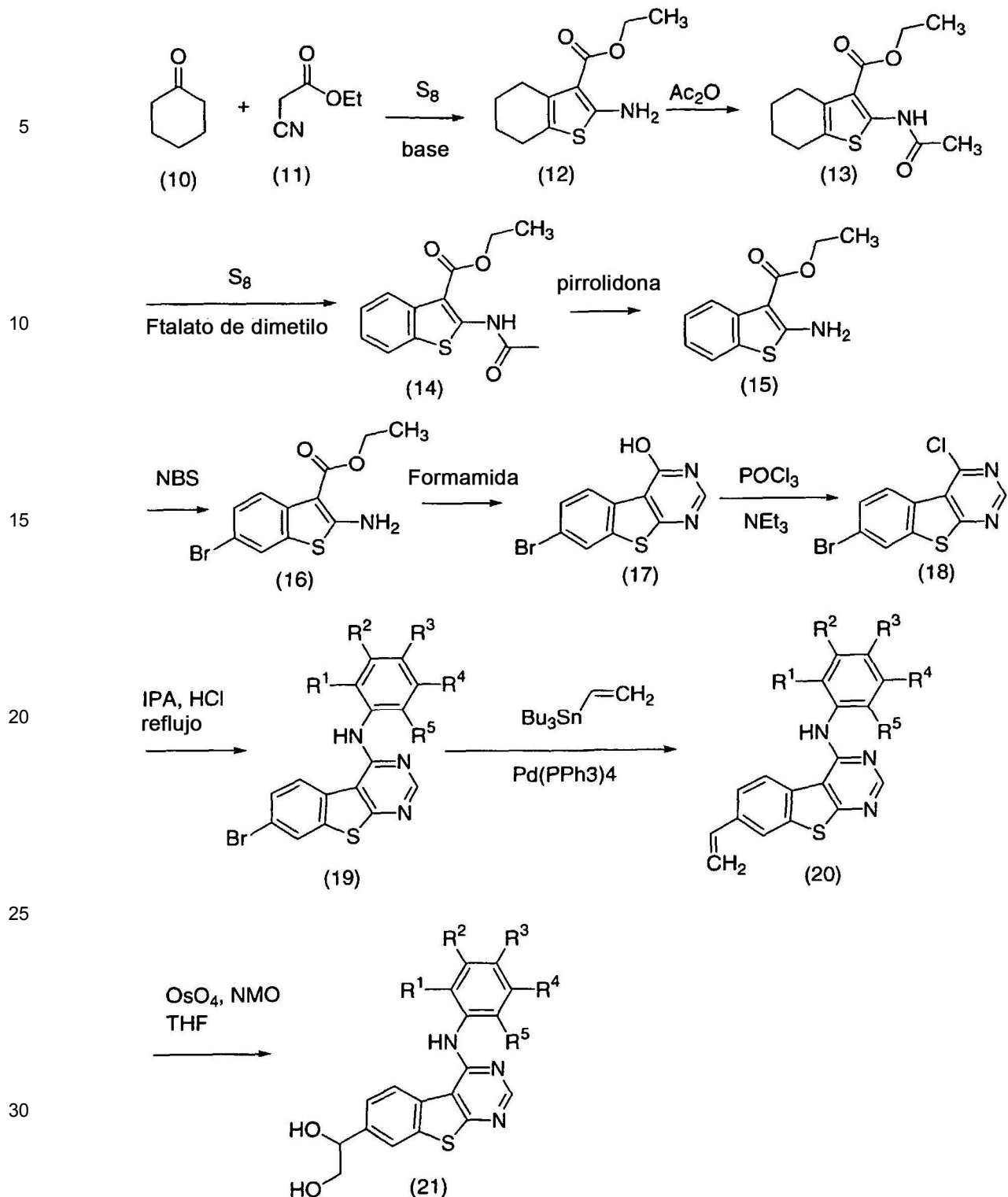


La ciclohexanona (1) del Esquema de Reacción 1, en la que R'' es un alquilo inferior, está disponible en el mercado o puede sintetizarse por medios bien conocidos en la técnica. La ciclohexanona (1) se acopla con un éster cianoacético (2) apropiado en presencia de azufre elemental y una base, tal como morfina, preferentemente a temperatura ambiente, produciendo el éster de aminotiofeno de fórmula (3) de acuerdo con el procedimiento de Gewald, J. Heterocyclic Chem., 1999, 36, 333-345. El éster de aminotiofeno (3) se convierte después en un compuesto de fórmula (4) 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 mayor. La oxidación del compuesto de fórmula (4) con un reactivo, tal como DDQ, produciendo el compuesto de fórmula (5). El calentamiento del compuesto de fórmula (5) con un reactivo, tal como oxiclورو de fósforo, proporciona el compuesto (6). Finalmente, el compuesto (6) puede hacerse reaccionar con una diversidad de anilinas sustituidas (7), 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, o alcohol isopropílico, produciendo un compuesto de Fórmula (I-2), en la que el R^7 es como se ha especificado anteriormente.

El compuesto de fórmula (I) en el esquema 1 puede elaborarse adicionalmente como se describe en el Esquema 2. El grupo funcional éster se reduce mediante una fuente de hidruro, tal como DIBAL-H en disolventes apróticos, tales como THF o éter dietílico, dando el alcohol de fórmula (8). La conversión del grupo hidroxilo en un grupo saliente, tal como bromuro o mesilato, por medios bien conocidos en la técnica da el compuesto de fórmula (9), que reacciona después con aminas produciendo el compuesto de fórmula (I-1).

Esquema de Reacción 2

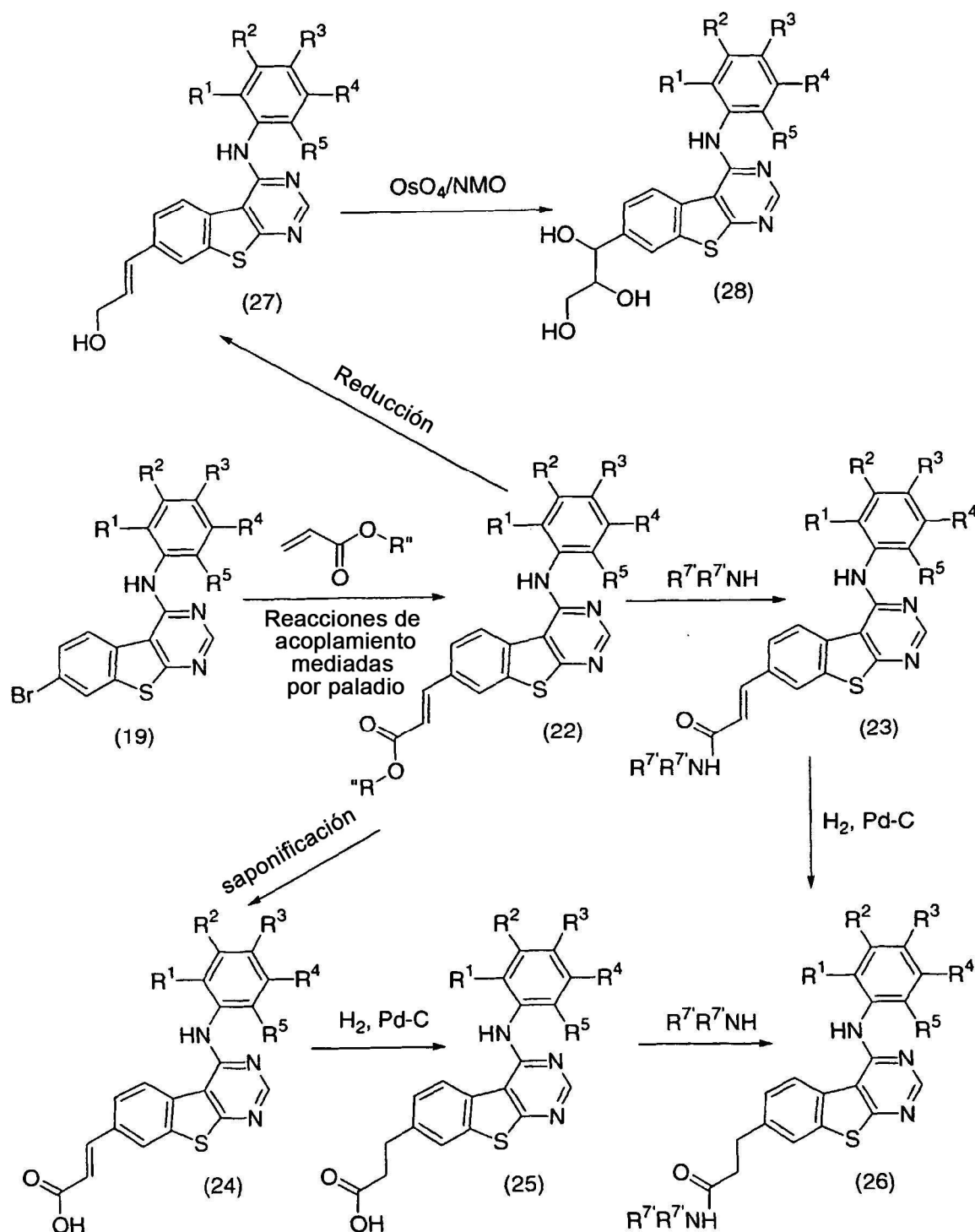


Esquema de Reacción 3

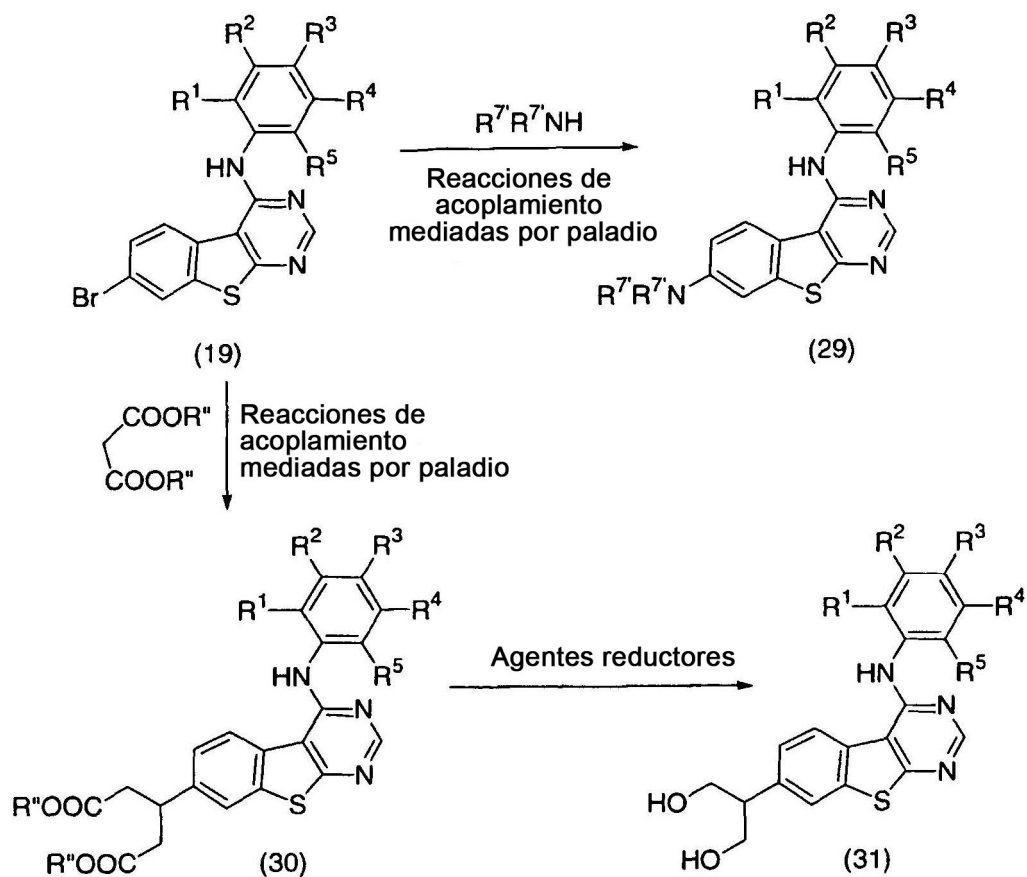
Otra ruta sintética para preparar compuestos en la presente invención se describe en el Esquema de Reacción 3. Seguido de un procedimiento similar de preparación de 2-aminotiofeno, como se describe en el Esquema 1, se obtiene el compuesto de fórmula (12). La acilación seguida de oxidación y desacetilación dio el compuesto (15) que se convierte en el compuesto (16) por bromación usando NBS. El compuesto (16) se convierte en el compuesto (19) siguiendo una secuencia similar a la descrita en el Esquema 1. La reacción de Stille catalizada con paladio del compuesto (19) con tributil vinil estaño dando el compuesto (20), que después se convierte en el compuesto (21) por dihidroxilación usando \$OsO_4/NMO\$.

Otra ruta sintética para preparar los compuestos de la presente invención se describe en el Esquema de Reacción 4. El compuesto (19) se deja reaccionar con un acrilato en condiciones de reacción de Heck catalizada por paladio, dando el versátil intermedio de acrilato de fórmula (22). El acrilato (22) puede convertirse directamente en acrilamida (23) por catálisis con un ácido de Lewis (tal como AlMe_3). La hidrogenación del compuesto de fórmula (23) da el compuesto (26) correspondiente. Como alternativa, el compuesto de fórmula (26) puede sintetizarse a partir del compuesto (22) por la secuencia de reacción de saponificación, hidrogenación, y una reacción de formación de amida convencional. El acrilato (22) puede convertirse también en un alcohol alílico de fórmula (27), que después se convierte en un compuesto trihidroxilo (28) por dihidroxilación, usando OsO_4/NMO .

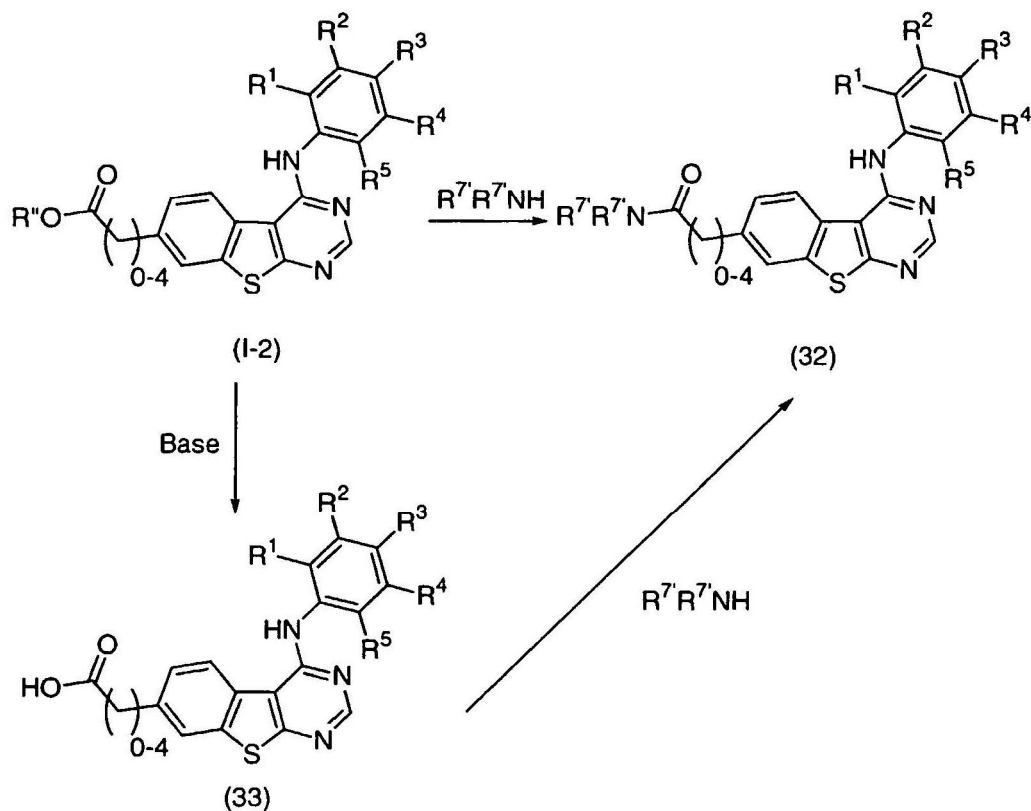
Esquema de Reacción 4



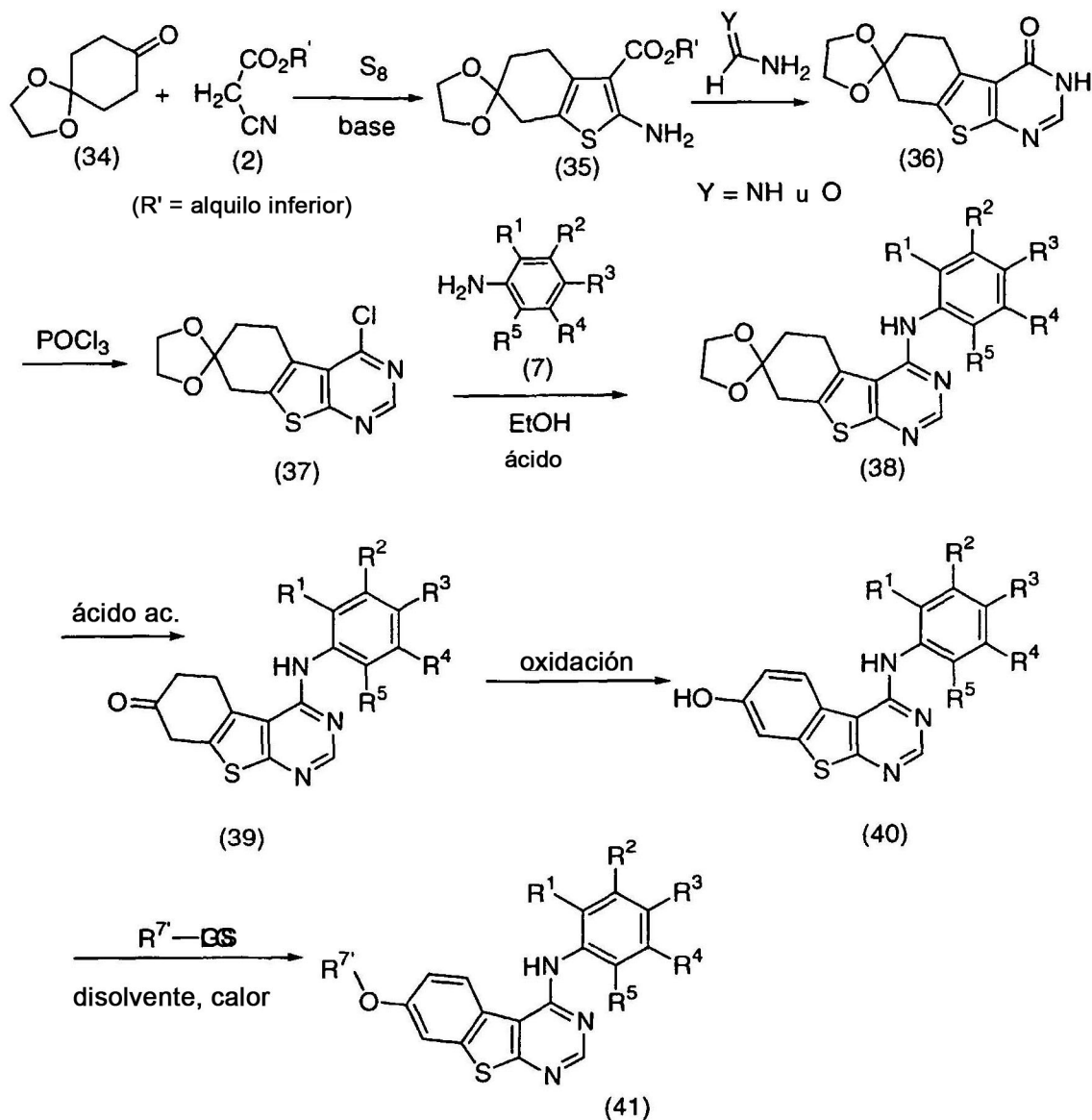
Esquema de Reacción 5



La ruta sintética para preparar compuestos tales como de fórmulas (29), (30), y (31) en la presente invención se describe en el Esquema de Reacción 5. Se deja que el versátil compuesto (19) reaccione con una amina en condiciones de reacción de Buchwald catalizada por paladio dando el compuesto de fórmula (29). El acoplamiento mediado por paladio del compuesto (19) con malonato da el compuesto (30), que se convierte en el compuesto de fórmula (31) tras tratamiento con una fuente de hidruro.

Esquema de Reacción 6

En el Esquema 6 se describe la ruta sintética para compuestos de fórmula (32) y (33) en la presente invención. El éster de fórmula (1-2) en el esquema 6 puede convertirse directamente en la amida (32) por catálisis con un ácido de Lewis (tal como $AlMe_3$). Como alternativa, el compuesto de fórmula (32) puede sintetizarse a partir del compuesto (1-2) por la secuencia de reacción de saponificación, y una reacción de formación de amida convencional.

Esquema de Reacción 7

Finalmente, los compuestos de fórmulas (40) y (41) en la invención pueden prepararse a partir de la ruta descrita en el Esquema de Reacción 7. En este esquema, se deja reaccionar una ciclohexano-1-4-diona mono-protegida de fórmula (34) con un éster de ácido cianoacético de fórmula (2), en presencia de azufre y una base, para formar el éster de ácido aminotieno carboxílico bicíclico de fórmula (35). La reacción de este compuesto con cualquiera de formamida o formamida da la tiopirimidona tricíclica de fórmula (36). La reacción del compuesto de fórmula (36) con un agente de halogenación, tal como POCl_3 , da el derivado de cloro de fórmula (37). Se deja reaccionar el compuesto tricíclico de fórmula (37) con una anilina sustituida de fórmula (7), en presencia de una base y un disolvente polar, tal como etanol, dando el intermedio de fórmula (38). La hidrólisis de (38) en condiciones ácidas acuosas proporciona la cetona de fórmula (39). La oxidación de (39) usando un reactivo de oxidación, tal como DDQ, DMSO, y tetramileno sufóxido da un intermedio de fenol de fórmula (40). Este intermedio se hace reaccionar después con un electrófilo, tal como un haluro de alquilo sustituido, sulfonato, y epóxido, dando el compuesto de fórmula (41).

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un espectro de actividad farmacológica y farmacocinética útil imprevisible. Por lo tanto, son adecuados para su uso como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos en seres humanos y animales.

En otra realización, la presente invención proporciona un medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la invención. En otra realización, la presente invención proporciona un medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la invención, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacológicamente seguros, y también su uso para los fines mencionados anteriormente.

El compuesto activo puede actuar de forma sistémica y/o local. Para este fin, puede administrarse de una manera adecuada, tal como por ejemplo, por administración oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, oftálmica u ótica, o en forma de un implante o endoprótesis vascular. El compuesto activo puede administrarse en formas adecuadas para estos modos de administración.

- 5 Las formas de administración oral adecuadas son aquellas que están de acuerdo con la técnica anterior que funcionan liberando el compuesto activo rápidamente y/o de una manera modificada o controlada, y que contienen el compuesto activo en una forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como por ejemplo, comprimidos (que están no revestidos o revestidos, por ejemplo, con revestimientos entéricos o revestimientos que se disuelven después de un retraso en el tiempo o revestimientos insolubles que controlan la liberación del compuesto activo), comprimidos o películas/oblas que se disgregan rápidamente en la cavidad oral o películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina duras o blandas), grageas, gránulos, polvos, emulsiones, suspensiones y soluciones. Se da un resumen de las formas de aplicación en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. 1990, Mack Publishing Group, Enolo.

- 10 La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo, por administración intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incluyendo absorción (por ejemplo, por administración intramuscular, subcutánea, intracutánea o intraperitoneal). Las formas de administración parenteral adecuadas son, por ejemplo, formulaciones de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados y polvos estériles. Dichas composiciones farmacéuticas parenteral se describen en la Parte 8, Capítulo 84 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. 1990, Mack Publishing Group, Enolo.

- 15 Las formas de administración adecuadas para los otros modos de administración son, por ejemplo, dispositivos de inhalación (tales como, por ejemplo, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones y pulverizadores nasales; comprimidos o películas/oblas para administración lingual, sublingual o bucal o cápsulas, supositorios, preparaciones para el oído y el ojo, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones o mezclas de agitación), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos, lociones lechosas, pastas, espumas, polvos medicinales, implante o endoprótesis vasculares.

- 20 Los compuestos activos pueden convertirse en las formas de administración mencionadas anteriormente de una manera conocida por el especialista, y de acuerdo con la técnica anterior, usando auxiliares inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos últimos incluyen, por ejemplo, excipientes (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol, etc.), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo, dodecil sulfato sódico, oleato de polioxisorbitano, etc.), aglutinantes (por ejemplo, polivinil pirrolidona), polímeros sintéticos y/o naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, tales como óxidos de hierro) o agentes correctores del sabor y/o el olor.

- 25 En general, ha resultado ser ventajoso para la administración parenteral administrar cantidades diarias de aproximadamente 0,001 a 300 mg/kg de peso corporal y, preferentemente, de aproximadamente 0,10 a 150 mg/kg de peso corporal, obteniendo resultados eficaces.

Sin embargo, puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas anteriormente, dependiendo del peso corporal, el modo de administración, la respuesta del paciente individual al compuesto activo, el tipo de preparación y el tiempo o intervalo de administración.

- 30 Si se usan como compuestos activos, los compuestos de acuerdo con la invención preferentemente se aíslan en una forma más o menos pura, que está más o menos libre de residuos del procedimiento sintético. El grado de pureza puede determinarse por procedimientos conocidos por el químico o el farmacéutico (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. 1990, Mack Publishing Group, Enolo). Preferentemente, los compuestos tienen una pureza mayor del 99% (p/p), aunque podrían emplearse purezas mayores del 95%, 90% o 85%, si fuera necesario.

- 35 Los porcentajes en los ensayos y ejemplos que siguen son, a menos que se indique otra cosa, en peso (p/p); las partes son en peso. Las proporciones de disolvente, proporciones de dilución y concentraciones presentadas para soluciones líquido/líquido están basadas, cada una, en el volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos

Cuando se usan las siguientes abreviaturas a lo largo de la divulgación, tienen el siguiente significado:

AcOH	ácido acético
ACN	acetoniitrilo
anhid	anhidro
CDCl ₃ -d	cloroformo-d
CD ₂ Cl ₂ -d ₄	cloruro de metileno-d ₄
CDI	1,1 '-dicarbonildimidazol
Celite®	marca comercial registrada de Celite Corp., marca de tierra diatomea

(continuación)

DCM	cloruro de metileno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DMF	<i>N,N</i> -dimetil formamida
DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido- <i>d</i> ₆
EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
equiv	equivalente(s)
h	hora(s)
RMN de ¹ H	resonancia magnética nuclear de protones
HCl	ácido clorhídrico
Hex	hexanos
HOBT	1-hidroxibenzotriazol hidrato
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
IPA	alcohol isopropílico
CLEM	cromatografía líquida / espectroscopía de masas
MeOH	metanol
min	minuto(s)
MgSO ₄	sulfato de magnesio
EM	espectrometría de masas
MTBE	metil <i>terc</i> -butil éter
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMO	<i>n</i> -óxido de 4-metilmorfolina
Pd/C (Pd-C)	paladio sobre carbono
F _r	factor de retención de CCF
Rh/Al ₂ O ₃	rodio sobre alúmina
sal de Rochelle	tartrato de sodio y potasio
ta	temperatura ambiente
TR	tiempo de retención (HPLC)
sat.	saturado
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
CCF	cromatografía de capa fina

Procedimientos analíticos generales

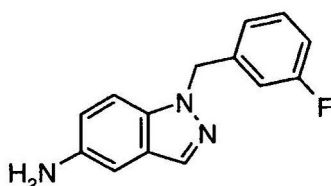
- 5 La estructura de los compuestos representativos de la presente invención se confirmó usando los siguientes procedimientos.
- Los espectros de masas de impacto de electrones (IE-EM) se obtuvieron con un espectrómetro de masas Hewlett Packard® 5989A, equipado con un cromatógrafo de gases Hewlett Packard® 5890, con una columna J & W DB-5 (0,25 µm revestimiento; 30 m x 0,25 mm). La fuente de iones se mantuvo a 250 °C y los espectros se exploraron a partir de 50-800 uma a 2 s por exploración.
- 10 Los espectros de masas de cromatografía líquida a alta presión-electronebulización (CL-EM) se obtuvieron usando cualquiera de:
- 15 (A) Hewlett-Packard® 1100 HPLC equipado con una bomba cuaternaria, un detector de longitud de onda variable, ajustado a 254 nm, una columna YMC pro C-18 (2 x 23 mm, 120Å), y un espectrómetro de masas con ionización por electronebulización, con trampa de iones, Finnigan® LCQ. Los espectros se exploraron a partir de 120-1200 uma usando un tiempo de ión 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%. La elución en gradiente desde 10% B hasta 95% durante 3,5 minutos a un caudal de 1,0 ml/min se usa con un periodo de mantenimiento inicial de 0,5 minutos y un periodo de mantenimiento final al 95% B de 0,5 minutos. El tiempo de ensayo total es 6,5 minutos, o
- 20 (B) un sistema Gilson® HPLC equipado con dos bombas Gilson 306, un tomamuestras automático Gilson 215, un detector de serie de diodos Gilson®, una columna YMC Pro C-18 (2 x 23 mm, 120 Å), y un espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Micromass LCZ con ionización por electronebulización en el eje z. Los espectros se

exploraron a partir de 120-800 uma durante 1,5 segundos. Los datos de DDLE (Detector de Dispersión de Luz Evaporativa) se adquirieron también como un canal analógico. 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%. La elución en gradiente desde 10% B hasta 90% durante 3,5 minutos a un caudal de 1,5 ml/min se usa con un periodo de mantenimiento inicial de 0,5 minutos y un periodo de mantenimiento final al 90% B de 0,5 minutos. El tiempo de ensayo total es 4,8 minutos. Se usa una válvula de conmutación extra para conmutar la columna y regenerarla.

Se realiza espectroscopía RMN uni-dimensional rutinaria en espectrómetros Varian® Mercury-plus a 300 MHz o Varian® Mercury-plus 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 a 293 K. Los desplazamientos químicos se registraron a escala de ppm y se referenciaron a las señales de disolvente apropiadas, tales como 2,49 ppm para DMSO- d_6 , 1,93 ppm para CD_3CN-d_3 , 3,30 ppm para CD_3OD-d_4 , 5,32 ppm para $CD_2Cl_2-d_4$ y 7,26 ppm para $CDCl_3-d$ para espectros 1H .

Preparación de materiales de partida

Preparación de 5-amino-1-*N*-(3-fluorobencil) indazol

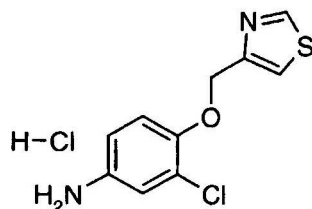


Se suspendieron 5-nitroindazol (15 g, 92 mmol, 1 equiv.), bromuro de 3-fluorobencilo (14,7 ml, 119,5 mmol, 1,3 equiv.) y carbonato potásico 25,4 g (184 mmol, 2 equiv.) en 150 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 h, y después se dejó enfriar a ta. El sólido resultante se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 , y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla en bruto de productos regioisoméricos se purificó por cromatografía en columna (Hex/EtOAc 5:1 a 4:1), 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 un sólido de color amarillo.

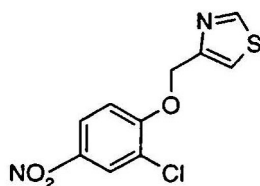
Se mezclaron 5-nitro-1-*N*-(3-fluorobencil) indazol (7,9 g, 29,1 mmol, 1 equiv.) y hierro (8,13 g, 145,6 mmol, 5 equiv.) en 200 ml de ácido acético y 50 ml EtOAc, y se agitaron a ta durante 36 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se concentró al vacío hasta un volumen de 10 ml. Los contenidos se diluyeron con agua (10 ml) y se neutralizaron con solución saturada de Na_2CO_3 . La solución se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, 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) dando 5-amino-1-*N*-(3-fluorobencil) indazol (5,32 g, 76%) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN de 1H (DMSO- d_6) δ 7,72 (s, 1 H), 7,22-7,36 (m, 2 H), 6,87-7,05 (m, 3 H), 6,70-6,77 (m, 2 H), 5,48 (s, 2 H), 4,78 (s a, 2 H); TR 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 apropiados; TR CL/EM = 1,03 min; $[M+H]^+ = 225,2$.

Preparación de clorhidrato de 3-cloro-4-(tiazol-4-ilmetoxi)-fenilamina



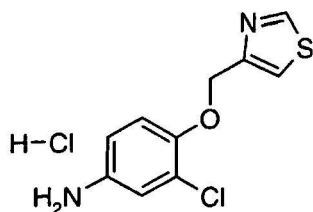
Etapas 1: Preparación de clorhidrato de 3-cloro-4-(tiazol-4-ilmetoxi)-fenilamina



A una solución de 2-cloro-4-nitrofenol (1,00 g, 5,76 mmol) en acetonitrilo (125 ml) se le añadieron clorhidrato de 4-clorometiltiazol (1,08 g, 6,34 mmol), carbonato potásico (2,39 g, 17,29 mmol) y yoduro sódico (1,73 g, 11,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. Se añadieron agua (60 ml) y DCM (10 ml). Después de que

todo el material sólido se hubiera disuelto, las fases formadas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró dando el material requerido en forma de un sólido de color amarillo claro (1,29 mg, 83%). RMN de ^1H (CD_2Cl_2) δ 8,87 (d, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 8,16 (dd, 1 H), 7,54-7,56 (m, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 5,33-5,34 (m, 2 H); TR CLEM = 3,01 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 271,0$.

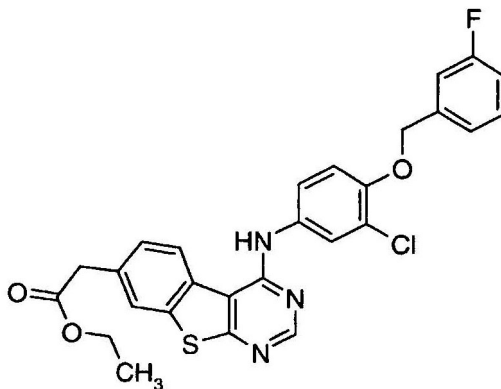
5 Etapla 2: clorhidrato de 3-cloro-4-(tiazol-4-ilmetoxi)-fenilamina



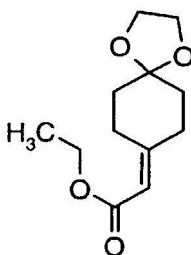
Una mezcla de A (1,00 g, 3,69 mmol), polvo de hierro (2,06 g, 36,94 mmol), HCl 2 M (1,85 ml) y etanol al 85% (30 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío dando el material requerido en forma de un sólido de color pardo oscuro (0,89 g, 87%). RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,99 (d, 1 H), 7,59-7,60 (m, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 6,58 (dd, 1 H), 5,15 (s, 2 H); TR CLEM = 1,28 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 241,0$.

Ejemplo 1

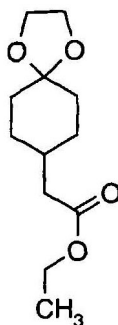
Preparación de [4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi] fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]acetato de etilo



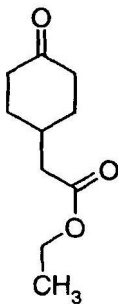
Etapla 1. Preparación de 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilidenoacetato de etilo



A una solución de THF (18 ml) en atmósfera de argón se le añadieron 0,38 g (47,8 mmol, 5 equiv.) de LiH, seguido de adición lenta de 8,78 g (47,8 mmol, 5 equiv.) de fosonoacetato de trietilo. La solución se agitó a ta durante 1 h y se añadieron 1,49 g (9,6 mmol, 1 equiv.) de 1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona y la solución se calentó a 65 °C durante 16 h. Después de la refrigeración la solución se trató con MeOH (10 ml) y agua (5 ml) y se concentró al vacío. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con Hex/EtOAc 4:1 produciendo 1,89 g (93%) de un aceite transparente. RMN de ^1H (CDCl_3 -*d*) δ 5,67 (s, 1 H), 4,16 (t, 2 H), 3,99 (m, 4 H), 3,02 (m, 2 H), 2,39 (m, 2 H), 1,78 (m, 4 H), 1,29 (t, 3 H); TR CLEM = 2,56 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 226,9$.

Etapla 2. Preparación de 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-ilacetato de etilo

A una suspensión de Pd/C (182 mg, 10% en peso) en EtOH (100 ml) se le añadió una solución de 1,4-dioxaespiro [4,5]dec-8-ilidenoacetato de etilo (1,82 g, 8,0 mmol, 1 equiv en EtOH (5 ml), mediante una jeringa, en atmósfera de argón. El matraz se cargó con hidrógeno (3 veces) y se dejó en agitación durante 16 h. El matraz se evacuó y se cargó con argón (3 veces) y la solución se filtró a través de una capa de Celite® lavando con EtOH (200 ml). La solución se evaporó a presión reducida, produciendo 1,74 g (95%) de un aceite transparente. RMN de ^1H (CDCl_3 -d) δ 4,13 (c, 2 H), 3,95 (m, 4 H), 2,24 (m, 2 H), 1,96 (m, 1 H), 1,75 (m, 4 H), 1,58 (m, 2 H), 1,31 (m, 2 H), 1,27 (t, 3 H); F_r CCF = 0,20 (EtOAc/Hex 1:9).

Etapla 3. Preparación de (4-oxociclohexil)acetato de etilo

Este material se preparó por cualquiera de los dos procedimientos descritos a continuación.

Procedimiento A.

A una solución de 10 g (43,8 mmol, 1 equiv.) de 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-ilacetato de etilo en acetona (720 ml) se le añadió HCl acuoso (1 N, 180 ml) La reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la refrigeración la solución se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 100 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron, produciendo 7,57 g (94%) de un aceite transparente. RMN de ^1H (CDCl_3 -d) δ 4,16 (c, 2 H), 2,40 (m, 4 H), 2,32 (m, 2 H), 2,28 (m, 1 H), 2,10 (m, 2 H), 1,49 (m, 2 H), 1,28 (t, 3 H); F_r CCF = 0,32 (EtOAc/Hex 3:7).

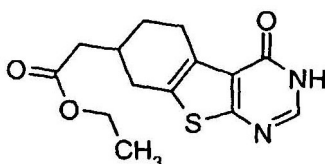
Procedimiento B.

Se disolvió (4-hidroxifenil)acetato de etilo (50 g, 277 mmol) en 150 ml de etanol en un frasco Parr con Rh/ Al_2O_3 (1,00 g, 5% en peso, Aldrich Lote: 07727AB). La suspensión se hidrogenó en un agitador Parr a 4,13-10⁵ Pa [60 psi]. Después de 48 h, aún había presente material de partida, por lo que se añadió Rh/ Al_2O_3 adicional (4,00 g). La suspensión se hidrogenó durante 8 h más, momento en el que una muestra analizada por RMN de ^1H indicó que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se enjuagó con etanol (450 ml). La mezcla de reacción se concentró dando un aceite incoloro transparente (55,0 g, cuantitativo).

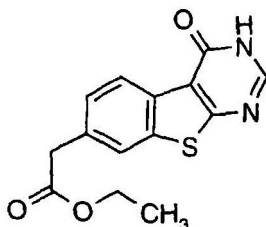
El (4-hidroxiciclohexil)acetato de etilo resultante (45,0 g, 240 mmol) se disolvió en AcOH (160 ml) y se trató lentamente con NaOCl (171 ml, cloro disponible al 10-13%, ~1,7 M, ~290 mmol) para mantener la temperatura por debajo de 30 °C. Se añadió salmuera (500 ml) a la solución y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 500 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (500 ml), se concentraron hasta un aceite y se captaron con heptano. RMN de ^1H indicaba ~1 equivalente de AcOH. El aceite se disolvió de nuevo en EtOAc (500 ml), se lavó con NaHCO_3 sat. (2 X 250 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se recogió, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró produciendo 40,7 g (92%) de un aceite incoloro transparente. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4,05 (c, 2 H), 2,39 (dt, 2 H), 2,30 (d, 2 H), 2,19-2,14 (m, 3 H), 1,96-1,90 (m, 2 H), 1,39 (dc, 2 H), 1,18 (t, 3 H). CGEM (EN) TR = 9,3 min, $[M]^+ = 184$.

Etapla 4. Preparación de 2-amino-6-(2-etoxi-2-oxoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo

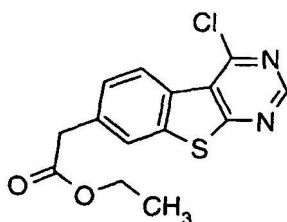
5 Se disolvió (4-oxociclohexil)acetato de etilo (40,7 g, 221 mmol) en etanol (450 ml). Se añadieron cianoacetato de etilo (25,0 g, 221 mmol), morfolina (19,2 g, 221 mmol), y azufre (7,08 g, 221 mmol) al matraz de reacción en ese orden. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, tiempo durante el cual la suspensión se convirtió en una solución transparente. La mezcla de reacción se concentró en un rotavapor a -20% del volumen original. La solución se diluyó con EtOAc (1 l), se lavó una vez con salmuera diluida (500 ml agua:50 ml salmuera sat.), después con salmuera sat. (100 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró obteniendo un aceite viscoso de color pardo claro (69,9 g, cuantitativo). RMN de ^1H (CDCl_3 -d) δ 5,96 (s, 2 H), 4,25 (c, 2 H), 4,15 (c, 2 H), 2,87 (m, 1 H), 2,65 (m, 2 H), 2,32 (m, 4 H), 1,91 (m, 1 H), 1,46 (m, 1 H), 1,34 (t, 3 H), 1,28 (t, 3 H); TR CLEM = 3,17 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 312,0$.

Etapla 5. Preparación de (4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)acetato de etilo

15 Se añadió formamida (310 ml) a 2-amino-6-(2-etoxi-2-oxoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo (61,2 g, 197 mmol) y la mezcla bifásica se calentó a 180 °C en un baño de aceite durante una noche. Se desconectó el calor y la solución de reacción se dejó enfriar. A 60 °C, la mezcla de reacción se pipeteó y rápidamente precipitó una gran cantidad de sólido. Tras alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró (muy lentamente), y se enjuagó con agua (2 X 150 ml). El sólido húmedo se puso en un horno de vacío y se secó a 50 °C durante una noche produciendo un sólido de color tostado claro (39,3 g, 68,4%). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,31 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 4,09 (c, 2 H), 3,06 (m, 1 H), 2,87 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 2,40 (m, 3 H), 2,19 (m, 1 H), 1,89 (m, 1 H), 1,47 (m, 1 H), 1,19 (t, 3 H); TR CLEM = 2,40 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 293,1$.

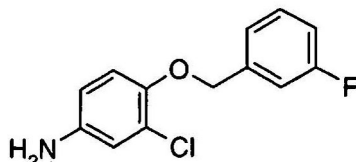
Etapla 6. Preparación de éster etílico del ácido (4-oxo-3,4-dihidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7-il)-acético

30 Se añadió (4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)acetato (5 g, 17,10 mmol, de la etapa 2) a DDQ (9,71 g, 42,76 mmol, 2,5 equiv.) en una solución de 1,4-dioxano (50 ml) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 15 h. Después, la mezcla se dejó enfriar a ta y el sólido de color pardo precipitó en la solución. El sólido se filtró y se lavó con 1,4-dioxano (2 x 30 ml). El filtrado se concentró al vacío. Después se vertió lentamente NaHCO_3 acuoso saturado (150 ml) en el filtrado concentrado a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y después se extrajo con DCM (3 x 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml) y salmuera (30 ml) y se secó (Na_2SO_4), después se concentró al vacío. Se usó éter etílico (2 x 15 ml) para triturar el producto. Después del secado, se obtuvieron 1,78 g (6,18 mmol, 35%) del producto deseado en forma de un sólido pardo y se usó sin purificación adicional. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,46 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,14 (c, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 1,25 (t, 3 H), TR CLEM = 2,52 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289$.

Etapla 7. Preparación de éster etílico del ácido (4-cloro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7-il)-acético

A una solución de éster etílico del ácido (4-oxo-3,4-dihidro-benzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-acético (1,78 g, 6,17 mmol, 1 equiv. de la etapa 3) en tolueno (15 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (1,18 ml, 6,79 mmol, 1,1 equiv.) y oxidloruro de fósforo (0,63 ml, 6,79 mmol, 1,1 equiv.) a 0 °C en atmósfera de argón. El matraz estaba equipado con un condensador de reflujo y se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se inactivó con hielo/NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20%/hexano) produciendo 1,12 g (3,6 mmol, 56%) de un sólido de color amarillo claro. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,01 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,10 (c, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 1,20 (t, 3 H), TR CLEM = 3,19 min, [M+H]⁺ = 307

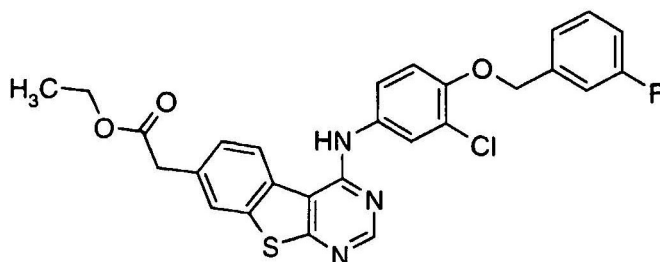
10 Etapa 8. Preparación de 3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina



15 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 en agitación se le añadieron, a través de un embudo de goteo, 10 ml de bromuro de 3-fluorobencilo (16,3 g, 86,4 mmol) en solución de CH₃CN. Los contenidos se agitaron y se calentaron a 70 °C durante 18 h, momento después del cual la mezcla de color amarillo brillante se dejó enfriar a ta. Los contenidos amarillos se vertieron en agua (200 ml) y se agitaron, hasta que ocurrió la formación del sólido. El sólido se filtró y la torta de filtrado se lavó con más agua (50 ml). El sólido recogido se secó al vacío, produciendo 2-cloro-1-(3-fluorobenzoyloxi)-4-nitro-benceno (23 g, 94%) en forma de un sólido de color blanco.

25 El 2-cloro-1-(3-fluorobenzoyloxi)-4-nitro-benceno (10 g, 35,5 mmol) se suspendió 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 una capa fina de Celite®. El filtrado se concentró al vacío y se neutralizó con solución ac. 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-fluorobenciloxi)-fenilamina en forma de un sólido pardo [8,5 g, 95%, F_r CCF = 0,4, EtOAc al 30%/Hex. (3:7)]. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 4,94 (s, 2 H), 5,00 (s, 2 H), 6,40 (dd, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 7,10-7,18 (m, 1 H), 7,20-7,28 (m, 2 H), 7,37-7,44 (m, 1 H).

30 Etapa 9. Preparación de [4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi] fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]acetato de etilo

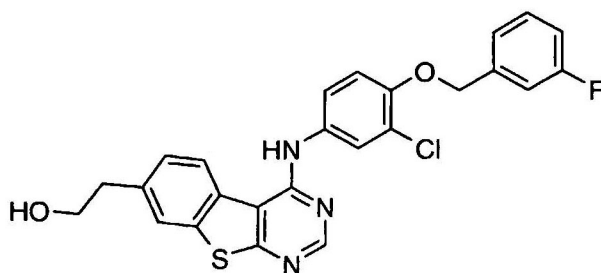


40 Se añadió 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)-fenilamina (919 mg, 3,65 mmol, 1 eq. de la etapa 5) a éster etílico del ácido (4-cloro-benzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-acético (1,12 g, 3,65 mmol, 1 equiv., de la etapa 4) en 15 ml de alcohol isopropílico. La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas a 150 °C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a ta después se concentró al vacío. Se añadió metanol al residuo y precipitó algo de sólido amarillo en la solución. El sólido se filtró, se lavó con metanol (3 ml) y EtOAc (3 ml) después se secó en un horno de vacío durante 14 h obteniendo 858 mg (1,6 mmol, 45%) de sólido amarillo como producto. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,01 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J = 2,5, 9,3 Hz, 1 H), 7,51-7,43 (m, 2 H), 7,31 (m, 2 H), 7,24 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,17 (td, 1H), 5,27 (s, 2 H), 4,10 (c, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 1,20 (t, 3 H); TR CLEM = 4,06 min, [M+H]⁺ = 522.

Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, los ejemplos 81 y 134 se prepararon de forma análoga.

Ejemplo 2

50 Preparación de 2-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino) [1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]etanol



5

10

15

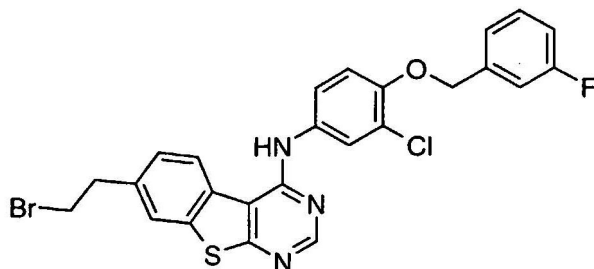
A una solución de 4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi] fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il acetato de etilo (858 mg, 1,64 mmol, 1 equiv.) en THF (10 ml) se le añadió solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en hexanos (6,6 ml, 6,57 mmol, 4 equiv.) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con sal de Rochelle, seguido de la extracción con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y agua (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40%/hexano, después EtOAc al 100%) produciendo un sólido de color amarillo claro (845 mg, 48%). RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,35 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,43-7,34 (m, 3 H), 7,27-7,20 (m, 2 H), 7,03 (m, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 3,83 (t, 2 H), 2,95 (t, 2 H); TR CLEM = 3,56 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480$.

Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, los ejemplos 82, 127, 132, y 133 se prepararon de forma análoga.

Ejemplo 3

Preparación de 7-(2-bromoetil)-N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi] fenil}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

20



25

30

A una solución de 2-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino) [1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]etanol (700 mg, 1,46 mmol, 1 equiv.) en THF (10 ml) se le añadieron trifenilfosfina (0,82 g, 3,12 mmol, 3 equiv.) y tetrabromuro de carbono (1,03 g, 3,12 mmol, 3 equiv.). La solución resultante se agitó a ta durante 14 h y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1 produciendo un sólido de color amarillo claro (688 mg, 1,27 mmol, 87%). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,60 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,50-7,44 (m, 3 H), 7,39-7,34 (m, 1 H), 7,23 (m, 2 H), 7,03 (td, 1 H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,68 (t, 2 H), 3,36 (t, 2 H); TR CLEM = 4,26 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 541/544$.

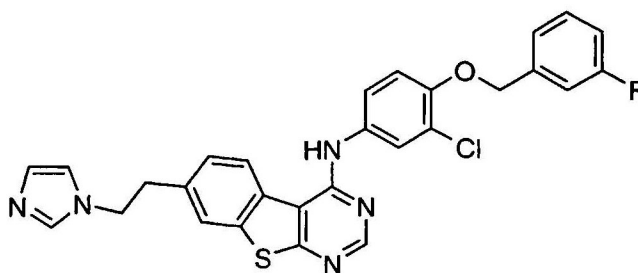
Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, el ejemplo 83 se preparó de forma análoga.

35

Ejemplo 7

Preparación de [3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-[7-(2-imidazol-1-il-etil)-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina

40



45

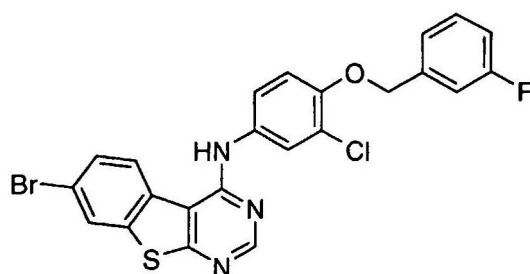
A una solución de 7-(2-bromoetil)-N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi] fenil}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,07 mmol, 1 equiv.) en DMF se le añadieron yoduro sódico (11 mg, 0,07 mmol, 1 equiv.), carbonato sódico (16 mg,

0,15 mmol, 2 equiv.), e imidazol (10 mg, 0,15 mmol, 2 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 14 h. La reacción se enfrió a ta y después se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por CCF-prep (metanol al 10%/DCM) y dio un sólido de color amarillo (17,9 mg, 0,03 mmol, 45%). RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,40 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 7,45-7,36 (m, 3 H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,04 (td, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,35 (t, 2 H), 3,23 (t, 2 H); TR CLEM = 3,22 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 530$

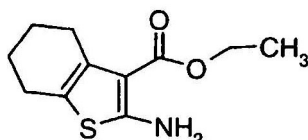
Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, los ejemplos 4-12, 15-24, 84-93, y 128-129 se prepararon de forma análoga.

Ejemplo 13

Preparación de 7-bromo-N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



Etapas 1. Preparación de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo



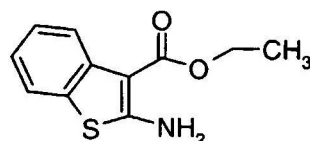
Se combinaron ciclohexanona (200 g, 2,04 mol), cianoacetato de etilo (231 g, 2,04 mol), dietilamina (149 g, 2,04 mol), azufre (65,3 g, 2,04 mol) y etanol, y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción que contiene producto cristalino se concentró a ~50% del volumen original en un rotavapor. La suspensión se filtró y el sólido recogido se secó en el filtro durante una noche produciendo 381 g (83%). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,18 (s, 2 H), 4,12 (c, 2 H), 2,57 (t, 2 H), 2,40 (t, 2 H), 1,66 (m, 4 H), 1,23 (t, 3 H); TR CLEM = 3,36 min $[\text{M}+\text{H}]^+ = 226,0$.

Etapas 2. Preparación de 2-(acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo



2-Amino-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo (100 g, 444 mmol) y anhídrido acético (227 g, 2,2 mol) se calentaron a reflujo durante ~15 minutos y después se dejó que se enfriara a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción que contiene el sólido de color blanco se filtró. El sólido se aclaró con agua (2 l) y se secó en un horno de vacío durante varias horas a ~45 °C produciendo un sólido cristalino blanco (96 g, 81%). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4,26 (c, 2 H), 2,69 (t, 2 H), 2,57 (t, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,70 (m, 4 H), 1,30 (t, 3 H), TR CLEM = 3,48 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 268,0$.

Etapas 3. Preparación de 2-amino-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo

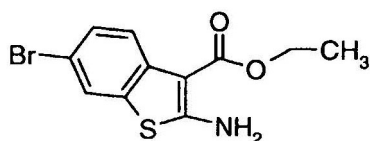


2-(Acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo (37,0 g, 138 mmol), azufre (8,9 g, 277 mmol), y ftalato de dimetilo (53,8 g, 277 mmol) se calentaron a 195 °C durante ~8 h. La solución transparente se dejó enfriar durante una noche a temperatura ambiente. Al volver, se había formado una torta sólida en el matraz y la agitación se había detenido. Se realizaron varios intentos infructuosos para conseguir el sólido en una forma de filtración fácil. El sólido se volvió a suspender en etanol (200 ml) y se filtró. El sólido se calentó después en etanol (500 ml), se enfrió, y se

filtró de nuevo. Finalmente, se calentó en tolueno con un purgador Dean-Stark y se filtró. El sólido después se secó en un horno de vacío produciendo un sólido de color amarillo claro (12,7 g). Se obtuvo un segundo cultivo (5,9 g) concentrando el tolueno filtrado.

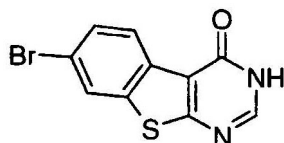
Los dos cultivos se desacilaron después en ensayos separados, calentando en tolueno (~0,38 M en sustrato) a reflujo con pirrolidina (5 equiv.) durante ~4 h. Tras completarse, las mezclas de reacción se combinaron, se concentraron a ~100 ml, y se filtraron para retirar una pequeña cantidad de partículas. El filtrado de color rojo oscuro se vertió en una columna Biotage 75L de gel de sílice, y se purificó por cromatografía en gradiente (EtOAc al 10% a EtOAc al 25% en hexano). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron, produciendo un sólido de color blanco (10,4 g, 34% en dos etapas). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 7,93 (s, 2 H), 7,92 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,22 (t, 1 H), 7,03 (t, 1 H), 4,28 (c, 2 H), 1,33 (t, 3 H), TR CLEM = 3,13 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 222,0$.

Etapla 4. Preparación de 2-amino-6-bromo-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo



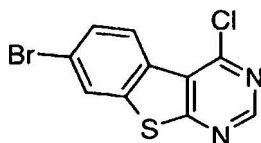
Se disolvió 2-amino-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo (10,4 g, 44,7 mmol) en cloroformo (100 ml) y se trató con NBS (7,95 g, 44,7 mmol). Tras completarse la reacción, un sólido de color tostado claro precipitó de la mezcla. La suspensión se concentró hasta ~30% del volumen original en un rotavapor y después se filtró. El sólido se suspendió en EtOAc (300 ml) y se trató con NaHCO_3 sat. (200 ml) obteniendo dos fases transparentes. La fase orgánica se lavó adicionalmente con NaHCO_3 sat. (4 X ~200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se recogió, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró produciendo un sólido de color blanquecino (9,1 g, 68%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,00 (s, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,28 (c, 2 H), 1,33 (t, 3 H).

Etapla 5. Preparación de 7-bromo[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3H)-ona

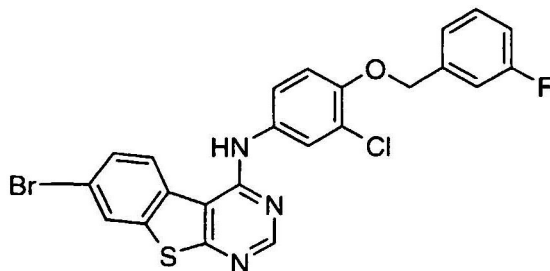


Se calentaron 2-amino-6-bromo-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo (9,0 g, 27 mmol), formamida (85 ml) y formiato amónico (2,7 g, 43 mmol) en un baño de aceite a 135 °C durante una noche. A la mañana siguiente, la mezcla de reacción era una suspensión azul pastosa. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se filtró. El sólido se lavó con agua, se secó por filtración, y finalmente se secó en un horno de vacío durante una noche a 45 °C produciendo un sólido de color azul claro (7,8 g, cuantitativo). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 12,9 (a, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,69 (d, 1 H); TR CLEM = 3,08 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 281,1$.

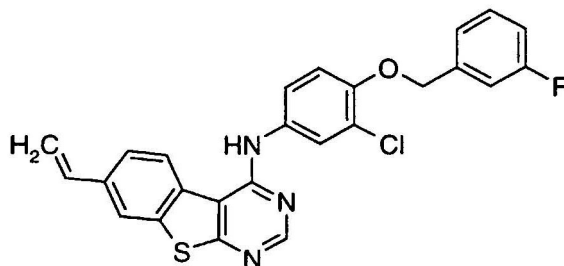
Etapla 6. Preparación de 7-bromo-4-cloro[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidina



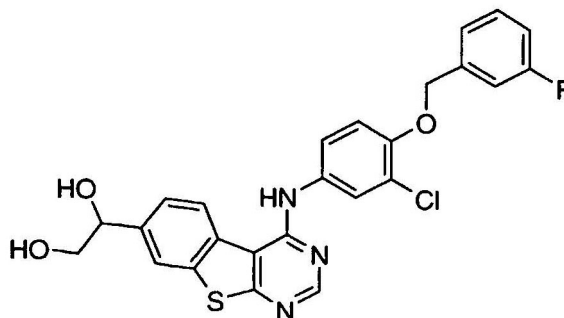
Se calentaron 7-bromo[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3H)-ona (7,80 g, 27,7 mmol), POCl_3 (70 ml) y trietilamina (70 ml) en un baño de aceite a 80 °C durante 3 h. La suspensión resultante se concentró en un rotavapor, se suspendió en diclorometano y se vertió en 500 ml de NaHCO_3 sat. La fase orgánica se lavó después con NaHCO_3 sat., agua, y después se recogió. La fase acuosa inicial (pH<1) se basificó con NaOH 1,0 N y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a alto vacío produciendo un sólido en bruto de color pardo (7,6 g, 91%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 9,05 (s, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H).

Etapla 7. Preparación de 7-bromo-*N*-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil} [1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

7-Bromo-4-cloro[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidina (7,00 g, 23,4 mmol), 3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina (5,88 g, 23,4 mmol), y HCl en dioxano (1 ml, 4,0 M) se calentaron a reflujo en IPA (140 ml) durante 3 días. La suspensión se filtró para recoger un sólido de color tostado claro. El sólido se resuspendió en EtOAc (350 ml) y se trató con NaHCO₃ sat. (350 ml) para generar dos fases transparentes. La fase orgánica se lavó con agua (350 ml), se recogió, se secó con sulfato sódico, se filtró, se concentró en un rotavapor, y finalmente se puso a alto vacío produciendo un sólido de color blanquecino (10,34 g, 86%). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,06 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,49 (d, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,47-7,42 (m, 1 H), 7,32-7,16 (m, 4 H), 5,26 (s, 2 H), TR CLEM = 4,42 min, [M+H]⁺ = 514,3.

Ejemplo 14**Preparación de *N*-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-vinil [1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina**

7-Bromo-*N*-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (4,78 g, 9,29 mmol), Pd(PPh₃)₄ (215 mg, 0,19 mmol), 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol (2 mg), tributil(vinil)estaño (3,24 g, 10,2 mmol), y tolueno (50 ml) se calentaron a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se purificó por cromatografía en gradiente sobre gel de sílice (EtOAc:Hex). Las fracciones pertinentes se combinaron y se concentraron produciendo 3,85 g de un sólido blanquecino que, por RMN de ¹H, contenía especies de butil estaño residuales. El sólido se re-suspendió en 40 ml de MTBE y se filtró obteniendo un sólido de color blanquecino (3,09 g, 72%). RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,63 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J = 1,4, 8,4 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 2,9, 8,6 Hz, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,23 (m, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 7,03 (td, 1 H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,84 (dd, 1 H), 5,91 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 5,41 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), TR CLEM = 4,22 min, [M+H]⁺ = 462.

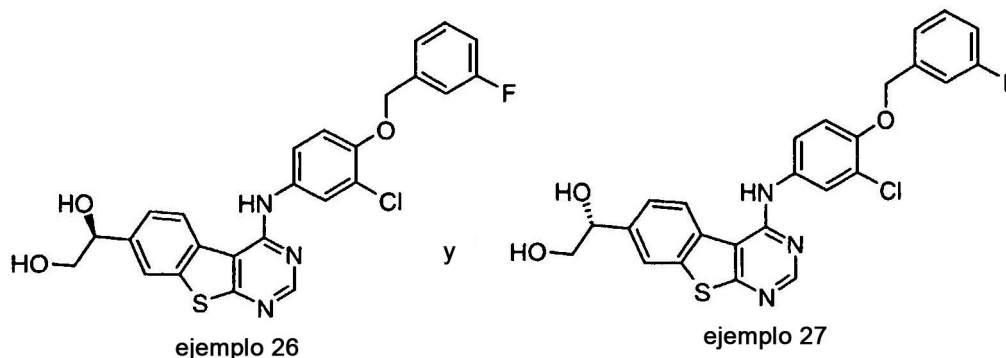
Ejemplo 25**Preparación de 1-[4-{(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)amino}[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]etano-1,2-di-ol**

A una solución de *N*-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-vinil[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (110 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.) en acetona (4 ml) y agua (0,4 ml) se le añadieron NMO (33 mg, 0,29 mmol, 1,2 equiv.) y una cantidad catalítica de tetróxido de osmio (VIII) (2,5% en peso en *t*-BuOH) a ta en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 14 h. Se añadió sulfito sódico (200 mg) a la mezcla de reacción y se agitó durante 20 min. La mezcla de

reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice con Celite® encima y se lavó con EtOAc (3 x 20 ml). La solución de filtrado se concentró después y se trituró con DCM, obteniendo un sólido de color pardo (58 mg, 0,12 mmol, 49%). RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,45 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,31-7,24 (m, 2 H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,05 (t, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,09 (m, 1 H), 3,72 (m, 2 H), TR CLEM = 3,59 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496$

Ejemplos 26 y 27

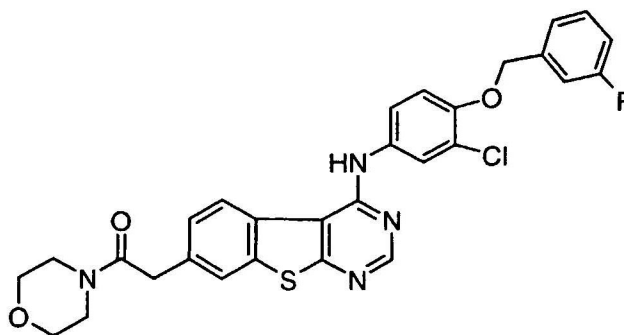
Preparación de (1S)-1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]etano-1,2-diol y (1R)-1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]etano-1,2-diol



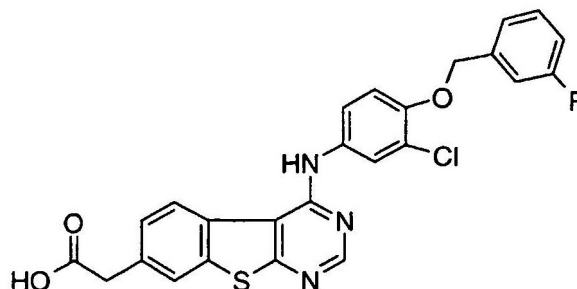
La mezcla racémica de 1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]etano-1,2-diol (240 mg, 0,48 mmol) se separó por HPLC quiral [Condiciones: CHiralpak AD 5 micrómetros 20 x 250 mm. Eluyentes: A = Hexano, B = 3-1 MeOH-EtOH. 50% B (+ET3N al 0,1% mediante una bomba de adición) con un flujo de 15 ml/min UV 215] dando (1S)-1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]etano-1,2-diol en forma de un sólido de color blanco (98,5 mg, 41%) y (1R)-1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]etano-1,2-diol (95,7 mg, 48%) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,45 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,31-7,24 (m, 2 H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,05 (t, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,09 (m, 1 H), 3,72 (m, 2 H), TR CLEM = 3,59 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496$.

Ejemplo 28

Preparación de 2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-benzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-1-morfolin-4-il-etanona



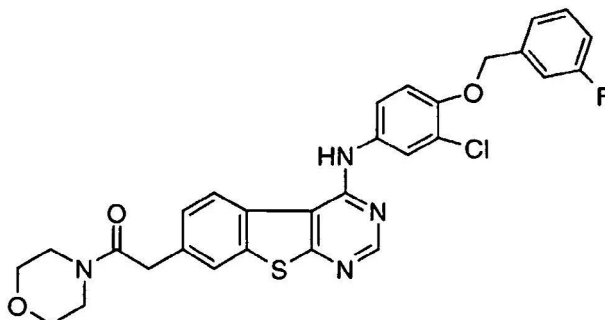
Etapla 1. Preparación de ácido {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-benzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-acético



A una solución en agitación de éster etílico del ácido {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-benzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-acético (400 mg, 0,766 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato

(161 mg, 3,83 mmol) en agua (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. El disolvente se evaporó, y se añadió NaOH ac. (0,2 N, 5 ml) al residuo, y la mezcla se lavó con éter dietílico (2 x 8 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 5 mediante la adición de HCl 0,5 N, y después se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron dando el producto en forma de un sólido ligeramente pardo. (350 mg, 93%). TR CLEM = 3,66 min, [M+H]⁺ = 494,1.

Etapa 2. Preparación de 2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-benzo[4,5]tieno[2,3-pirimidin-7-il]-1-morfolin-4-il-etanona

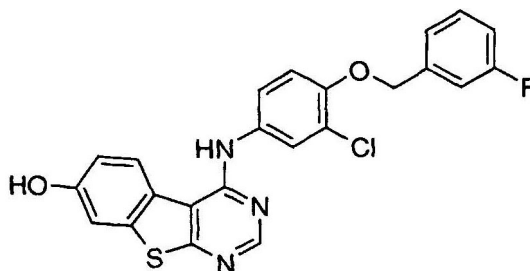


A una suspensión en agitación de ácido {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7-il}-acético (90%, 33 mg, 0,060 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (8,94 mg, 0,066 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (13,8 mg, 0,072 mmol). Se le añadió morfolina (6,29 mg, 0,072 mmol) después de 10 min, y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se puso directamente sobre CCF preparativa (CH₂Cl₂/CH₃OH = 6/1) dando el compuesto diana (18 mg, 53,2%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,97 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,53 (c, 1 H), 7,46-7,42 (m, 2 H), 7,28-7,32 (m, 2 H), 7,23 (d, 1 H), 7,16-7,18 (m, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 3,91 (2 H), 3,49-3,55 (m, 8 H); TR CLEM=3,51 min, [M+H]⁺ = 563,1.

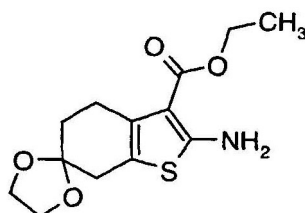
Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, los ejemplos 29-33 se prepararon de forma análoga

Ejemplo 34

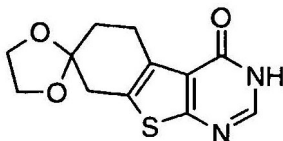
Preparación de 4-{(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)amino}[1]benzotieno[2,3]-pirimidin-7-ol



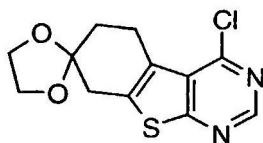
Etapa 1. Preparación de 2-amino-4,7-dihidro-5H-espiro[1-benzotiofeno-6,2'-[1,3]dioxolano]-3-carboxilato de etilo



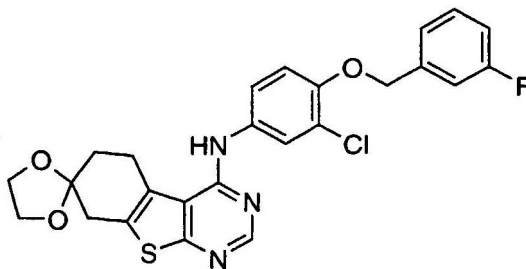
A 600 ml de etanol se le añadieron secuencialmente 1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona (25,0 g, 0,160 mol), cianoacetato de etilo (18,1 g, 0,160 mol), morfolina (14,0 g, 0,160 mol), y azufre (5,5 g, 0,160 mol). Los contenidos heterogéneos se agitaron a temperatura ambiente durante 4 días, momento después del cual todo el azufre se había disuelto. Los contenidos homogéneos se concentraron a presión reducida, y el residuo se diluyó con EtOAc (200 ml). La mezcla se lavó con agua (200 ml), y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida dando el producto deseado en forma de un aceite de color oscuro (45,0 g, 99%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,20 (s, 2 H), 4,10 (c, 2 H), 3,87 (s, 4 H), 2,66 (t, 2 H), 2,59 (s, 2 H), 1,71 (t, 2 H), 1,18 (t, 3 H); TR CLEM = 2,58 min, [M+H]⁺ = 284,2.

Etapla 2. Preparación de 3,5,6,8-tetrahidro-4H-espiro[1-benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7,2'-[1,3]dioxolan]-4-ona

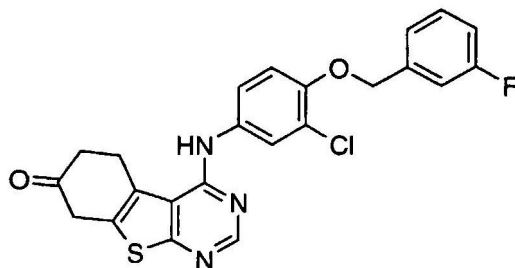
5 A una solución en agitación de 2-amino-4,7-dihidro-5H-espiro[1-benzotieno[6,2'-[1,3]dioxolano]-3-carboxilato de etilo (40,0 g, 0,142 mol) en formamida (225 ml) se le añadió formiato amónico (17,8 g, 0,282 mol). La mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 16 h, momento después del cual los contenidos heterogéneos se retiraron del calentamiento, y se dejaron enfriar a ta. Los contenidos se filtraron, la torta de filtrado sólida se lavó con agua (2 x 60 ml), y se secó por succión durante una noche dando el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (33,0 g, 88%). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,35 (s ancho, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 3,92 (s, 4 H), 2,95 (t, 2 H), 2,91 (s, 2 H), 1,83 (t, 2 H); TR CLEM = 1,87 min, [M+H]⁺ = 265,2.

Etapla 3. Preparación de 4-cloro-5,8 -dihidro-6H-espiro[1-benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7,2'-[1,3]dioxolano]

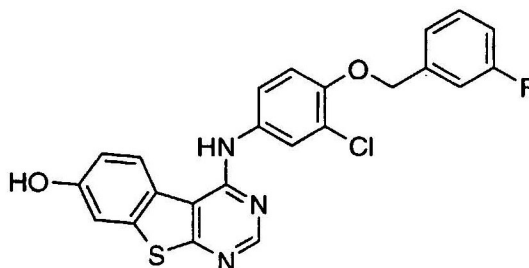
15 A una solución en agitación de 3,5,6,8-tetrahidro-4H-espiro[1-benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7,2'-[1,3]dioxolan]-4-ona (20,0 g, 0,076 mol) en POCl₃ (200 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (200 ml) durante un periodo de 15 min. Se dejó que las mezclas resultantes se calentaran a ta, y después se calentaron a 80 °C. Después de 3 h, los contenidos se retiraron del calentamiento, y se dejaron enfriar a ta. La mezcla heterogénea se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), y se concentró de nuevo para retirar adicionalmente los materiales volátiles. El residuo se diluyó después con EtOAc (100 ml) y la mezcla heterogénea se vertió en una mezcla en agitación de hielo-agua/NaHCO₃ ac. (800 ml). Después de 5 min. de agitación, los contenidos (pH ≈ 7) se filtraron y la torta de filtrado sólida se lavó con agua. El producto se secó en horno de vacío durante una noche dando el producto deseado (20,7 g, 97%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,82 (s, 1 H), 3,97 (s, 4 H), 3,10 (t, 2 H), 3,07 (s, 2 H), 1,95 (t, 2 H); TR CLEM = 2,45 min, [M+H]⁺ = 283,1.

Etapla 4. Preparación de N-(3-Cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina)-5,8-dihidro-6H-espiro[1-benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7,2'-[1,3]dioxolan]-4-amina

35 A 2-propanol (300 ml) se le añadieron secuencialmente 4-cloro-5,8-dihidro-6H-espiro[1-benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7,2'-[1,3]dioxolano] (20,7 g, 73,2 mmol), 3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina (18,4 g, 73,2 mmol), y HCl en dioxano (4 N, 0,92 ml). La suspensión se agitó con calentamiento a 80 °C, después de lo cual los contenidos se volvieron de color pardo y homogéneos. Después de 15 h, la mezcla heterogénea de color naranja amarillento oscuro se retiró del calentamiento, y se dejó enfriar a ta. Los contenidos se filtraron y el producto sólido recogido se secó a alto vacío. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en CH₃OH (50 ml), después de que resultara la formación de un segundo cultivo de producto. El segundo cultivo se recogió, y a partir de este filtrado podría obtenerse también un tercer cultivo. El cultivos de producto sólido se combinaron dando el producto final (33,5 g, 92%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,90 (t, 2 H), 3,00 (s, 2 H), 3,26 (t, 2 H), 3,97 (s, 4 H), 5,22 (s, 2 H), 7,11-7,30 (m, 4 H), 7,41-7,55 (m, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H); TR CLEM = 3,63 min, [M+H]⁺ = 498,3.

Etapla 5. Preparación de *N*-(3-Cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina)-5,8-dihidro-6*H*-benzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-ona

A una solución en agitación de ácido acético/H₂O (4:1, 600 ml) se le añadió *N*-(3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina)-5,8-dihidro-6*H*-espiro[1-benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7,2'-[1,3]dioxolan]-4-amina (34,8 g, 69,8 mmol), y los contenidos se calentaron a 80 °C durante 16 h. La mezcla de color oscuro se enfrió a ta, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se suspendió en NaHCO₃ ac. 1 N. La solución (500 ml), se agitó durante 10 min, y se filtró. El sólido recogido se lavó de nuevo vigorosamente con H₂O (500 ml) y se filtró dando el producto deseado, que se secó al vacío con calentamiento a 40 °C durante 24 h. El producto final se recogió (30,8 g, 97%) en forma de un sólido de color naranja. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,66 (t, 2 H), 3,44 (t, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 7,14-7,32 (m, 4 H), 7,40-7,52 (m, 2 H), 7,75 (d, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H); TR CLEM = 3,50 min, [M+H]⁺ = 454,1.

Etapla 6. Preparación de 4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[11 benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-ol**Procedimiento A**

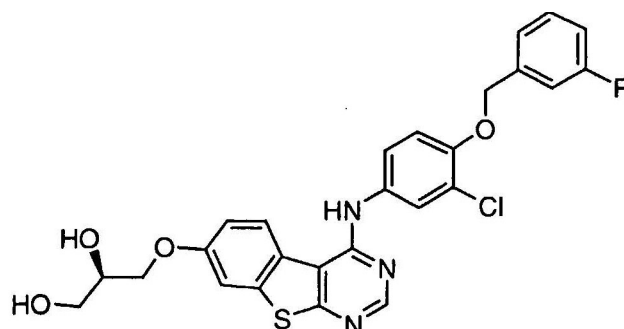
A una solución de DDQ (600,0 mg, 2,64 mmol, 1,2 equiv.) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadió *N*-(3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina)-5,8-dihidro-6*H*-benzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-ona (1,0 g, 2,20 mmol, de la etapa 5) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 15 h y después se enfrió a ta, momento después del cual precipitó un sólido de color pardo. El sólido se filtró y se lavó con 1,4-dioxano (2 x 30 ml). El filtrado se concentró al vacío. Se vertió lentamente NaHCO₃ saturado (50 ml) en el filtrado concentrado a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y después se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5%/DCM) produciendo un sólido de color pardo (539,2 mg, 54%). RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,49 (s, 1 H), 8,33 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1 H), 7,14 (td, 1 H), 5,29 (s, 2 H), TR CLEM = 3,60 min, [M+H]⁺ = 452,1.

Procedimiento B

Una mezcla de *N*-(3-Cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina)-5,8-dihidro-6*H*-benzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-ona (3,5 g, 8 mmol) y sulfóxido de tetrametileno (8,3 ml, 93 mmol) se calentó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se juzgó completa por CCF (Eluyente: MeOH al 5%/DCM). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió éter dietílico (2 x 15 ml) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La fase de éter se decantó después. Al aceite restante se le añadió acetonitrilo (35 ml) seguido de adición lenta de agua (113 ml) durante un periodo de 5 min. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto se filtró, se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío a temperatura ambiente durante 48 horas dando 4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi] fenil}amino)[11 benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-ol (3,30 g, 95%) en forma de un sólido pardo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,05 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,36 (m, 1 H), 7,73 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 8,96, 2,73 Hz, 1 H), 7,45 (2 H, m), 7,30 (m, 2 H), 7,18 (m, 2 H), 7,04 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H), 5,25 (s, 2 H); TR CLEM = 3,61 min, [M+H]⁺ = 452,1.

Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, el ejemplo 110 se preparó de forma análoga.

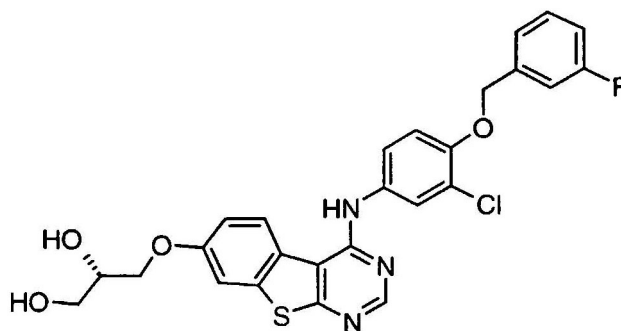
Ejemplo 35

Preparación de
il]oxi}propano-1,2-diol(2R)-3-[[4-{{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino}[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-

A una solución de 4-{{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino}[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-ol (30 mg, 0,07 mmol) en EtOH (1,0 ml) se le añadió (R)-(+)-glicidol (5 mg, 0,07 ml, 1,0 equiv.) y trietilamina (0,34 mg, 0,0035 mmol, 0,05 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 15 h y después se enfrió a ta. Los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa dando (2R)-3-[[4-{{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino}[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-yl]oxi]propano-1,2-diol en forma de un sólido de color blanco (14,8 mg, 40%). RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,45 (s, 1 H), 8,32 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J = 2,3, 9,0 Hz, 2 H), 7,16 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,05 (td, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,20 (m, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 4,04 (m, 1 H), 3,72 (m, 2 H), TR CLEM = 3,32 min, [M+H]⁺ = 526,1.

Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, el ejemplo 111 se preparó de forma análoga.

Ejemplo 36

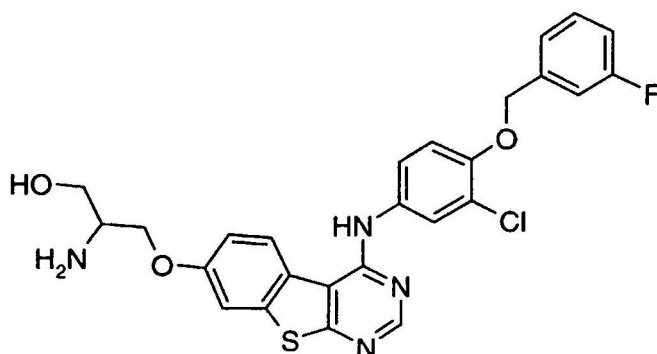
Preparación de
il]oxi}propano-1,2-diol(2S)-3-[[4-{{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino}[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-

A una solución de 4-{{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino}[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-ol (30 mg, 0,07 mmol) en EtOH (1,0 ml) se le añadió (S)-(-)-glicidol (5 mg, 0,07 mmol, 1,0 equiv.) y trietilamina (0,34 mg, 0,0035 mmol, 0,05 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 15 h y después se enfrió a ta. El disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa dando (2S)-3-[[4-{{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino}[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-yl]oxi]propano-1,2-diol en forma de un sólido de color blanco (14,8 mg, 40%). RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,45 (s, 1 H), 8,32 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J = 2,3, 9,0 Hz, 2 H), 7,16 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,05 (td, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,20 (m, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 4,04 (m, 1 H), 3,72 (m, 2 H), TR CLEM = 3,36 min, [M+H]⁺ = 526,2.

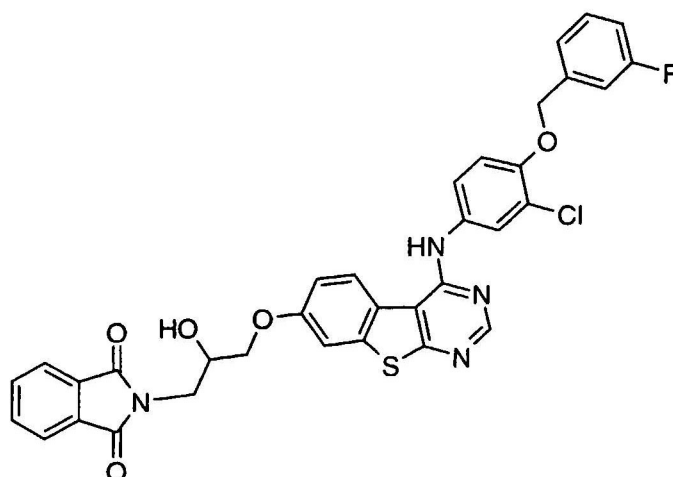
Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, el ejemplo 112 se preparó de forma análoga.

Ejemplo 37

Preparación de
il]oxi}propan-2-ol1-amino-3-[[4-{{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino}[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-

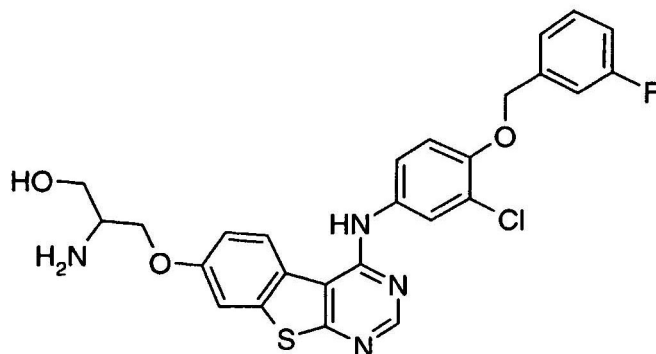


Etapa 1. Preparación de 2-(3-(4-(3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino)-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7-iloxi)-2-hidroxi-propil)-isoindol-1,3-diona



A una solución de 4-((3-cloro-4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)[1] benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-ol (150 mg, 0,33 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió (2,3-epoxipropil)ftalimida (101,2 mg, 0,50 mmol, 1,5 equiv.) y trietilamina (1,68 mg, 0,02 mmol, 0,05 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 15 h y después se enfrió a ta. La mezcla resultante se concentró al vacío. El material en bruto (216 mg, 0,33 mmol) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional, TR CLEM = 3,89 min, $[M+H]^+ = 655,1$.

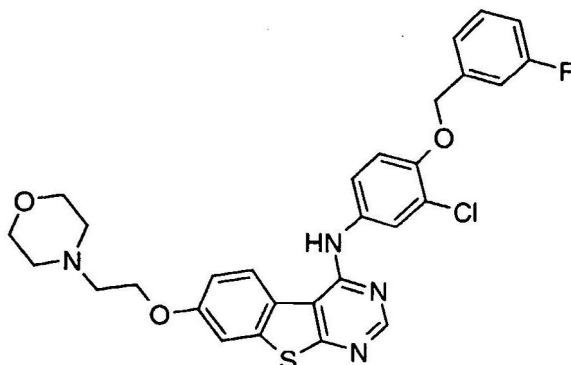
Etapa 2: Preparación de 1-amino-3-[[4-((3-cloro-4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]oxi]propan-2-ol



A una solución de material en bruto de 2-(3-(4-(3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino)-benzo[4,5]tieno[2,3-d] pirimidin-7-iloxi)-2-hidroxi-propil)-isoindol-1,3-diona (216 mg, 0,33 mmol, de la Etapa 1) en EtOH (5 ml) se le añadió hidrazina (1 ml) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a ta durante 15 h. El disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa dando 1-amino-3-[[4-((3-cloro-4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]oxi]propan-2-ol en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 12%). RMN de 1H (CD_3OD) δ 8,23 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 2,3, 9,0 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,92 (td, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 3,94 (m, 3 H), 2,81 (m, 2 H), TR CLEM = 2,84 min, $[M+H]^+ = 525,1$.

Ejemplo 38

Preparación de *N*-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-(2-morfolin-4-iletoxi)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

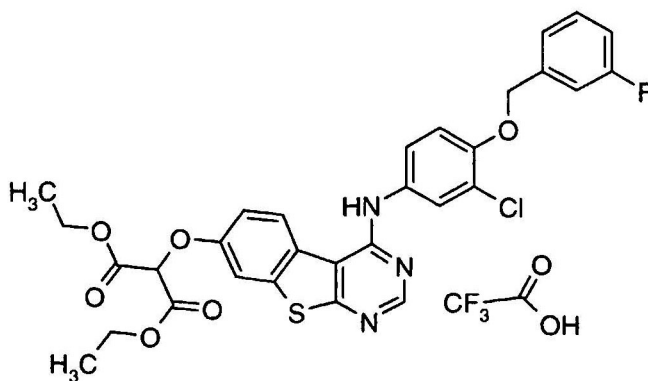


A una solución de 4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-ol (50 mg, 0,11 mmol, del Ejemplo 34) en THF (2 ml) se le añadió trifenilfosfina (43,5 mg, 0,17 mmol, 1,5 equiv.) y 1,1'-azobis(*N,N*-dimetilformamida) (28,6 mg, 0,17 mmol, 1,5 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 minutos y después se añadió 4-(2-hidroxietil)morfolina (21,8 mg, 0,17 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa dando *N*-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-(2-morfolin-4-iletoxi)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color blanco (18,1 mg, 29%). RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8,08 (s ancho, NH), 7,65 (s, 1 H), 7,62 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 6,91 (m, 2 H), 6,74 (m, 3 H), 6,63 (m, 1 H), 6,48-6,37 (m, 3 H), 4,42 (s, 2 H), 3,38 (t, 2 H), 2,75 (t, 4 H), 1,90 (t, 2 H), 1,65 (t, 4 H), TR CLEM = 2,75 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 565,20$.

Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, los ejemplos 39-41 se prepararon de forma análoga.

Ejemplo 42

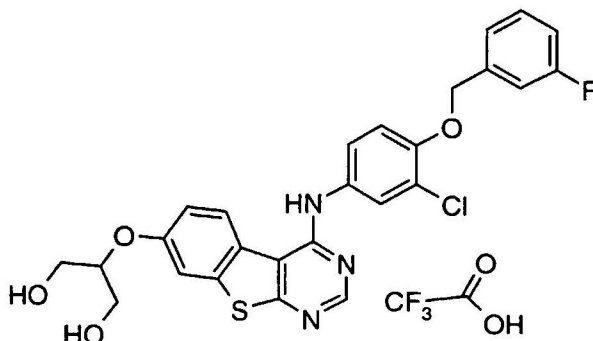
Preparación de trifluoroacetato de {[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]oxi}malonato de dietilo



A una solución de 4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-ol (300 mg, 0,66 mmol, del Ejemplo 34) en DMF anhidra (10 ml) se le añadió bromomalonato de dietilo (238 mg, 1,0 mmol, 1,5 equiv.) e hidróxido sódico (29,2 mg, 0,73 mmol, 1,1 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h momento después del cual se vertió en un matraz que contenía una mezcla de agua (30 ml) y EtOAc (30 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio saturado (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Una porción del material en bruto (10 mg) se purificó por HPLC preparativa y dio trifluoroacetato de {[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]oxi} malonato de dietilo en forma de un sólido de color blanco (3,1 mg). El resto del material en bruto (100 mg, 25%) se usó para el Ejemplo 43, sin purificación adicional. RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) δ 9,06 (s ancho, NH), 8,59 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,93 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J = 2,7, 8,7$ Hz, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,35 (dd, $J = 2,3, 9,0$ Hz, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 7,24 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,16 (td, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,34 (c, 4 H), 4,25 (s, 1 H), 1,20 (t, 6 H), TR CLEM = 4,11 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 610,10$.

Ejemplo 43

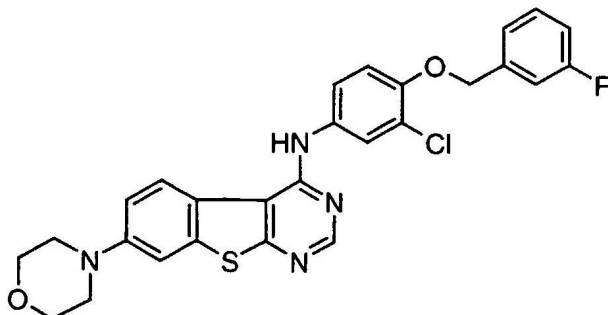
Preparación de (sal) trifluoroacetato de 2-[[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]oxi]propano-1,3-diol



A una solución de {[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]oxi}malonato de dietilo (50 mg, 0,08 mmol) en THF anhidro (2 ml) se le añadió una solución de LiAlH₄ en THF (1 M, 0,33 ml, 0,33 mmol, 4 equiv.) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla se calentó después hasta 0 °C y se inactivó con cloruro de amonio sat. saturado. La suspensión blanca resultante se filtró a través de una capa de Celite® y la capa se lavó con THF (1 x 5 ml) y EtOAc (1 x 5 ml). Los filtrados combinados se extrajeron con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa produciendo un sólido de color blanco (3,1 mg, 8%). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,88 (s ancho, 1 H, NH), 8,46 (s, 1 H), 8,42 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J = 2,7, 8,7 Hz, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1 H), 7,16 (td, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 4,42 (t, 1 H), 3,63 (m, 4 H), TR CLEM = 3,26 min, [M+H]⁺ = 526,2.

Ejemplo 44

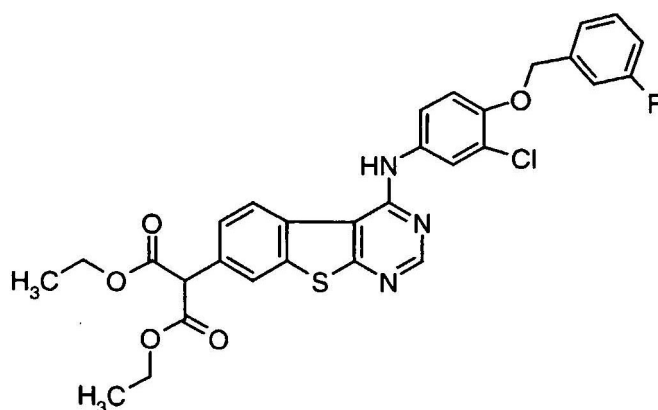
[3-Cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-(7-morfolin-4-il-benzo[4,5] tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-amina



A una suspensión en agitación de (7-bromo-benzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-amina (50 mg, 0,097 mmol) en morfolina (500 mg, 5,74 mmol) se le añadió hidruro sódico (60%, 15,5 mg, 0,388 mmol). La mezcla resultante se burbujeó con N₂ durante 2 min, seguido de la adición de 2-diciclohexilino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (1,91 mg, 4,86 μmol), y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (4,45 mg, 4,86 μmol). La mezcla se burbujeó adicionalmente con N₂ durante 2 min, y se agitó a 135 -140 °C durante 20 min. Se enfrió a ta, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂/CH₃OH = 8/1) dando el producto diana (29,0 mg, 57%). RMN de ¹H(DMSO-*d*₆) δ 8,83 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,51 (c, 1 H), 7,43-7,48 (m, 1 H), 7,28-7,32 (m, 2 H), 7,21-7,25 (m, 2 H), 7,16 (m, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 3,78 (t, 4 H), 3,26 (t, 4 H). TR CLEM = 3,90 min; [M+H]⁺ = 521,1.

Ejemplo 45

Éster dietílico del ácido 2-[4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-benzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-malónico



5

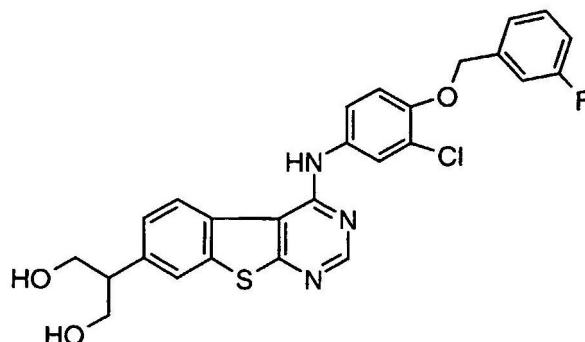
10 A una suspensión en agitación de (7-bromo-benzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-
 amina (150 mg, 0,291 mmol) en éster dietílico del ácido malónico (2 ml, 2 g, 12,5 mmol) se le añadió hidruro sódico
 (60%, 35,0 mg, 0,874 mmol). La mezcla resultante se burbujeó con N₂ durante 2 min, seguido de la adición de bifenil-4-
 15 il-di-*terc*-butil-fosfano (4,35 mg, 0,015 mmol), y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (13,3 mg, 0,015 mmol). La mezcla se
 burbujeó con N₂ durante 2 min más. La mezcla de reacción se agitó a 135 - 140 °C durante 20 min. Se enfrió a ta, y se
 concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (hexano/EtOAc = 2/1 a 1/1) dando el producto (130 mg,
 75%). RMN de ¹H (CDCl₃-*d*) δ 8,56 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,82 (a, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,49 (c,
 1 H), 7,34-7,39 (m, 1 H), 7,20-7,26 (m, 2 H), 6,99-7,05 (m, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 4,80 (s, 1 H), 4,20-4,31 (m, 4 H), 1,28-1,34
 (m, 6 H); TR CLEM = 4,23 min, [M+H]⁺ = 594,1.

Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, el ejemplo 118 se preparó de
 forma análoga.

20

Ejemplo 46

2-{4-[3-Cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-benzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-propano-1,3-diol



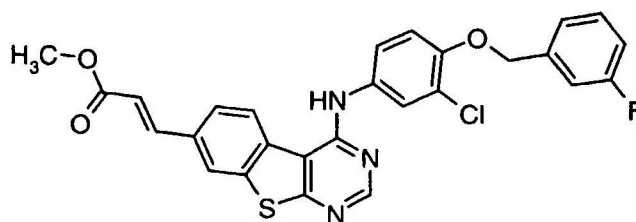
25

30 A una solución de éster dimetilico del ácido 2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-benzo[4,5]tieno[2,3-
d]pirimidin-7-il}-malónico (preparado por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 45) (60 mg, 0,106 mmol) en
 THF seco (5 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (20,1 mg, 0,53 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo
 durante 3 h, se enfrió, se inactivó con agua enfriada con hielo (15 ml) y HCl 0,2 N (0,5 ml). La mezcla se extrajo con
 EtOAc (3 x 15 ml), y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó, y el residuo se
 35 purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂/CH₃OH = 10/1) dando el producto diana (13 mg, 24%). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ
 8,97 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,53 (c, 1 H), 7,42-7,49 (m, 2 H), 7,29-7,33 (m, 2 H),
 7,21 (d, 1 H), 7,16-7,19 (m, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 3,75-3,79 (m, 3 H), 3,63-3,65 (m, 3 H), 3,00 (t, 1 H); TR CLEM = 3,22
 min, [M+H]⁺ = 510,1.

Ejemplo 47

40 **Preparación de (2*E*)-3-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il] acrilato de
 metilo**

45



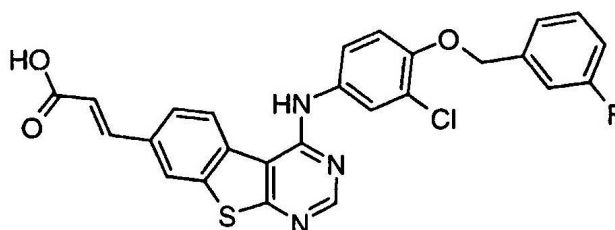
5

A una suspensión de 7-bromo-*N*-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (2 g, 3,88 mmol, 1 equiv.) en etanol (80 ml) se le añadieron acrilato de metilo (1 ml, 11,65 mmol, 3 equiv.), trietilamina (1,6 ml, 11,65 mmol, 3 equiv.), tri-*o*-tolilfosfina (71 mg, 0,23 mmol, 0,06 equiv.) y acetato de paladio (40 mg, 0,06 mmol, 0,015 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un horno microondas (Personal Chemistry) durante 30 min. Después de la refrigeración a ta, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con etanol dando (2*E*)-3-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]acrilato (1,7 g, 85%) en forma de un sólido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,11 (s, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 7,24 (d, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H); TR CLEM = 4,20 min, [M+H]⁺ = 520,1.

15

Ejemplo 48

Preparación de ácido (2*E*)-3-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]acrílico



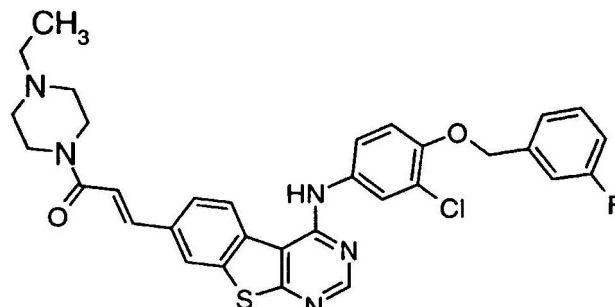
20

A una suspensión de (2*E*)-3-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]acrilato de metilo (100 mg, 0,19 mmol) en THF (3 μl) se le añadieron etanol (1 ml) e hidróxido de litio (2 N, 0,5 ml, 1 mmol, 5 equiv.). Los contenidos se agitaron a ta durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se trituyó con éter y acetato de etilo para retirar las impurezas orgánicas. Al sólido se le añadió algo de agua y HCl 1 N para ajustar el pH a ~6. El sólido se filtró y se secó obteniendo ácido (2*E*)-3-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]acrílico (50 mg, 51%). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,10 (s, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,42-7,59 (m, 3 H), 7,30 (m, 2 H), 7,23 (d, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 5,26 (s, 2 H); TR CLEM = 3,77 min, [M+H]⁺ = 506,0.

30

Ejemplo 49

Preparación de *N*-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-[(1*E*)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il][1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



35

A una solución de tolueno (5 ml), agitada y enfriada (0 °C), se le añadió trimetil aluminio en hexano (2 M, 0,77 ml, 1,54 mmol, 4 equiv.) y se agitó durante 10 min a 0 °C seguido de la adición de 1-etil piperazina (48 mg, 0,42 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 5 min más a 0 °C y después se calentó a ta. Una suspensión de (2*E*)-3-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]acrilato de metilo (200 mg) en tolueno se añadió a la mezcla generada anteriormente. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriarla a ta, se vertió en una mezcla fría (0 °C) de solución ac. de NH₄Cl y EtOAc. La mezcla similar a un gel resultante se filtró a través de una capa de Celite® y la capa se lavó con EtOAc. Las fases de EtOAc combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se trituyó cuidadosamente con éter, produciendo un sólido de color amarillo (200 mg, 86%). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,08 (s, 1 H), 8,54 (m, 3 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H),

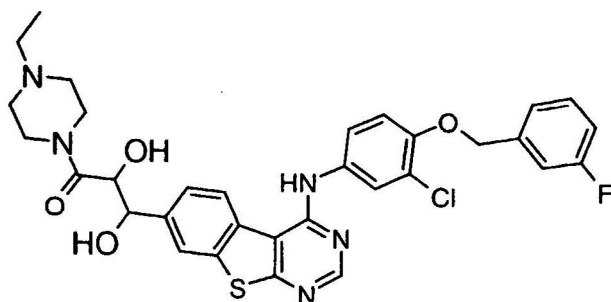
45

7,52 (dd, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,32 (m, 2 H), 7,24 (d, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,74 (m, 2 H), 3,58 (m, 2 H), 2,35 (m, 6 H), 1,0 (t, 3 H); TR CLEM = 3,03 min, $[M+H]^+ = 602,0$.

Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, los ejemplos 50-55 se prepararon de forma análoga.

5 Ejemplo 56

Preparación de 1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-3-(4-etilpiperazin-1-il)-3-oxopropano-1,2-diol

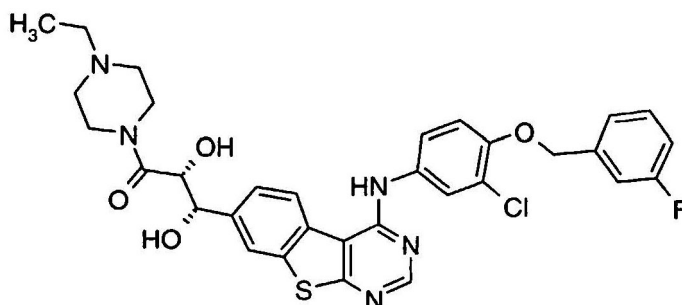


A una suspensión de *N*-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-[(1*E*)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il][1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (150 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.) en THF (5 ml) se le añadieron tetróxido de osmio (2,5% en peso en *t*-BuOH, 0,03 ml, 0,01 equiv.), 4-metil-morfolina-*N*-óxido (58 mg, 0,5 mmol, 2 equiv.) y un poco de agua. Después de agitar a ta durante 16 h, se añadió Na₂SO₃ sat. y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. más. Los contenidos orgánicos se extrajeron con EtOAc, se secaron (MgSO₄) y se concentraron dando el producto en bruto (150 mg). Una porción del residuo (50 mg) se purificó por CCF preparativa usando MeOH al 5%/DCM produciendo (12 mg, 23%). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,97 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,49 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,24 (d, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 5,64 (d, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 5,03 (d, 1 H), 4,87 (t, 1 H), 4,52 (m, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,3 (m, 3 H), 2,17 (m, 5 H), 1,91 (m, 1 H), 0,86 (t, 3 H); TR CLEM = 2,67 min, $[M+H]^+ = 636,0$.

Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, los ejemplos 59-60 se prepararon de forma análoga.

25 Ejemplo 57

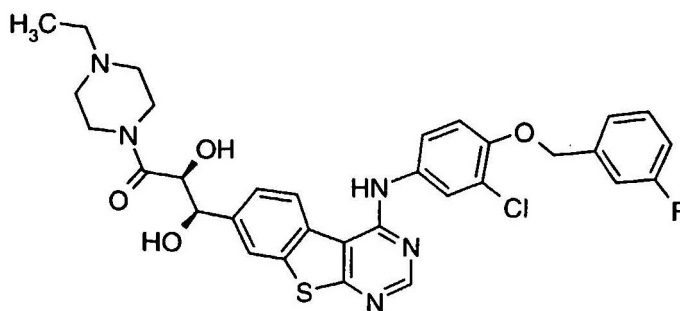
Preparación de (1*S*,2*R*)-1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-3-(4-etilpiperazin-1-il)-3-oxopropano-1,2-diol



1-[4-({3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-3-(4-etilpiperazin-1-il)-3-oxopropano-1,2-diol en bruto (100 mg) del ejemplo 56 se separó por columna de HPLC quiral, produciendo 2 diastereoisómeros usando las siguientes condiciones: columna ChiralPak AD-H (20 x 250 mm), elución de 60% B a un caudal de 15 ml/min (eluyente A: trietilamina al 0,2% en heptano y eluyente B: isopropanol) con un tiempo de ensayo total ~30 minutos. La primera fracción de HPLC (~17 min) era (1*S*,2*R*)-1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-3-(4-etilpiperazin-1-il)-3-oxopropano-1,2-diol (12,3 mg, 25%). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,97 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,49 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,24 (d, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 5,64 (d, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 5,03 (d, 1 H), 4,87 (t, 1 H), 4,52 (m, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,3 (m, 3 H), 2,17 (m, 5 H), 1,91 (m, 1 H), 0,86 (t, 3 H); TR CLEM = 2,68 min, $[M+H]^+ = 636,1$.

Ejemplo 58

Preparación de (1*R*,2*S*)-1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-3-(4-etilpiperazin-1-il)-3-oxopropano-1,2-diol



5

10

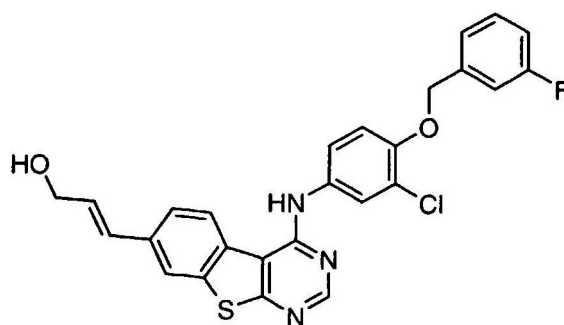
15

1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-3-(4-etilpiperazin-1-il)-3-oxopropano-1,2-diol (100 mg) del ejemplo 56 se separó por columna de HPLC quiral, produciendo 2 diastereoisómeros usando las siguientes condiciones: columna ChiralPak AD-H (20 x 250 mm), elución de 60% B a un caudal de 15 ml/min (eluyente A: trietilamina al 0,2% en heptano y eluyente B: isopropanol) con un tiempo de ensayo total ~30 minutos. La segunda fracción de HPLC (~23 min) era (1*R*,2*S*)-1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-3-(4-etilpiperazin-1-il)-3-oxopropano-1,2-diol (12,1 mg, 24%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,97 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,49 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,24 (d, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 5,64 (d, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 5,03 (d, 1 H), 4,87 (t, 1 H), 4,52 (m, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,3 (m, 3 H), 2,17 (m, 5 H), 1,91 (m, 1 H), 0,86 (t, 3 H); TR CLEM = 2,68 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 636,1$.

Ejemplo 61

Preparación de (2*E*)-3-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]prop-2-en-1-ol

20



25

A una solución en agitación y fría (0°C) de (2*E*)-3-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]acrilato de metilo (400 mg, 0,77 mmol, 1 equiv.) en THF (10 ml) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio en THF (1 M, 3 ml, 3 mmol, 4 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante 20 h y después se vertió en la solución ac. de sal de Rochelle y EtOAc. Esto se filtró a través de una capa de Celite®. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se trituró con hexano y éter produciendo (250 mg, rendimiento del 67%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,1 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,17 (d, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 6,49-6,65 (m, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 4,90 (s, 1 H), 4,11 (d, 2 H); TR CLEM = 3,71 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492,1$.

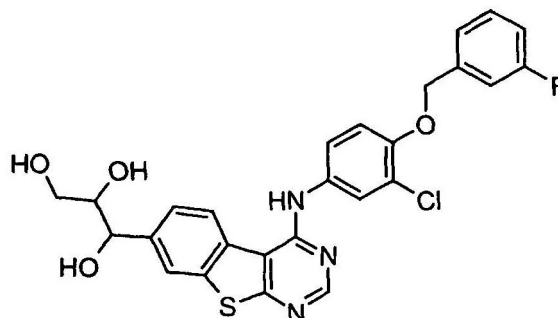
30

35

Ejemplo 62

Preparación de 1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino) [1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]propano-1,2,3-triol

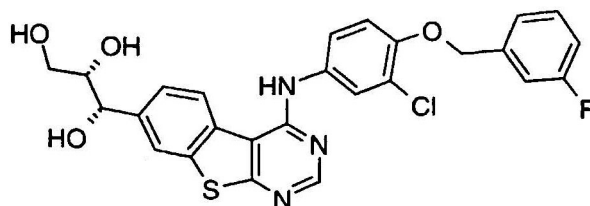
40



A una solución de (2E)-3-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino) [1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il] prop-2-en-1-ol (50 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.) en THF (1 ml) se le añadieron tetróxido de osmio ((2,5% en peso en *t*-BuOH, 6,3 µl, 0,0005 mmol, 0,005 equiv.), 4-metil-morfolina-*N*-óxido (24 mg, 0,2 mmol, 2 equiv.) y un poco de agua. Después de agitar a ta durante 16 h, se añadió Na₂SO₃ sat. y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. más. Los contenidos orgánicos se extrajeron con EtOAc, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El material en bruto se purificó por CCF preparativa usando MeOH al 5%/DCM produciendo 1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]propano-1,2,3-triol (10 mg, 20%). RMN de ¹H (THF-*d*₆) δ 8,36 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,51 (dd, 1 H), 7,47 (dd, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 7,00 (d, 1 H), 6,91 (m, 1 H), 5,25 (dd, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,70 (d, 1 H), 3,70 (m, 1 H), 3,51 (m, 1 H), 3,46 (s, 1 H), 3,39 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H); TR CLEM = 3,16 min, [M+H]⁺ = 526,1.

Ejemplo 63

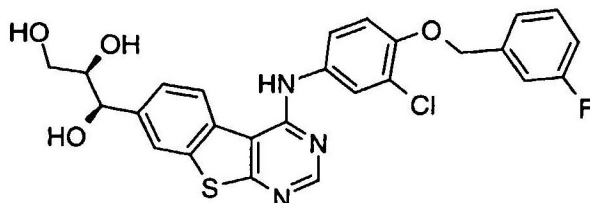
Preparación de (1S,2S)-1-4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino) [1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]propano-1,2,3-triol



1-[4-({3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno [2,3-d] pirimidin-7-il]propano-1,2,3-triol en bruto se separó por HPLC quiral produciendo 2 diaestereoisómeros usando las siguientes condiciones: columna ChiralPak AD-H (4,6 x 250 mm), elución de 60% B a un caudal de 15 ml/min [eluyente A: trietilamina al 0,2% en heptano y eluyente B: metanol/etanol (1:1)] con un tiempo de ensayo total ~30 min. La primera fracción de HPLC (~18 min) era (1S,2S)-1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]propano-1,2,3-triol (5,0 mg, 50%) RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,96(s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,24 (d, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 5,33 (d, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,75 (t, 1 H), 4,66 (d, 1 H), 4,52 (t, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H); TR CLEM = 3,14 min, [M+H]⁺ = 526,0.

Ejemplo 64

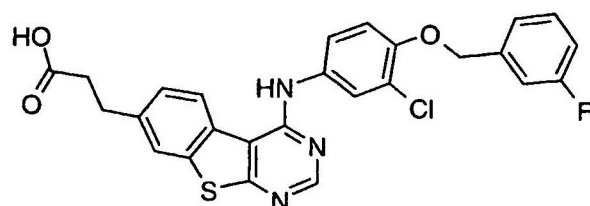
Preparación de (1R,2R)-1-4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil} amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]propano-1,2,3-triol



1-[4-({3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno [2,3-d] pirimidin-7-il]propano-1,2,3-triol en bruto se separó por HPLC quiral produciendo 2 diaestereoisómeros usando las siguientes condiciones: columna ChiralPak AD-H (4,6 x 250 mm), elución de 60% B a un caudal de 15 ml/min [eluyente A: trietilamina al 0,2% en heptano y eluyente B: metanol/etanol (1:1)] con un tiempo de ensayo total ~30 min.. La segunda fracción de HPLC (~25 min) era (1R,2R)-1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]propano-1,2,3-triol (5,5 mg, 55%) RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,96 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,24 (d, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 5,33 (d, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,75 (t, 1 H), 4,66 (d, 1 H), 4,52 (t, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H); TR CLEM = 3,14 min, [M+H]⁺ = 526,1.

Ejemplo 65

Preparación de ácido 3-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]propanoico

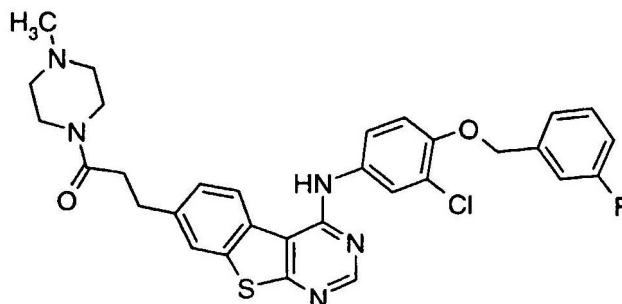


Bajo una capa de N₂ se añadió Pd al 10%-C (4 mg)) a un matraz, que se lavó abundantemente con N₂ y el catalizador se humedeció con THF. Una solución de ácido (2E)-3-[4-((3-cloro-4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]acrílico (40 mg, 0,08 mmol) en THF (2 ml) se añadió también al matraz anterior. El matraz se sometió a vacío y se introdujo H₂ en el mismo. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H₂ a ta durante 16 h. El Pd-C se filtró cuidadosamente y el filtrado se concentró produciendo un sólido de color blanco (30 mg, 75%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,95 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,30 (m, 2 H), 7,24 (d, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 2,99 (t, 2 H), 2,59 (t, 2 H); TR CLEM = 3,73 min, [M+H]⁺ = 508,1.

Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, los ejemplos 67-70 se prepararon de forma análoga.

Ejemplo 66

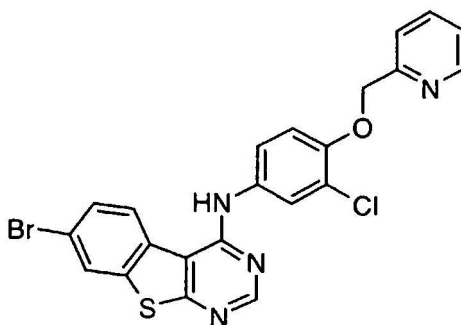
Preparación de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil][1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



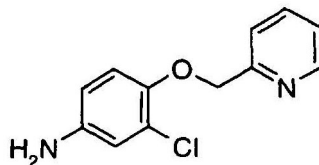
Se mezclaron ácido 3-[4-((3-cloro-4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]propanoico (25 mg, 0,05 mmol, 1 equiv.), 4-metil piperazina (6 mg, 0,06 mmol, 1,2 equiv.), 1-[3-(dimetilaminopropil)]-3-etil carbodiimida (14,1 mg, 0,07 mmol, 1,5 equiv.), 4-metil morfolina (10 mg, 0,1 mmol, 2 equiv.) y 1-hidroxibenzotriazol (14 mg, 0,1 mmol, 2 equiv.) en DMF y se agitó a ta durante 16 h. Se añadieron agua y EtOAc y la extracción se realizó 3 veces. Las fases orgánicas se concentraron y se purificaron por CCF preparativa usando MeOH al 5%/DCM produciendo un producto sólido (18,5 mg, 64%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,30 (m, 2 H), 7,23 (d, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 3,41 (m, 4 H), 2,99 (t, 2 H), 2,72 (t, 2 H), 2,20 (m, 4 H), 2,13 (s, 3 H); TR CLEM = 2,87 min, [M+H]⁺ = 590,2.

Ejemplo 71

4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino] [1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-ol



Etapla 1. Preparación de 3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamina

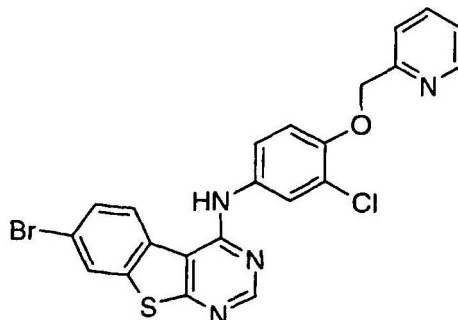


Se suspendieron 2-cloro-4-nitro fenol (10 g, 57,6 mmol, 1 equiv.), cloruro de 2-picolilo en cloruro de hidrógeno (9,45 g, 57,6 mmol, 1 equiv.), carbonato de cesio 41,3 (126,8 mmol, 2,2 equiv.) y yoduro sódico (8,64 g, 57,6 mmol, 1 equiv.) en 200 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a 60 °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 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 una capa de Celite®. El filtrado se concentró al vacío y se neutralizó con 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) dando 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamina (3,2 g, 52%) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 5,18 (s, 2 H), 6,50 (dd, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,73 (td, 1 H), 8,55 (m, 1 H); TR CLEM = 0,89 min, [M+H]⁺ = 235,1.

Etapla 2. Preparación de 7-bromo-N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil][1] benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

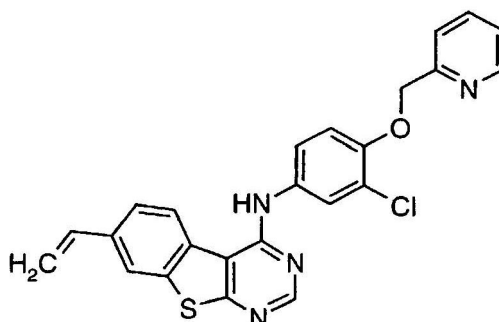


Una mezcla de 7-bromo-4-cloro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina (4,85 g, 16,2 mmol), 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamina (4,73 g, 18,1 mmol, 1,12 equiv.), y HCl en dioxano (4,0 M, 7,25 ml) en IPA (100 ml) se calentó a reflujo durante 3 días. La suspensión se filtró y se lavó con IPA (3 x 20 ml) para recoger un sólido de color tostado claro. El sólido se trituroó con éter dando un sólido de color amarillo. El sólido de color amarillo se añadió a una solución saturada de NaHCO₃ en unas pocas porciones, para ajustar el pH a 7. La suspensión se agitó a ta durante 5 min y después se filtró y se lavó con agua y metanol dando un sólido de color amarillo. El sólido se puso en un horno de vacío a 35 °C durante 60 h, produciendo 6,48 g (76%) de producto. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,81 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,37 (t, 1 H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 7,80 (dd, J = 2,1, 8,9 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 2,1, 8,9 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,51 (s, 2 H); TR CLEM = 3,43 min, [M+H]⁺ = 499,0.

Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, el ejemplo 113 se preparó de forma análoga.

Ejemplo 72

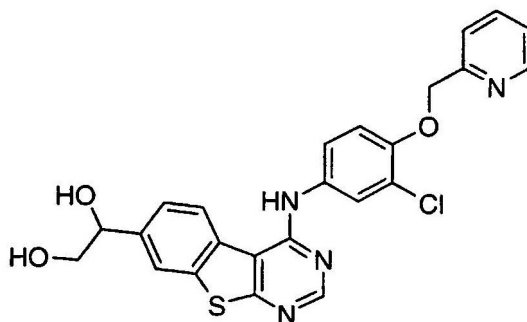
Preparación de N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-vinil[1] benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una solución de 7-bromo-N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil][1] benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina (5,0 g, 10,0 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) y agua (5,0 ml) se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (580 mg, 0,50 mmol, 0,05 equiv.), viniltrifluoroborato potásico (1,48 g, 11,1 mmol, 1,1 equiv.), y carbonato sódico (2,66 g, 25,1 mmol, 2,5 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se vertió en un matraz que contenía una mezcla de agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía (EtOAc al 5%/hexano) dando un sólido de color blanquecino (4,84 g, 97%). RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,72 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,28 (t, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,72 (m, 2 H), 7,55 (dd, J = 2,1, 8,9 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,89 (m, 1 H), 5,97 (d, J = 17,6 Hz, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 5,39 (d, J = 10,9 Hz, 1 H); TR CLEM = 3,30 min, [M+H]⁺ = 445,10.

Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, los ejemplos 114 y 130 se prepararon de forma análoga.

Ejemplo 73

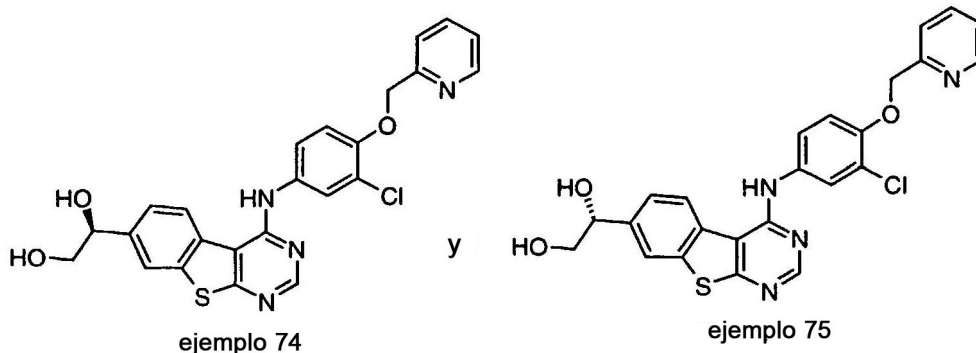
Preparación de 1-(4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino][1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etano-1,2-di-ol

A una solución de *N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-vinil[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (4,84 g, 10,88 mmol, 1 equiv., del ejemplo 72) en acetona (100 ml) y agua (10 ml) se le añadieron NMO (1,53 g, 13,1 mmol, 1,2 equiv.) y una cantidad catalítica de tetróxido de osmio (VIII) (2,5% en peso en *t*-BuOH, 0,5 ml) a ta en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h. Se añadió sulfito sódico (10 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice con Celite® encima. La capa se lavó con acetona (60 ml), DCM (60 ml), MeOH (60 ml), EtOAc (60 ml), y THF (60 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío dando un sólido de color pardo oscuro. El sólido se lavó adicionalmente con DCM (30 ml) y EtOAc (30 ml) dando un sólido de color amarillo (3,47 g, 67%). RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,57 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,92 (t, 1 H), 7,81 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,88 (t, 1 H), 3,73 (m, 2 H); TR CLEM = 2,39 min, [M+H]⁺ = 479,10.

Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, los ejemplos 115 y 131 se prepararon de forma análoga.

Ejemplos 74 y 75

Preparación de (1*S*)-1-(4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino][1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etano-1,2-di-ol y (1*R*)-1-(4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino][1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etano-1,2-di-ol

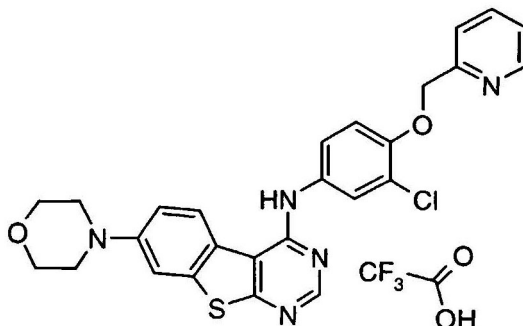


La mezcla racémica de 1-(4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino][1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etano-1,2-di-ol (3,47 g, 7,25 mmol) se separó por HPLC quiral [Condiciones: Chiralpak AD 5 micrómetros 20 x 250 mm. Eluyentes: A = Hexano, B = 3-1 MeOH-IPA. Gradiente 50-80% de B (+ET3N al 0,1% mediante una bomba de adición) durante 20 min con un flujo de 15 ml/min. UV 280]. La primera fracción de HPLC (~12,5 min) era (1*S*)-1-(4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino][1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etano-1,2-di-ol (1,35 g, 39%) en forma de un sólido de color blanco (ejemplo 74). RMN de ¹H (DMF-*d*₇) δ 9,16 (s ancho, 1 H), 8,80 (m, 2 H), 8,73 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,10 (t, 1 H), 7,81-7,90 (m, 3 H), 7,56 (m, 1 H), 7,51 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 5,69 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 5,06 (m, 2 H), 3,88 (t, 2 H); TR CLEM = 2,39 min, [M+H]⁺ = 479,10. La segunda fracción de HPLC (~18 min) era (1*R*)-1-(4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino][1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etano-1,2-di-ol (1,27 g, 37%) en forma de un sólido de color blanco (ejemplo 75). RMN de ¹H (DMF-*d*₇) δ 9,16 (s ancho, 1 H), 8,80 (m, 2 H), 8,73 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,10 (t, 1 H), 7,81-7,90 (m, 3 H), 7,56 (m, 1 H), 7,51 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 5,69 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 5,06 (m, 2 H), 3,88 (t, 2 H); TR CLEM = 2,39 min, [M+H]⁺ = 479,10.

Usando el procedimiento descrito en los ejemplos 74 y 75 y los materiales de partida apropiados, los ejemplos 116 y 117 se prepararon de forma análoga.

Ejemplo 76

Preparación de trifluoroacetato de *N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-morfolin-4-il[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

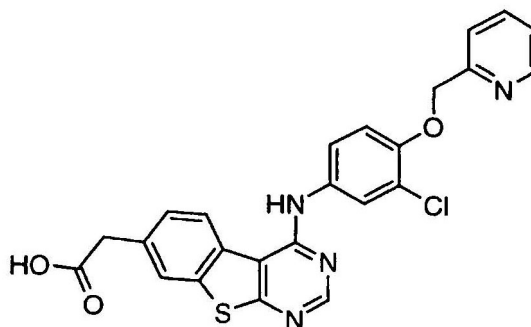


A un vial seco de 8 ml que contenía 7-bromo-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil][1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,06 mmol, del Ejemplo 71) se le añadieron secuencialmente tris(dibencildienacetona)dipaladio (2,7 mg, 0,003 mmol, 0,05 equiv.), 2-diciclohexilino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (1,2 mg, 0,003 mmol, 0,05 equiv.) y NaH (4,3 mg, 0,18 mmol, 3 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. Al final se añadió morfolina (0,5 ml) al vial de reacción como disolvente y reactivo. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 20 min antes de enfriarla a ta. La mezcla en bruto se separó por HPLC preparativa dando un sólido de color blanco (6,2 mg, 16,7%). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,86 (s ancho, 1 H), 8,61 (d, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,93 (t, 1 H), 7,74 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,61 (m, 2 H), 7,51 (dd, *J* = 2,6,8,9 Hz, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 3,78 (t, 4 H), 3,26 (t, 4 H); TR CLEM = 3,01 min, [M+H]⁺ = 504,1.

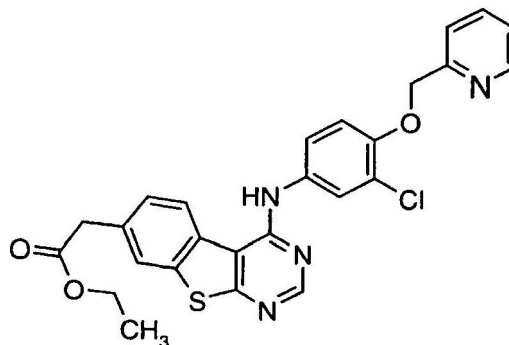
Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, los ejemplos 77-80, 119, y 120 se prepararon de forma análoga.

Ejemplo 94

Preparación de ácido (4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino][1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il)acético



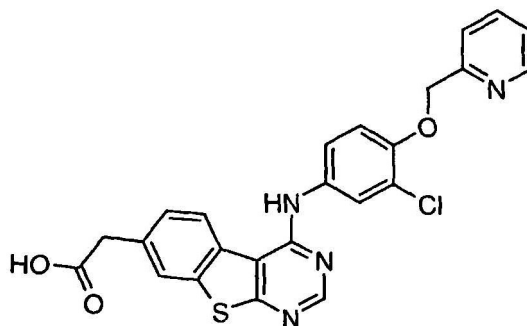
Etapas 1. Preparación de 4-[[3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]amino][1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]acetato de etilo



A una solución de éster etílico del ácido (4-cloro-benzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-acético (500 mg, 1,63 mmol, 1 equiv., del ejemplo 1 Etapa 7) en alcohol isopropílico (20 ml) y HCl en dioxano (4 N, 0,1 ml) se le añadió 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamina (497,3 mg, 2,12 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas a 155 °C durante 15 min. La mezcla se dejó enfriar a ta, tiempo durante el cual precipitó un sólido amarillo

de la solución. El sólido se filtró, se lavó con IPA (3 x 10 ml) y después se secó en horno de vacío a 35 °C durante 15 h hasta un sólido de color amarillo (612 mg, 74%). RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,66 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,15 (t, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 4,18 (c, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 1,28 (t, 3 H); TR CLEM = 3,25 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 505,2$.

5 Etapa 2. Preparación de ácido (4-([3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino) [1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il)acético



10

15

20

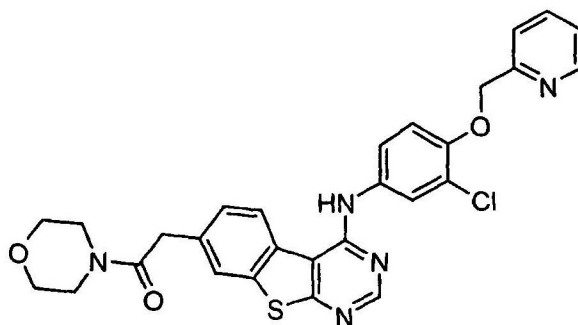
A una solución de 4-([3-cloro-4-([3-fluorobencil]oxi)fenil]amino) [1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il) acetato de etilo (165 mg, 0,33 mmol, 1 equiv.) en THF/ H_2O /MeO (1:1:1, 5 ml) se le añadió KOH sólido (36,6 mg, 0,65 mmol, 2 equiv.) a ta en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h. El disolvente se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa dando un sólido de color blanco (13,3 mg, 9%). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,0 (s ancho, H), 8,61 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,93 (t, 1 H), 7,76 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 3,77 (s, 2 H); TR CLEM = 3,08 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477,2$

Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, los ejemplos 121 y 135 se prepararon de forma análoga.

Ejemplo 95

25

Preparación de *N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



30

35

40

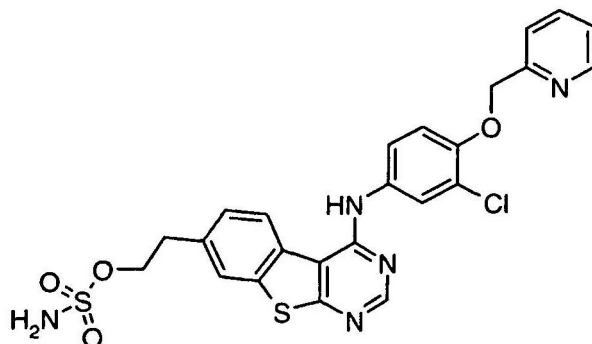
A una solución de ácido (4-([3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il)acético (50 mg, 0,10 mmol, 1 eq, del ejemplo 94) en DCM (2 ml) se le añadieron HOBt (14 mg, 0,10 mmol, 1 equiv.) y EDCI (24 mg, 0,13 mmol, 1,2 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla se agitara a ta durante 5 min, se añadió morfolina. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 15 h. El disolvente se concentró al vacío. Se añadió metanol al residuo y precipitó un sólido de color blanco de la solución. El sólido se filtró, se lavó con metanol (2 x 3 ml) y después se secó al vacío obteniendo un sólido de color blanco (27,8 mg, 0,05 mmol, 51%). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,0 (s ancho, 1 H), 8,58 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,87 (t, 1 H), 7,76 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,50 (m, 8 H); TR CLEM = 2,69 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 546,20$

Usando el procedimiento descrito anteriormente y los materiales de partida apropiados, los ejemplos 96-108, 122-126, y 136-146 se prepararon de forma análoga.

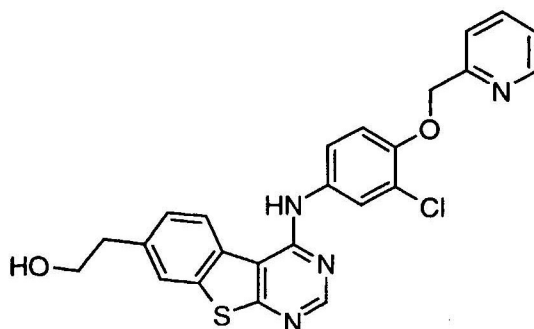
Ejemplo 109

45

Preparación de sulfamato de 2-(4-([3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etilo

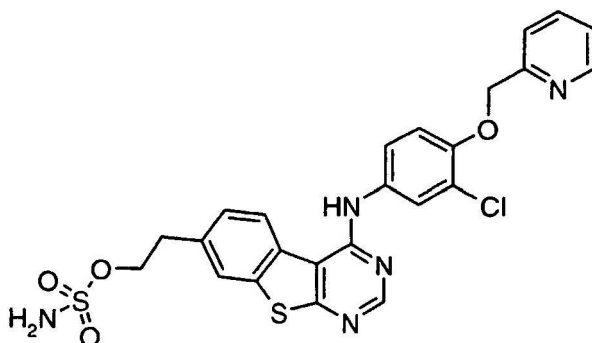


Etap 1: Preparación de 2-(4-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etanol



A una solución de [4-((3-cloro-4-((3-fluorobencil)oxi) fenil)amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il] acetato de etilo (5,45 g, 10,8 mmol, 1 equiv.) en THF (200 ml) se le añadió solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en THF (63,6 ml, 63,6 mmol, 5,8 equiv.) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante 15 h. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con sal de Rochelle y se formó algo de suspensión de color amarillo. El sólido de color amarillo se filtró y se lavó con salmuera (100 ml) y agua (3 x 100 ml), se secó en el horno de vacío a 35 °C durante 40 h dando un sólido de color amarillo como producto (3,92 g, 75%). RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,55 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,91 (t, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 7,39 (m, 1 H), 7,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,87 (t, 2 H), 3,01 (t, 2 H); TR CLEM = 3,08 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 463,20$

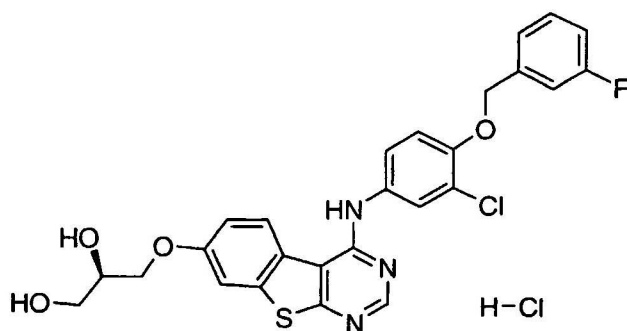
Etap 2: Preparación de sulfamato de 2-(4-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etilo



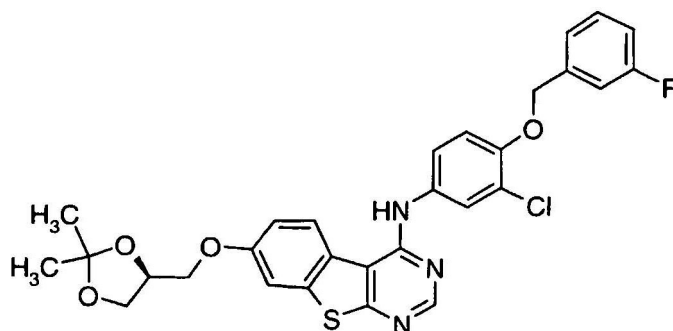
A una solución de 2-(4-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etanol (35 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.) en *N,N*-dimetilacetamida (2 ml) se le añadió clorosulfonamida (87 mg, 0,76 mmol, 10 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h. El disolvente se concentró al vacío. El material en bruto se separó por HPLC-prep dando un sólido de color blanco (18,6 mg, 43%) como producto. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,0 (s ancho, 1 H), 8,60 (d, $J = 4,6$ Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,88 (t, 1 H), 1,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,37 (t, 1 H), 7,26 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 4,36 (t, 2 H), 3,19 (t, 2 H); TR CLEM = 3,08 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 542,10$

Ejemplo 147

Preparación de clorhidrato de ((2*R*)-3-[[4-((3-cloro-4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]oxi]propano-1,2-diol

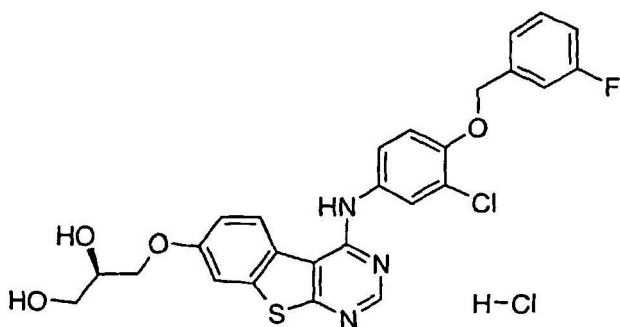


Etapla 1 Preparación de [3-Cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-[7-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-benzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-amina



Una mezcla de 4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-ol (0,11 g, 0,24 mmol), *p*-toluenosulfonato de *R*-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo (0,108 g, 0,36 mmol) y carbonato de cesio (0,24 g, 1 mol) en *N,N'*-dimetilformamida (1,5 ml) se calentó a 80 °C. La reacción se juzgó completa por CCF (Eluyente: MeOH al 2%/Diclorometano) después de 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con diclorometano (15 ml) y se extrajo con agua (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente en hexanos de acetato de etilo ~40%/hexanos como eluyente dando [3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-[7-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-benzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-amina (0,11 g, 80%) en forma de una espuma blanca. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 9,00 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 15,85, 2,54 Hz, 2 H), 7,51 (dd, J = 8,90, 2,64 Hz, 1 H), 7,45 (td, J = 8,02, 5,87 Hz, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,18 (m, 3 H), 5,26 (s, 2 H), 4,46 (cd, J = 6,33, 4,50 Hz, 1 H), 4,14 (m, 3 H), 3,79 (dd, J = 8,41, 6,26 Hz, 1 H), 1,38 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H); TR CLEM = 4,17 min, [M+H]⁺ = 566,2

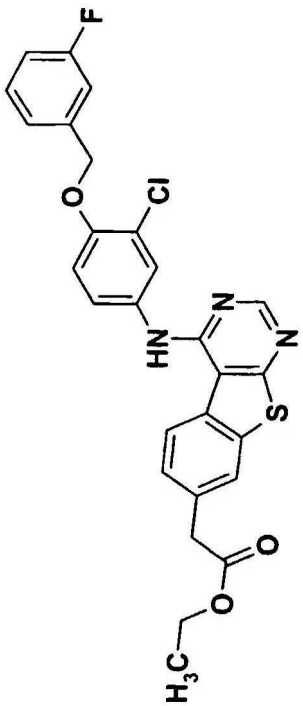
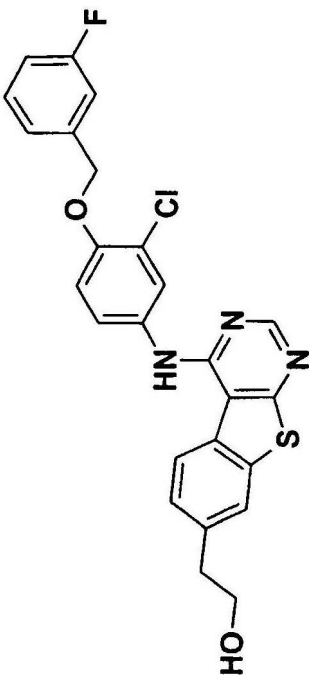
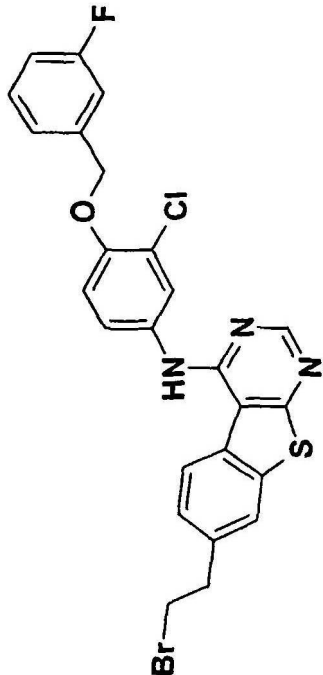
Etapla 2 Preparación de clorhidrato de ((2*R*)-3-{[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]oxi}propano-1,2-diol



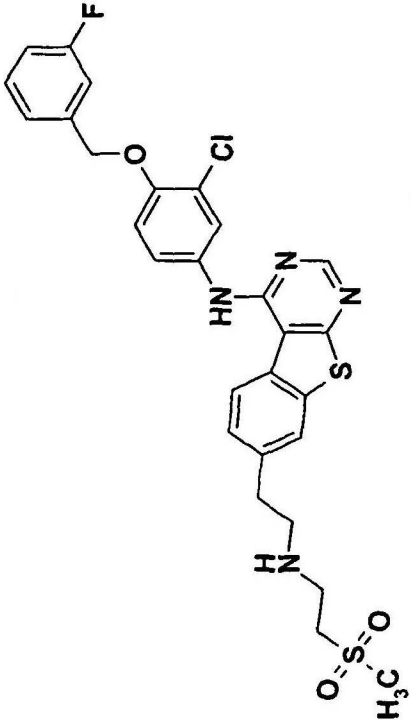
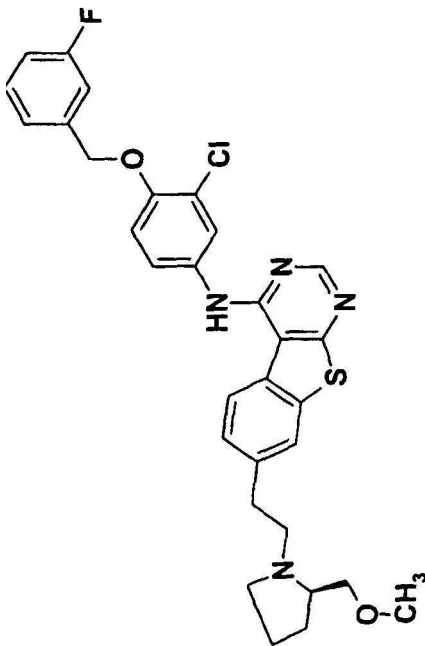
Se disolvió [3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-[7-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)benzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-amina (0,92 g, 2 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se filtró a través de un papel de filtro y el papel de filtro se lavó con acetonitrilo (2 ml). A la solución de color pardo claro a 45 °C se le añadió ácido clorhídrico concentrado (37%, 0,14 ml, 2 mmol). Al sólido resultante se le añadió acetonitrilo (5,0 ml) y después otro equivalente de ácido clorhídrico concentrado (37%, 0,14 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 1,5 horas, cuando la reacción se juzgó completa por CCF (MeOH al 3%/diclorometano + una gota de trietilamina). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el sólido se lavó con acetonitrilo (15 ml) y se secó al vacío a 40 °C sobre P₂O₅ durante 16-18 horas dando clorhidrato de ((2*R*)-3-{[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino) [1]benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il]oxi}propano-1,2-diol (0,70 g, 77%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,46 (s, 1 H), 8,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,48 (dd, $J = 8,80, 2,54$ Hz, 1 H), 7,43 (dd, $J = 7,83, 6,06$ Hz, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,17 (m, 3 H), 5,23 (s, 2 H), 4,11 (dd, $J = 9,98, 3,91$ Hz, 1 H), 3,98 (dd, $J = 9,98, 6,26$ Hz, 1 H), 3,84 (dt, $J = 9,73, 5,80$ Hz, 1 H), 3,47 (d, $J = 5,87$ Hz, 2 H); TR CLEM = 3,37 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 526,1$.

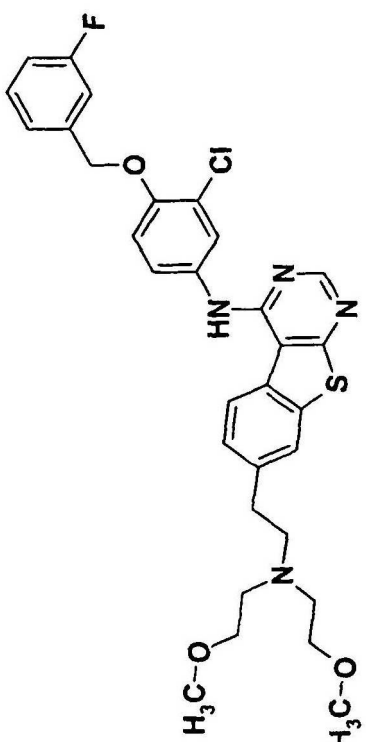
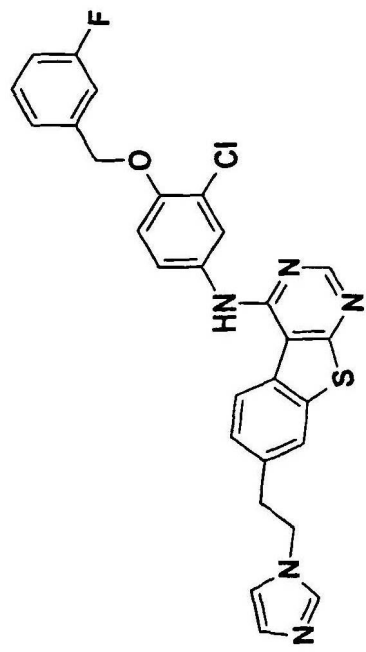
- 5 Compuestos adicionales, que se prepararon de acuerdo con los procedimientos mencionados anteriormente, se muestran en la siguiente tabla:

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
1		4,06	522,1	[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]acetato de etilo
2		3,91	480,1	2-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]etanol
3		4,25	542,2/544,1	7-(2-bromoetil)-N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

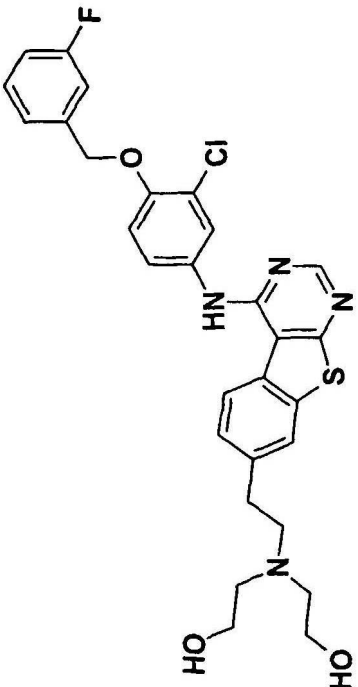
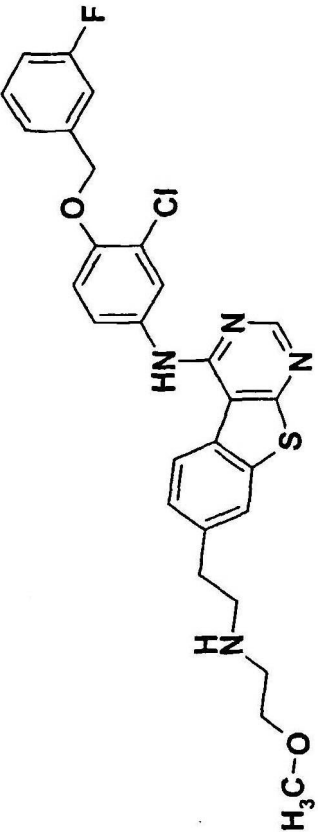
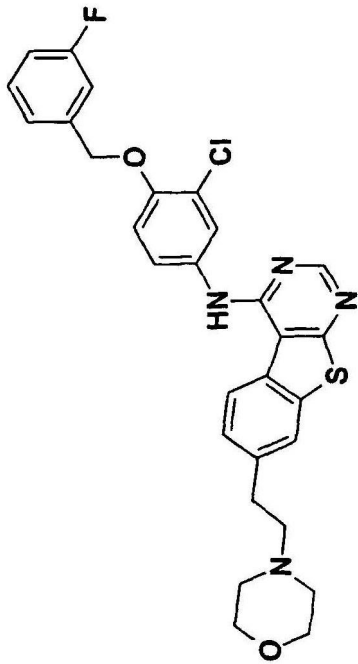
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
4		3,20	585,2	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-(2-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}etil)[1]benzotieno[2,3-d] pirimidin-4-amina
5		3,31	577,2	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-(2-{[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etil}[1]benzotieno[2,3-d] pirimidin-4-amina

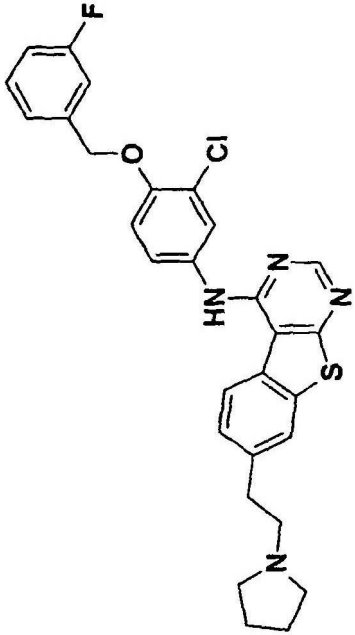
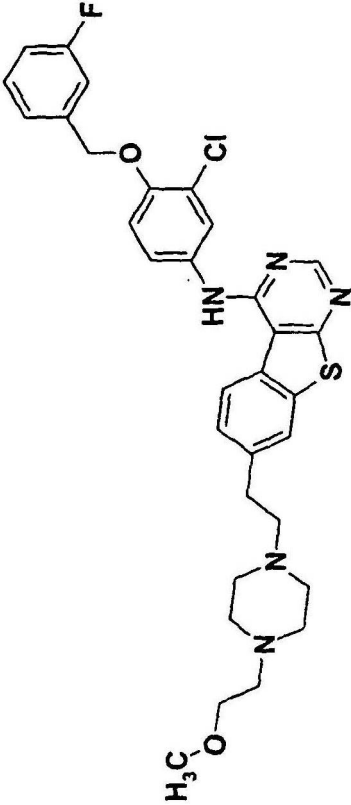
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
6		3,32	595,2	7-{2-[bis(2-metoxietil)amino]etil}- N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil) oxil]fenil}[1]benzotieno[2,3- d]pirimidin-4-amina
7		3,22	530,2	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil) oxil]fenil}-7-[2-(1H-imidazol-1- il)etil][1]benzotieno[2,3-d] pirimidin- 4-amina

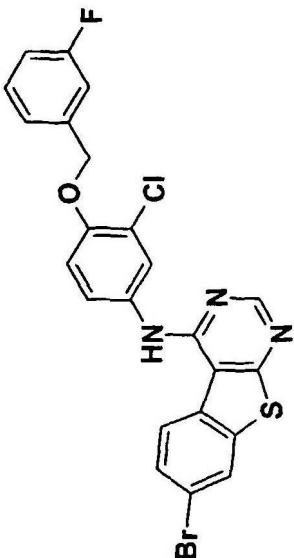
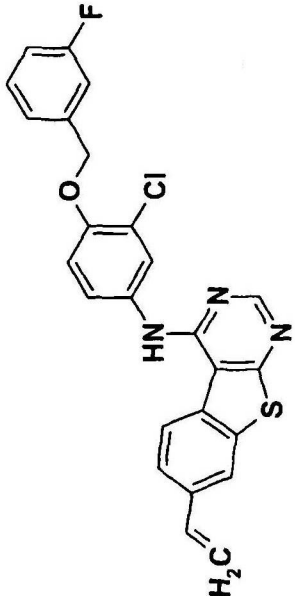
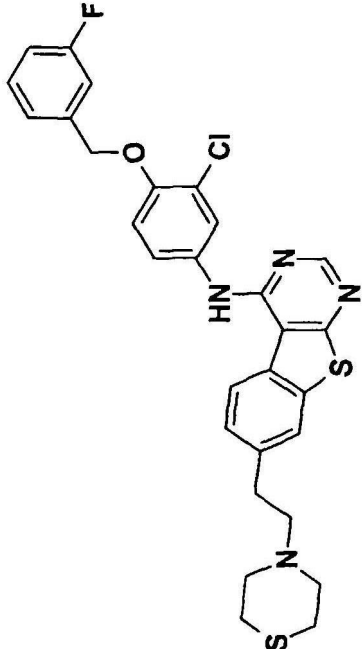
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
8		3,14	567,2	2,2'-(2-((3-chloro-4-((3-fluorobenzyl)oxy)phenyl)amino)[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-7-yl)ethanimine)diethanol
9		3,22	537,2	N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-7-{2-[(2-metoxietil)amino]etil}[1] benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
10		3,20	549,2	N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-7-(2-morfolin-4-iletil)[1]benzotieno[2,3-d] pirimidin-4-amina

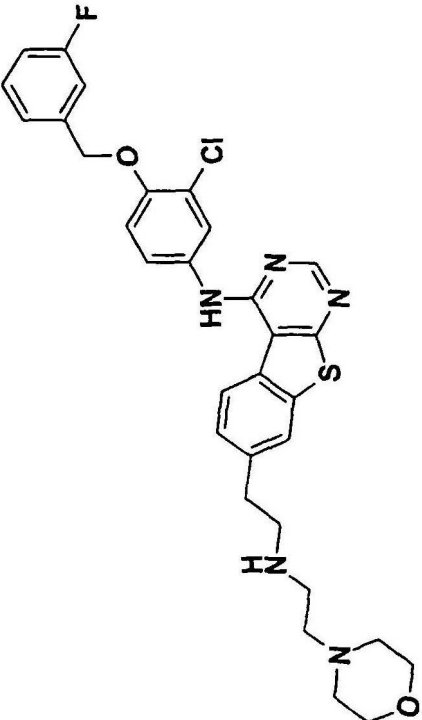
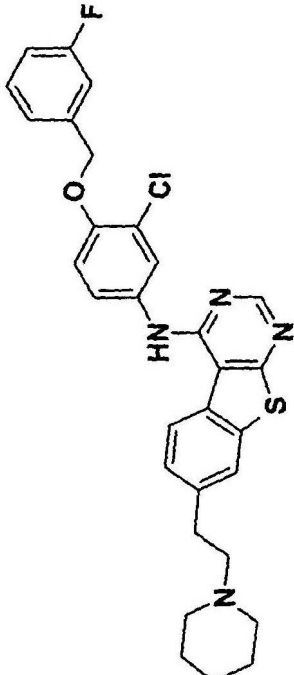
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
11		3,24	533,2	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-(2-pirrolidin-1-iletíl)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
12		3,07	606,2	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-{2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]etil}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

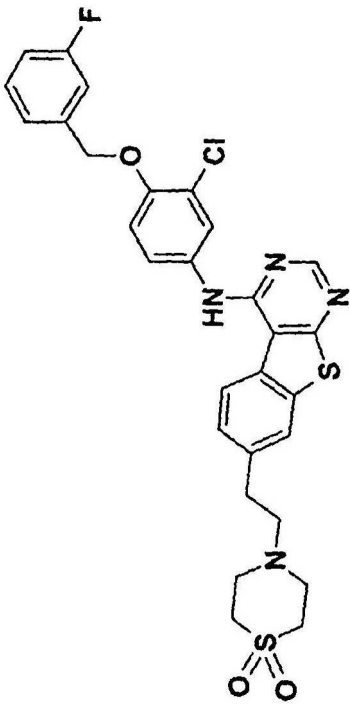
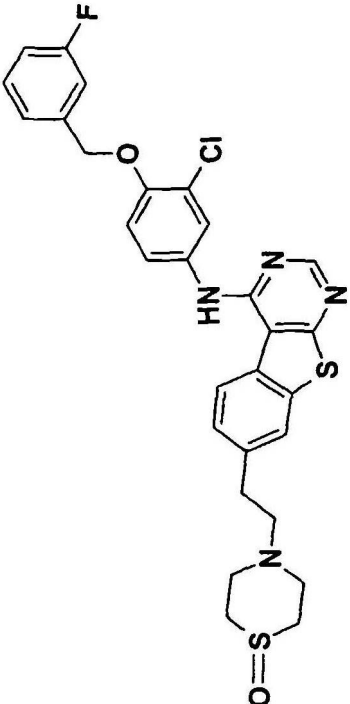
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
13		4,42	514,3	7-bromo-N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
14		4,53	462,1	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-vinil[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
15		3,26	565,2	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-(2-tiorfolin-4-ileti)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

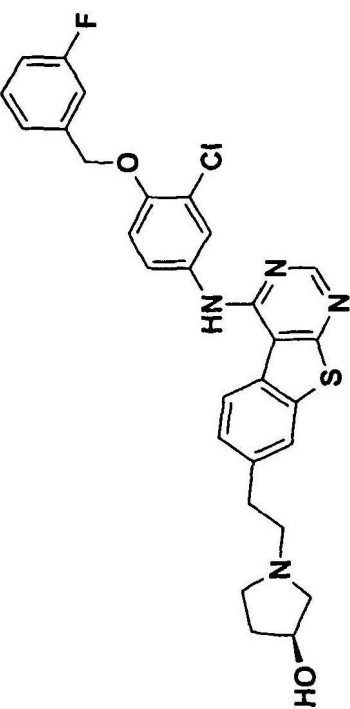
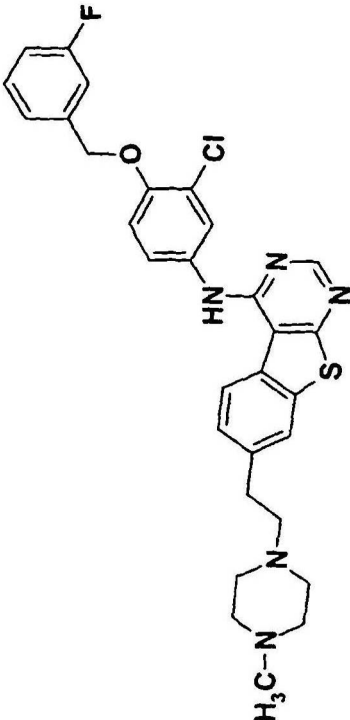
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
16		2,96	592,2	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-{2-[(2-morfolin-4-iletil)amino]etil}[1] benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
17		3,28	547,2	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-(2-piperidin-1-iletil)[1]benzotieno[2,3-d] pirimidin-4-amina

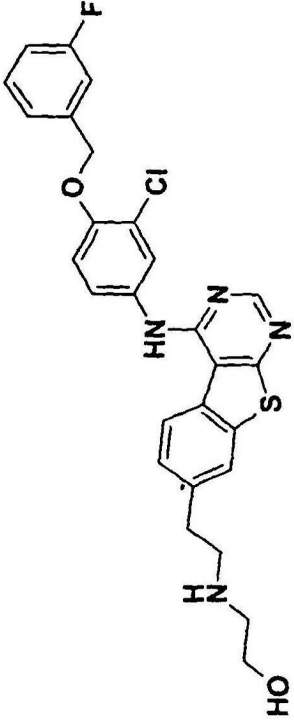
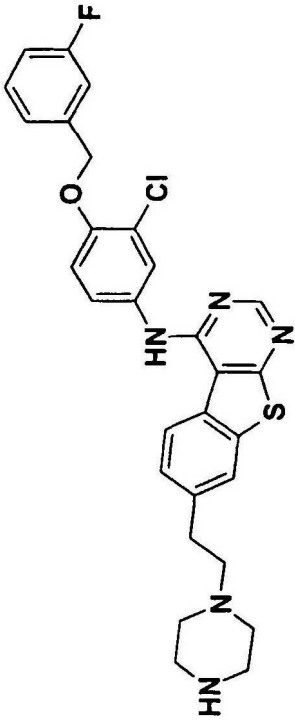
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
18		2,77	597	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-[2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etil][1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
19		2,74	581,1	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-[2-(1-oxidotiomorfolin-4-il)etil][1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

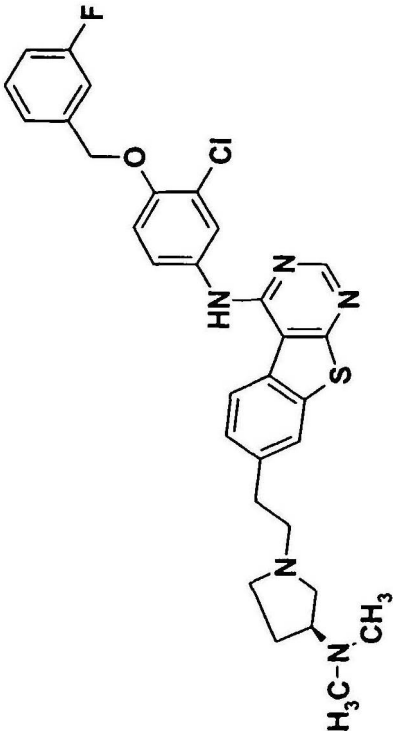
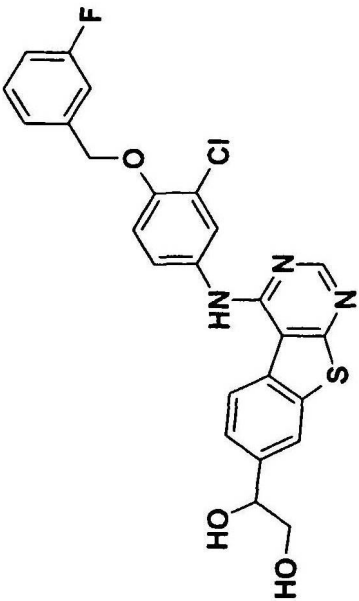
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
20		3,20	563,2	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-[2-(3-metoxipirrolidin-1-il)etil][1] benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
21		2,73	562,3	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil][1] benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

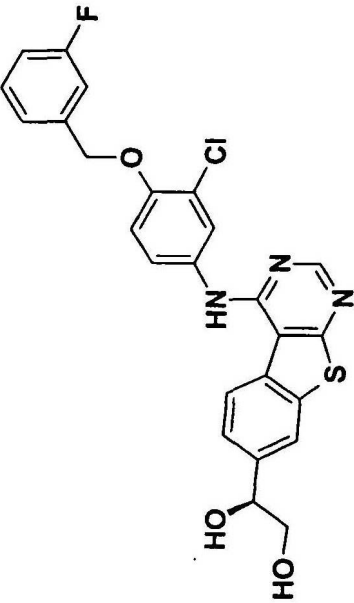
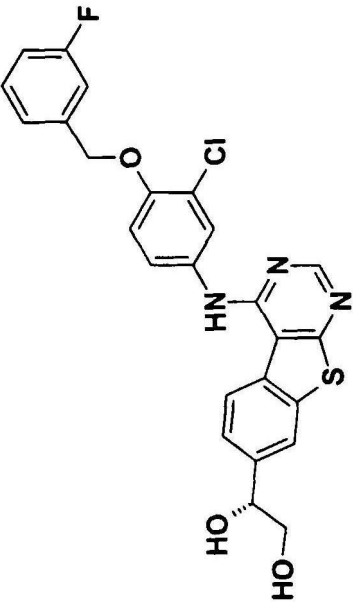
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
22		2,66	523,3	2-({2-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]etil}amino)etanol
23		2,48	548,2	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-(2-piperazin-1-iletí)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

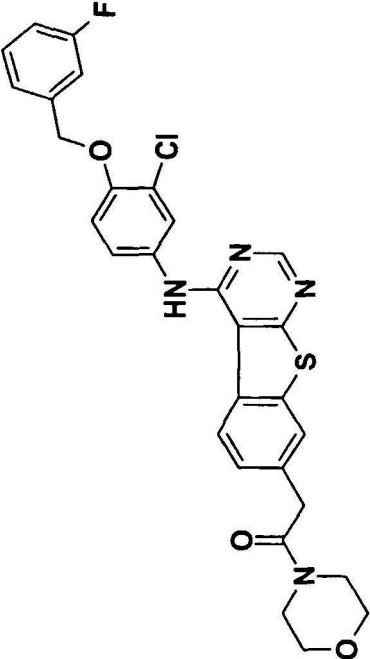
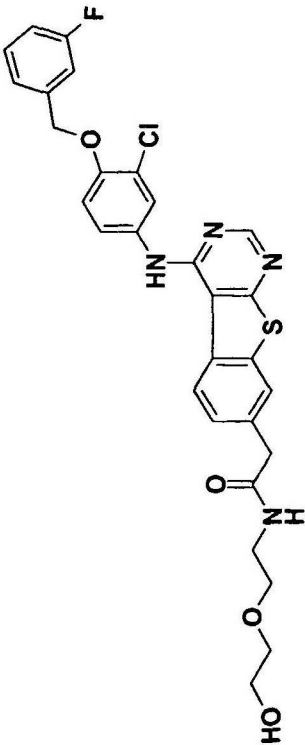
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
24		2,43	576,2	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-[2-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]etil][1]benzotieno[2,3-d] pirimidin-4-amina
25		3,59	496,2	1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]etano-1,2-diol

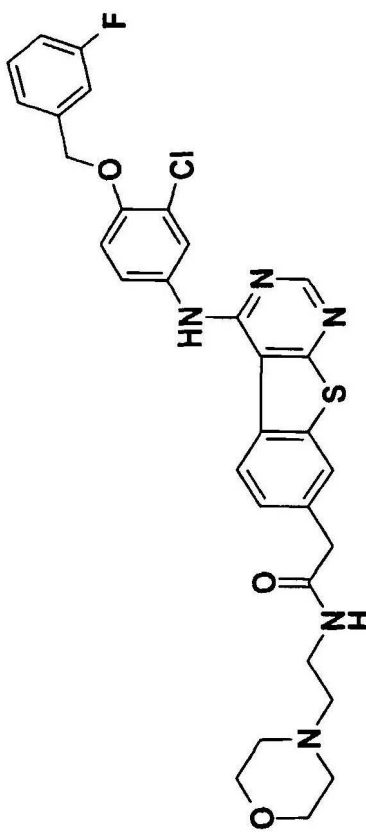
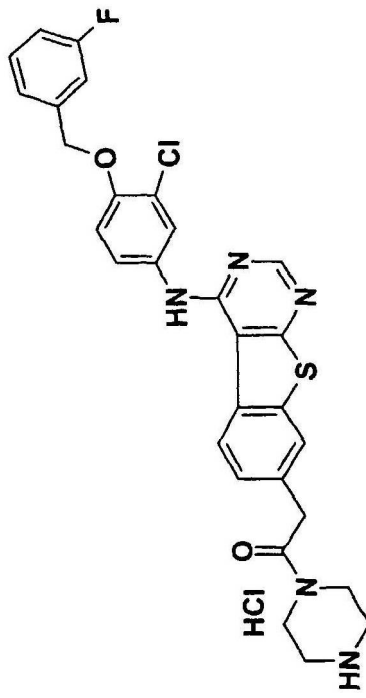
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
26		3,59	496,20	(1S)-1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]etano-1,2-diol
27		3,59	496,20	(1R)-1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]etano-1,2-diol

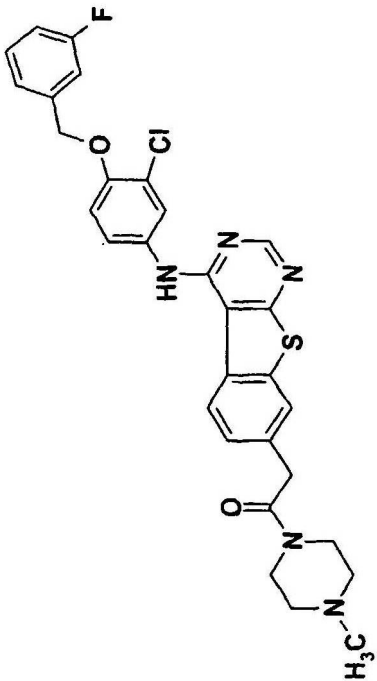
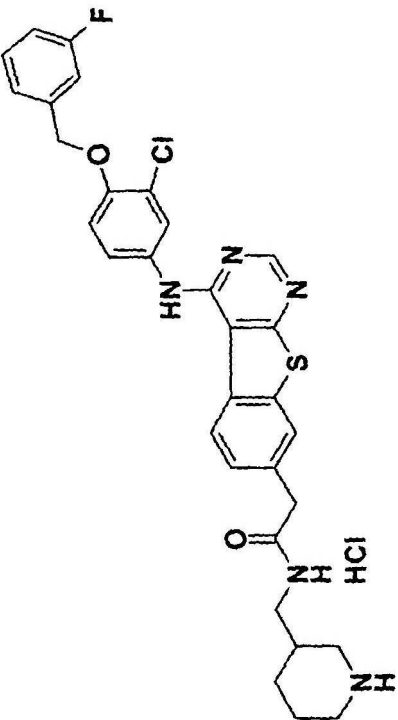
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ion CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
28		3,51	563,10	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
29		3,24	583,30	2-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]acetamida

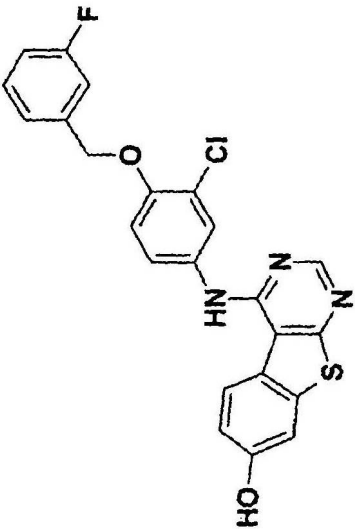
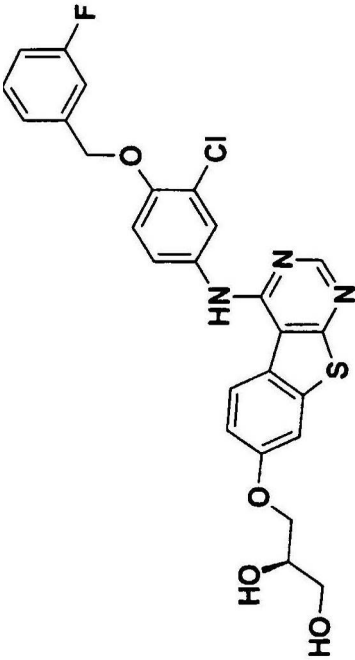
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
30		2,82	608,20	2-[4-[(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxilfenil]amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-ietil)acetamida
31		2,79	564,20	clorhidrato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil) oxilfenil]-7-(2-oxo-2-piperazin-1-ietil)[1] benzotieno [2,3-d]pirimidin-4-amina

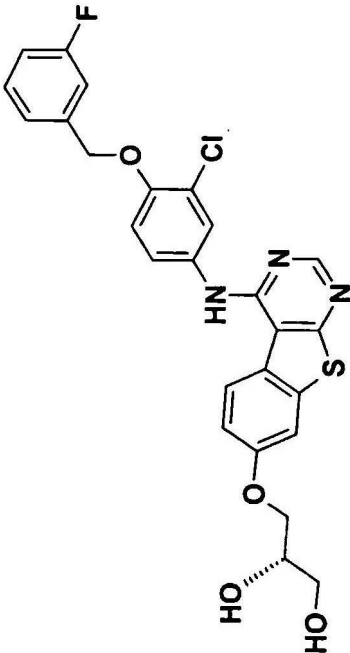
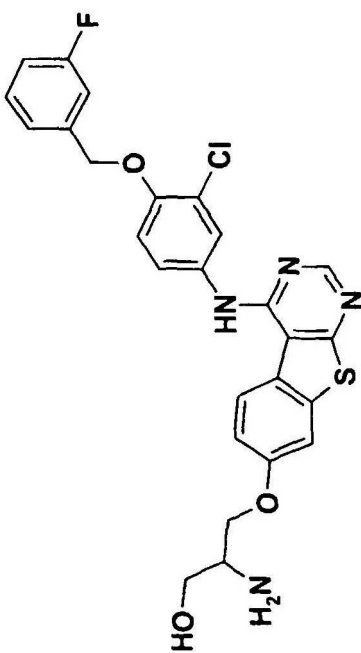
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
32		2,81	578,20	N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil][1]benzotieno[2,3,d]pirimidin-4-amina
33		2,85	592,20	clorhidrato de 2-[4-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(piperidin-3-ilmetil) acetamida

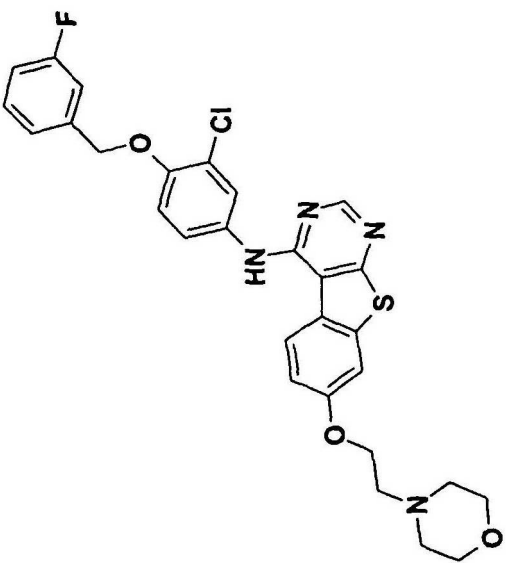
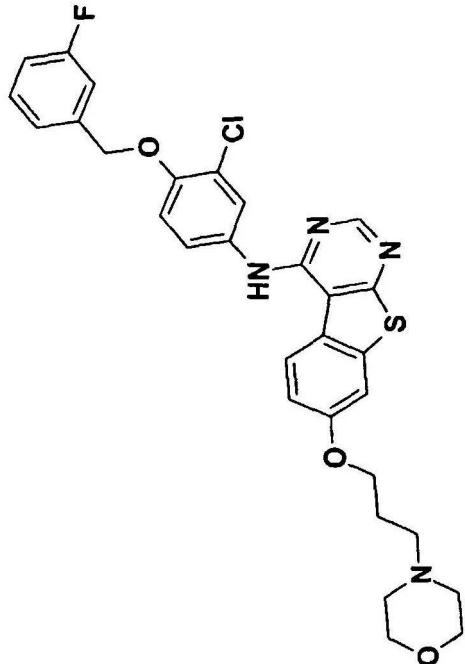
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
34		3,60	452,10	4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-ol
35		3,32	526,10	(2R)-3-{[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]oxi}propano-1,2-diol

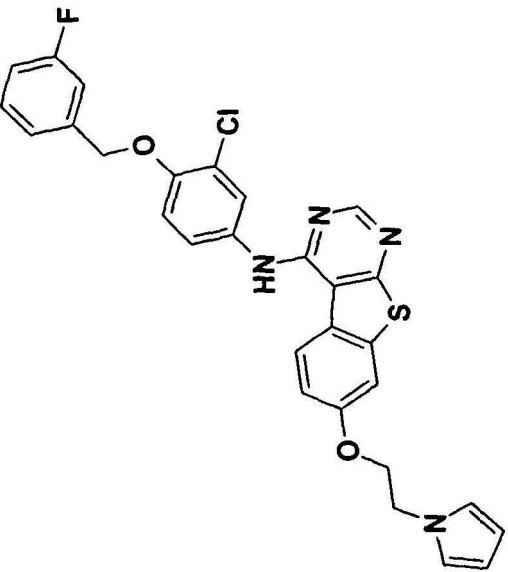
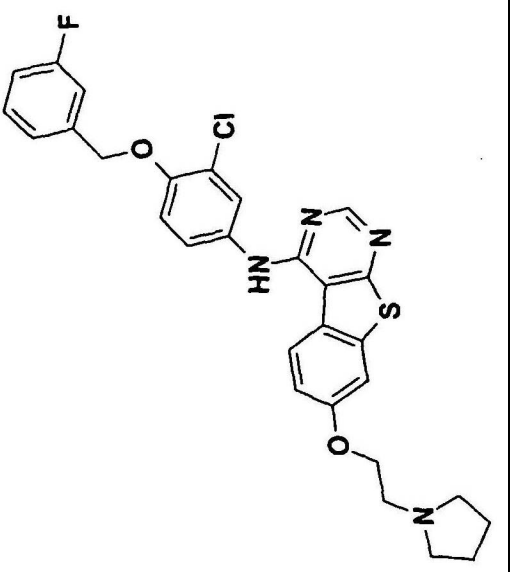
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
36		3,36	526,20	(2S)-3-[[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]oxi]propano-1,2-diol
37		2,84	525,10	1-amino-3-[[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]oxi]propan-2-ol

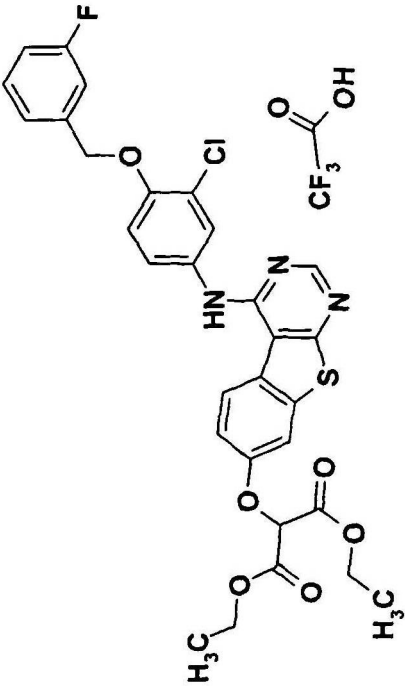
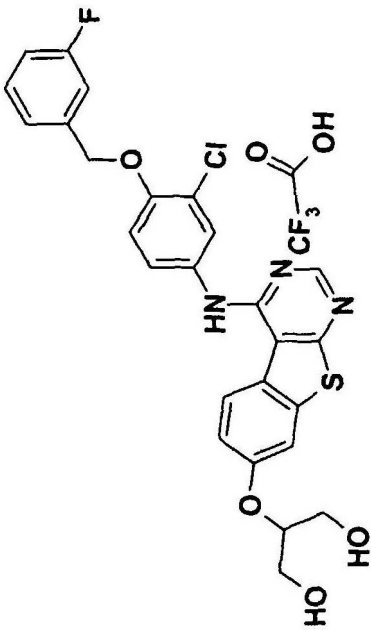
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
38		2,75	565,20	N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
39		2,84	579,10	N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

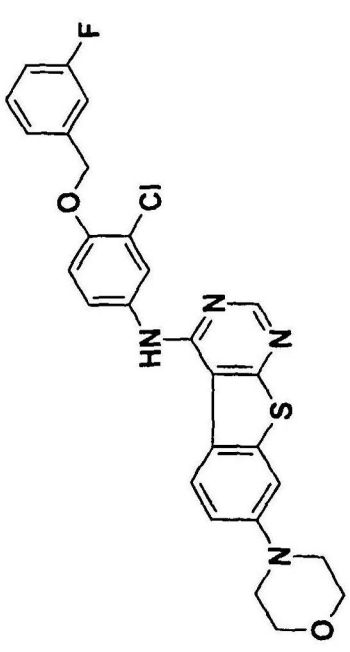
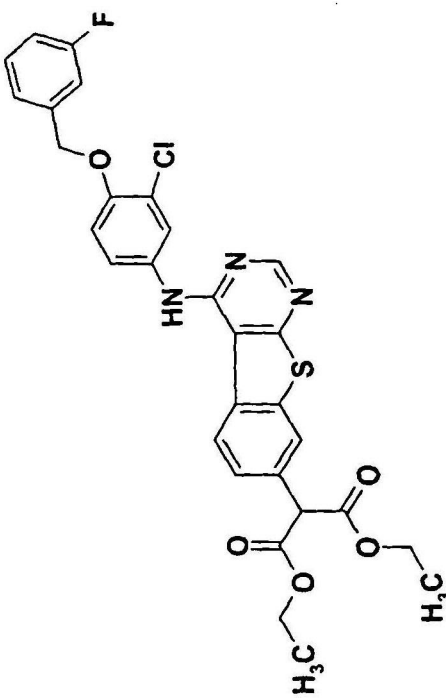
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
40		4,21	545,10	N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-7-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi][1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
41		2,85	549,20	N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

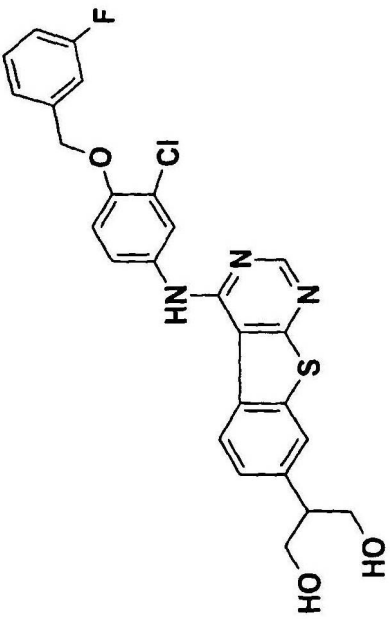
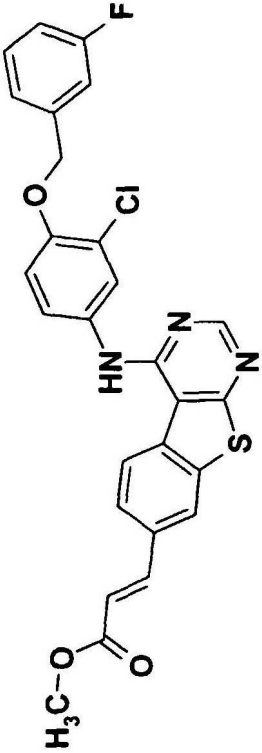
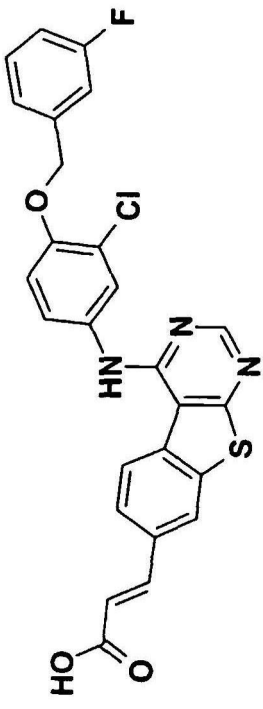
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
42		4,11	610,10	{4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxifenil]amino}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]oxi)malonatodifluoroacetato de dietilo
43		3,26	526,20	2-{[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxifenil]amino}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]oxi}propano-1,3-diol trifluoroacetato

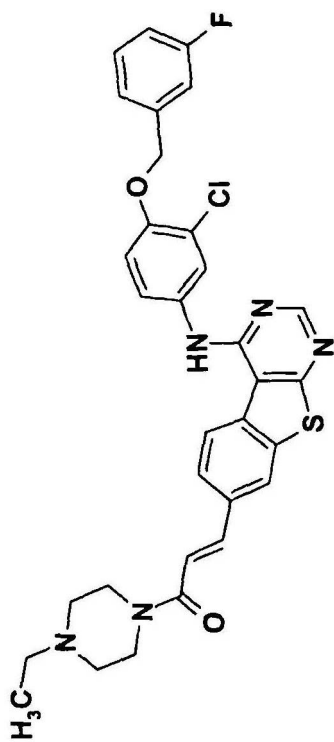
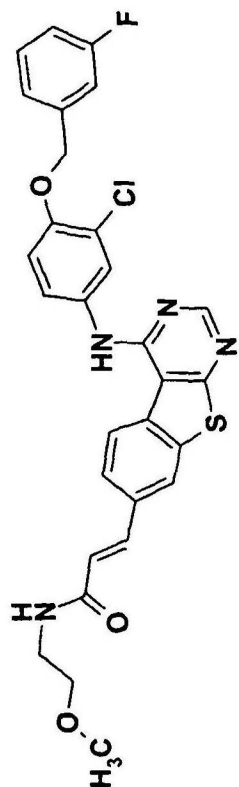
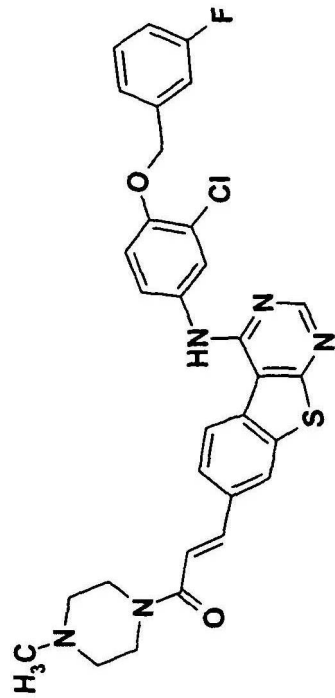
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
44		3,96	521,10	N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-7-morfolin-4-il[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
45		4,23	594,10	[4-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]malonato de dietilo

(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
46		3,29	510,10	2-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino) [1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7- il]propano-1,3-diol
47		4,20	520,10	(2E)-3-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino) [1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7- il]acrilato de metilo
48		3,77	506,00	ácido (2E)-3-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino) [1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7- il]acrilico

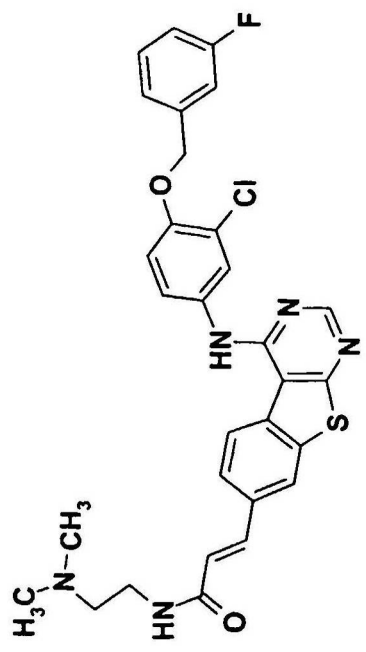
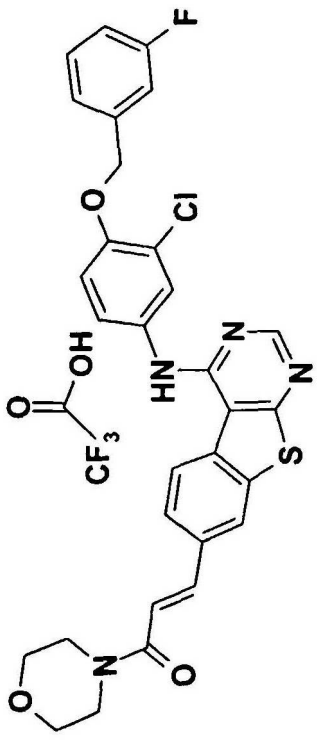
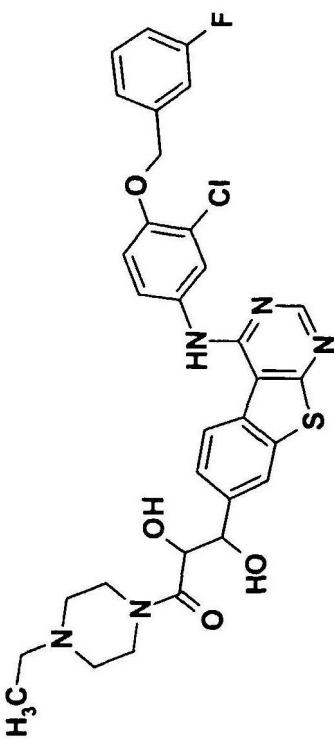
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
49		3,03	602,00	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-[(1E)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il][1]benzotieno[2,3-d] pirimidin-4-amina
50		3,62	563,10	(2E)-3-[4-((3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-metoxietil) acrilamida
51		2,92	588,10	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-7-[(1E)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il][1]benzotieno[2,3-d] pirimidin-4-amina

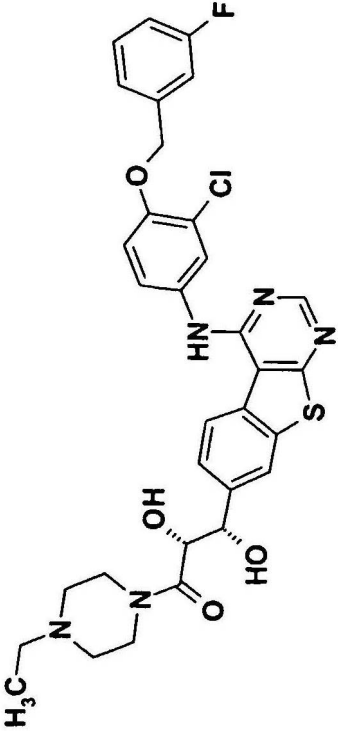
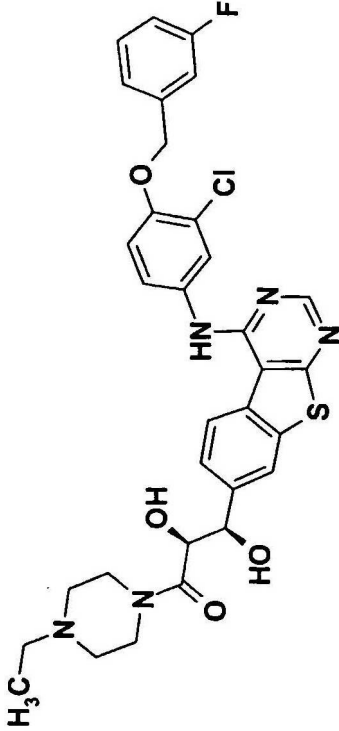
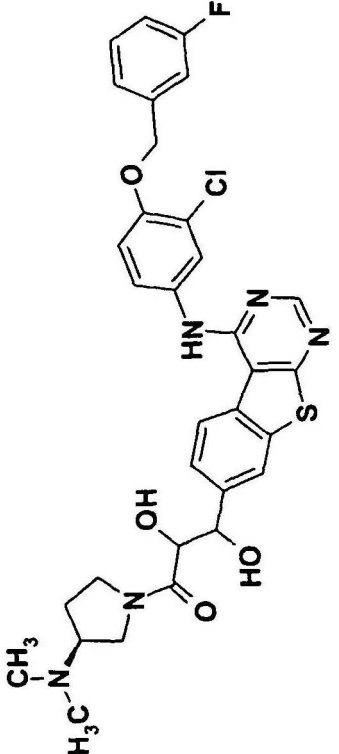
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
52		2,96	602,10	<i>N</i> -(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxil]fenil)-7-[(1 <i>E</i>)-3-[(3 <i>S</i>)-3-(dimetilamino)pirolidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il][1]benzotieno [2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina
53		3,55	611,00	(2 <i>E</i>)-3-[4-[(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxil]fenil)amino][1]benzotieno[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]- <i>N</i> -[2-(metilsulfonil)etil] acrilamida

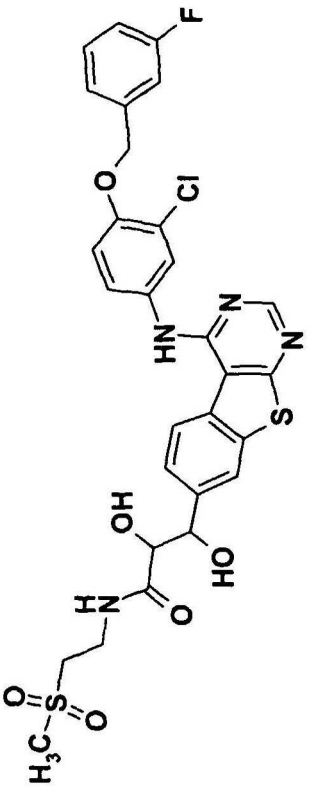
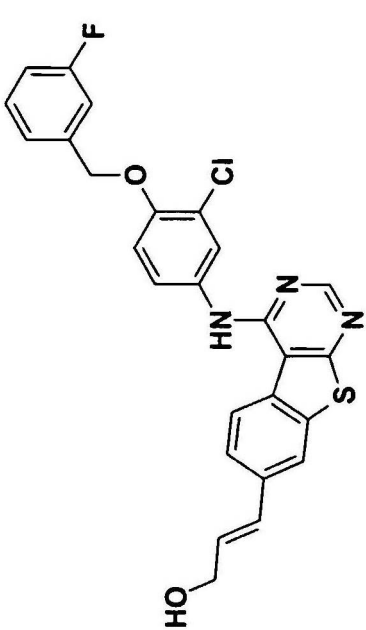
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
54		2,97	576,10	(2 <i>E</i>)-3-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]- <i>N</i> -[2-(dimetilamino)etil] acrilamida
55		3,71	575,10	trifluoroacetato de <i>N</i> -{3-cloro-4-[(3-fluorobencil) oxi]fenil}-7-[(1 <i>E</i>)-3-morfolin-4-il-3-oxoprop-1-en-1-il][1]benzotieno [2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina
56		2,67	636,00	1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-3-(4-etilpiperazin-1-il)-3-oxopropano-1,2-diol

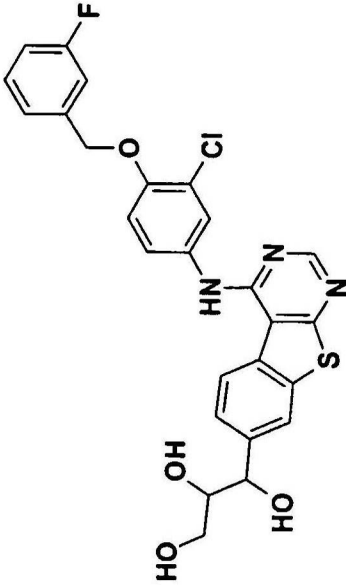
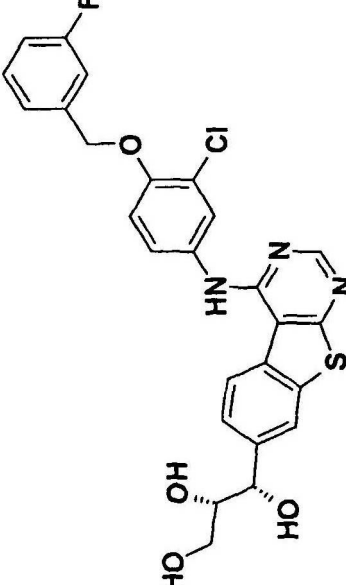
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
57		2,68	636,10	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-3-(4-etilpiperazin-1-il)-3-oxopropano-1,2-diol
58		2,72	636,10	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-3-(4-etilpiperazin-1-il)-3-oxopropano-1,2-diol
59		2,69	636,10	1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-3-[(3 <i>S</i>)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol

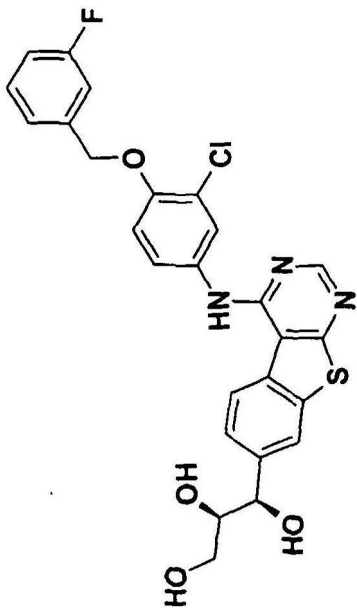
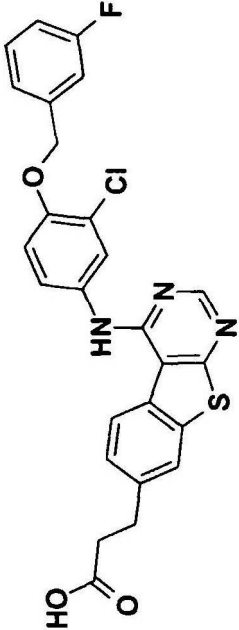
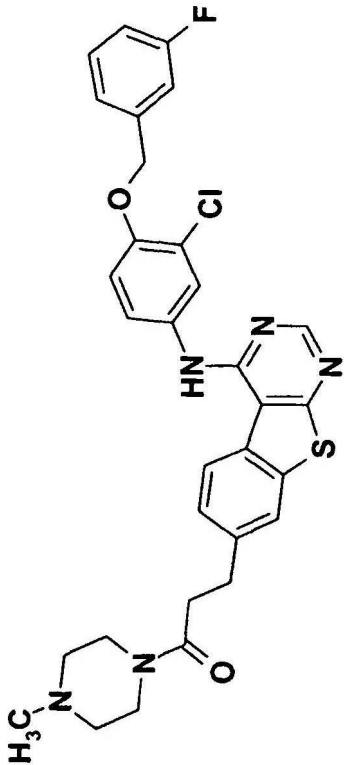
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
60		3,12	645,10	3-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]-2,3-dihidroxi-N-[2-(metilsulfonil)etil]propanamida
61		3,71	492,10	(2E)-3-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]prop-2-en-1-ol

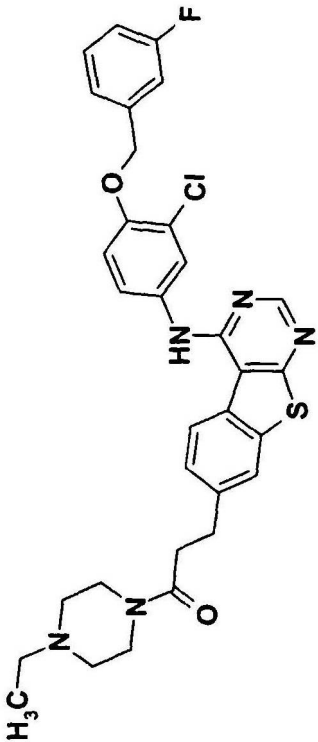
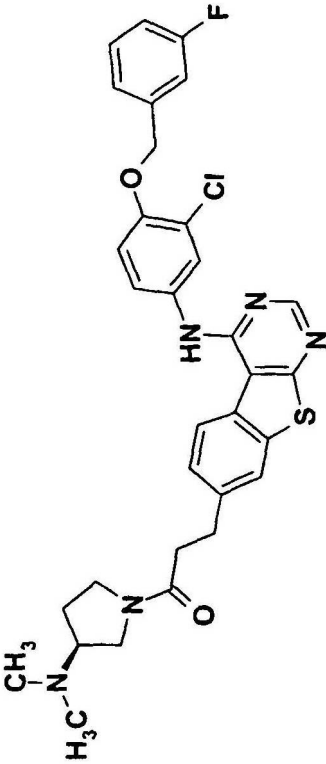
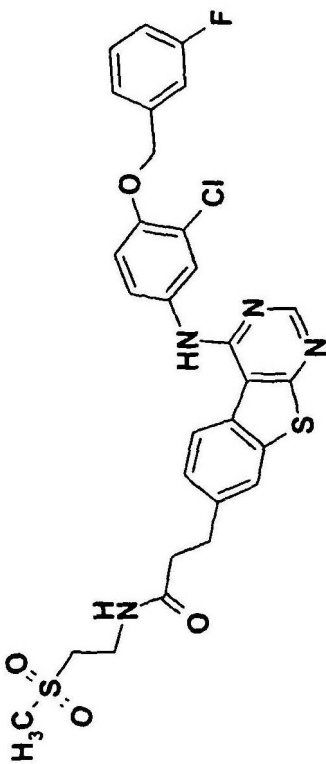
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
62		3,16	526,10	1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]propano-1,2,3-triol
63		3,14	526,00	(1S,2S)-1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]propano-1,2,3-triol

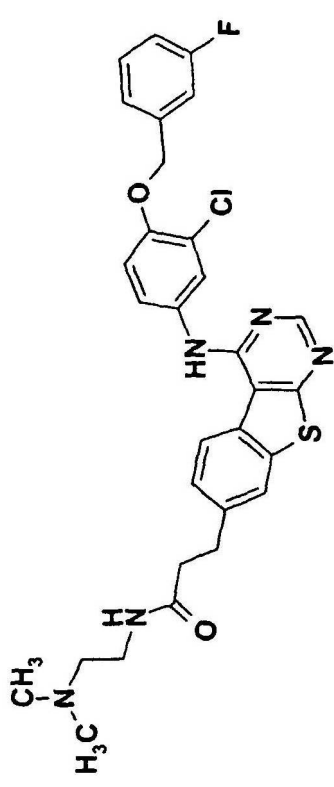
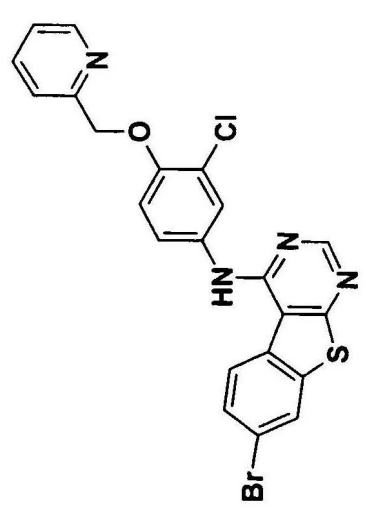
(continuación)

64		3,13	526,10	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]propano-1,2,3-triol
65		3,73	508,10	ácido 3-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)[1]benzotieno[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]propanoico
66		2,87	590,20	<i>N</i> -[3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil][1]benzotieno[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina

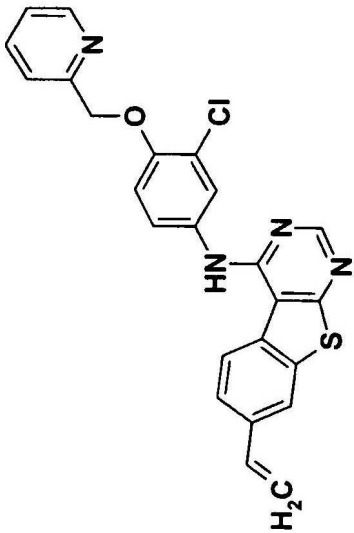
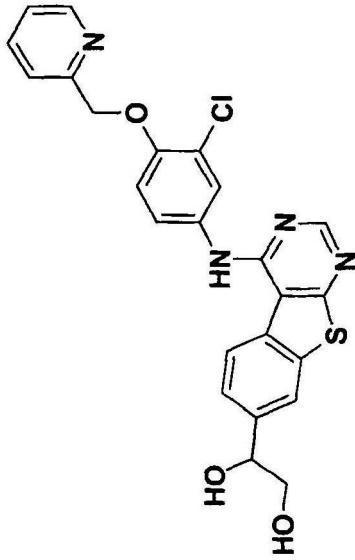
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
67		2,90	604,20	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxil]fenil}-7-[3-(4-etilpiperazin-1-il)-3-oxopropil] [1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
68		2,91	604,10	N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxil]fenil}-7-{3-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-3-oxopropil}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
69		3,47	613,10	3-[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxil]fenil}amino) [1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-[2-(metilsulfonil)etil] propanamida

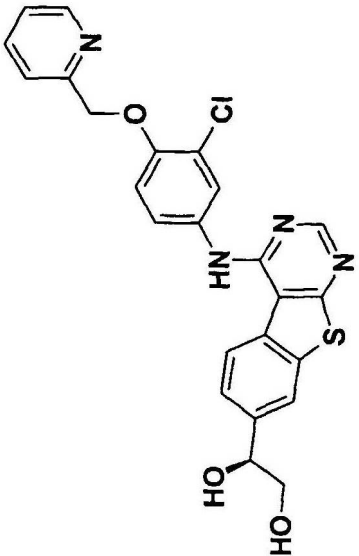
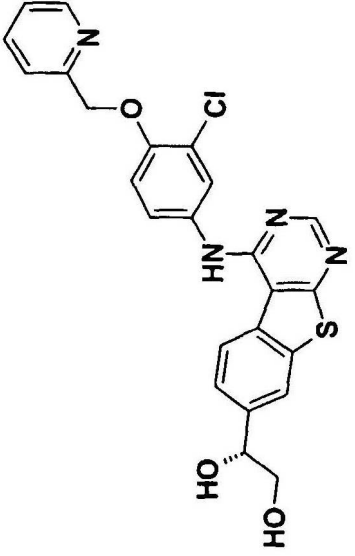
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
70		2,86	578,10	3-[4-((3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)amino) [1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-[2-(dimetilamino)etil] propanamida
71		3,43	499,00	7-bromo-N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil][1] benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

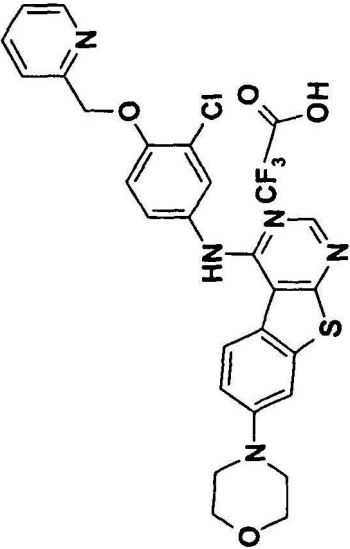
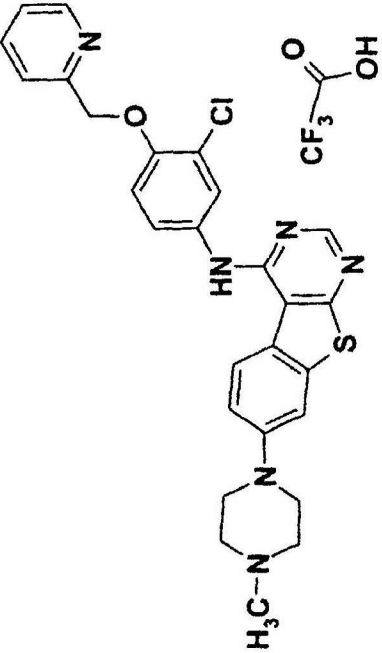
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
72		3,30	445,10	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-vinil[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
73		2,39	479,10	1-(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)etano-1,2-diol

(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
74		2,39	479,10	(1 <i>S</i>)-1-(4-([3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)etano-1,2-diol
75		2,39	479,10	(1 <i>R</i>)-1-(4-([3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)etano-1,2-diol

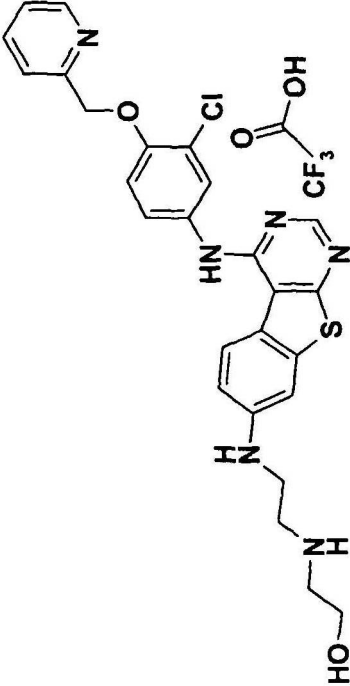
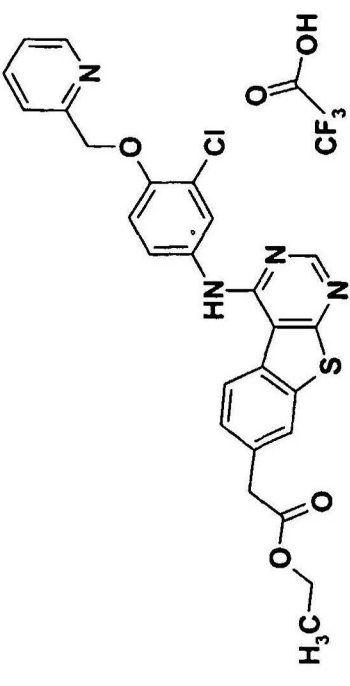
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
76		3,01	506,00	trifluoroacetato de N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-morfolin-4-il[1]benzotieno[2,3-d] pirimidin-4-amina
77		224	517,00	trifluoroacetato de N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-(4-metilpiperazin-1-il)[1] benzotieno [2,3-d]pirimidin-4-amina

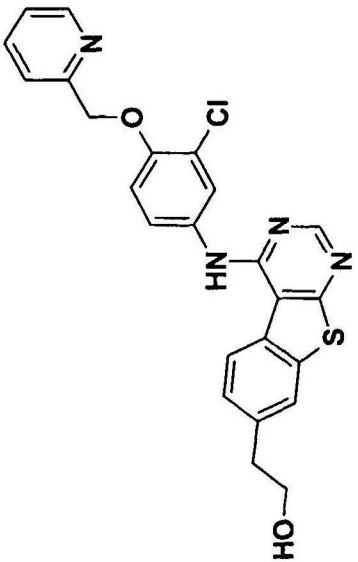
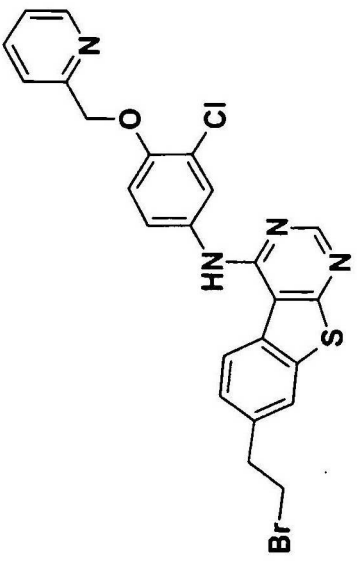
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
78	 <chem>CN1CCOC1CNc2ccc3sc4nc(NC5=CC=C(OC6=CC=CC=N6)C(Cl)=C5)c(C(F)(F)F)n4cc3</chem>	2,25	547,10	trifluoroacetato de N4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N7-(2-morfolin-4-iletil)[1] benzotieno[2,3-d]pirimidina-4,7-diamina
79	 <chem>CCCCOC(=O)Cc1nnc2c(s2)c3cc(NC4=CC=C(OC5=CC=CC=N5)C(Cl)=C4)ccc3n1</chem>	2,90	506,10	trifluoroacetato de N4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N7-(3-metoxipropil)[1]benzotieno [2,3-d]pirimidina-4,7-diamina

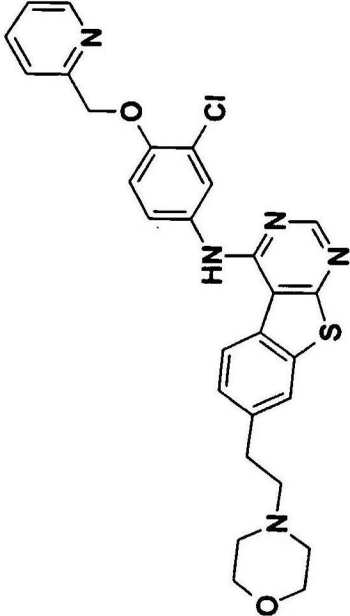
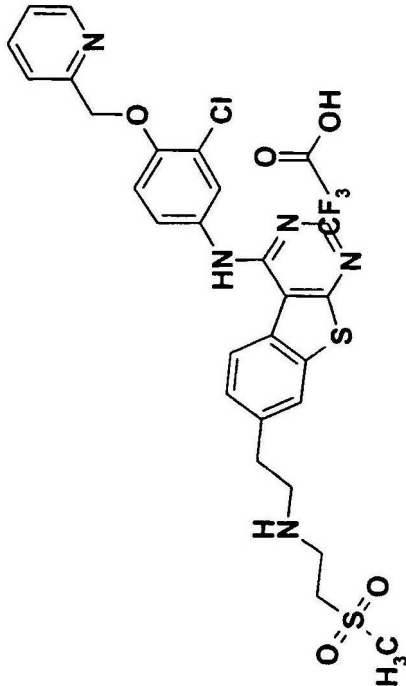
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
80		2,61	522,10	(sal) trifluoroacetato de 2-{{2-[[4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil] amino}{{1} benzotieno[2.3-d] pirimidin-7-il)amino]etoxi}etanol
81		3,25	505,20	{4-[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-benzo [4,5]tieno[2,3-d] pirimidin-7-il)-acetato trifluoroacetato de etilo

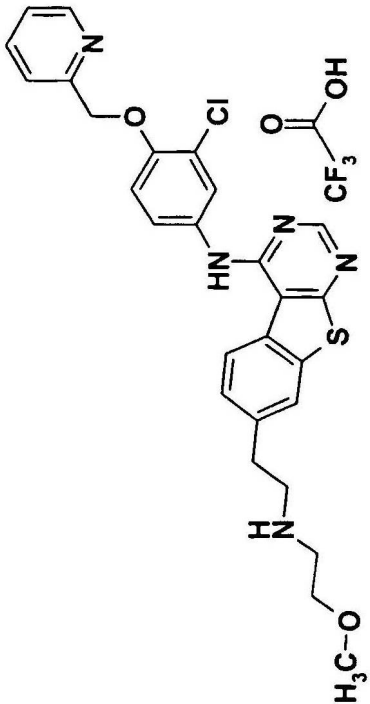
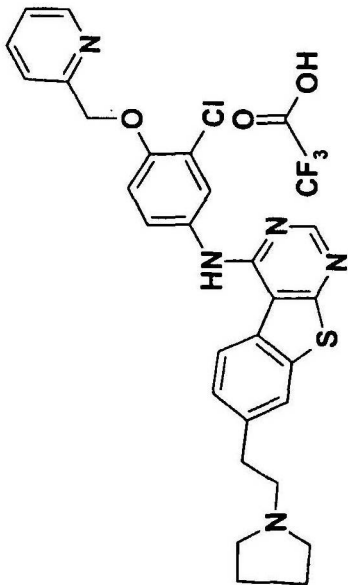
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
82		3,08	463,20	2-(4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)etanol
83		3,27	525,20	7-(2-bromoetil)-N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil][1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

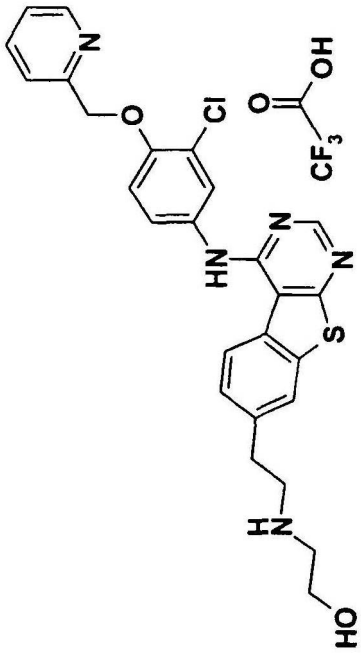
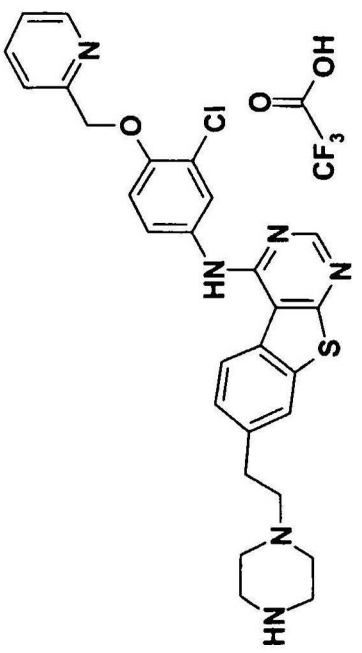
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
84		2,31	533,40	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-(2-morfolin-4-iletí)[1] benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
85		2,25	569,10	trifluoroacetato de N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-(2-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}etil)[1] benzotieno[2,3-d] pirimidin-4-amina

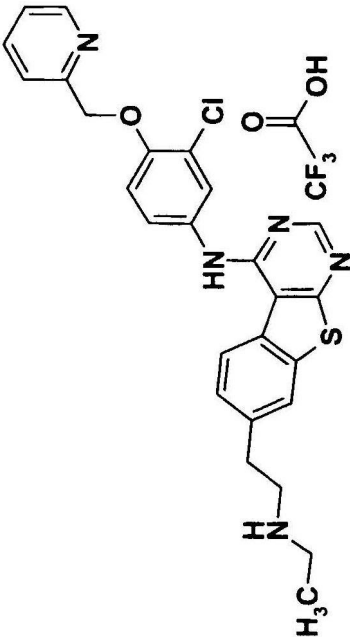
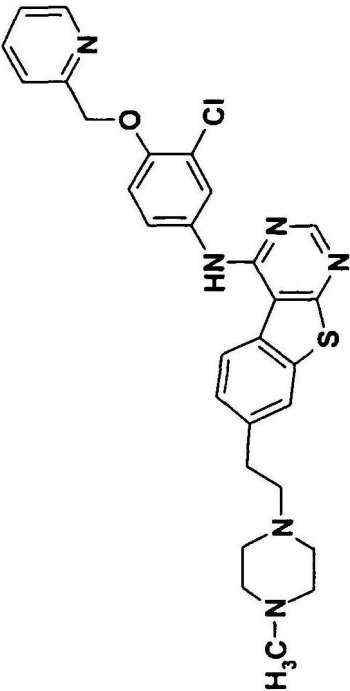
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
86		2,26	520,10	trifluoroacetato de N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-{2-[(2-metoxietil)amino]etil}[1] benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
87		2,29	516,10	trifluoroacetato de N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-(2-pirrolidin-1-iletil)[1] benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

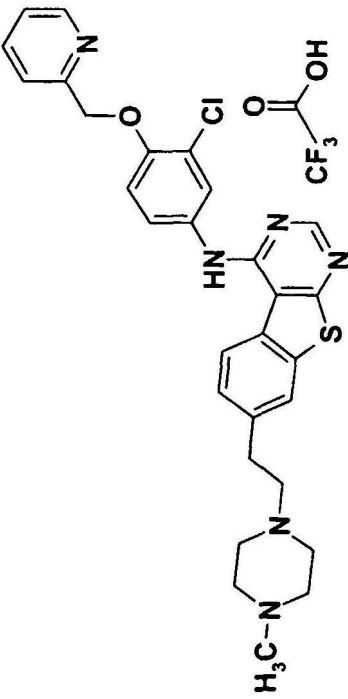
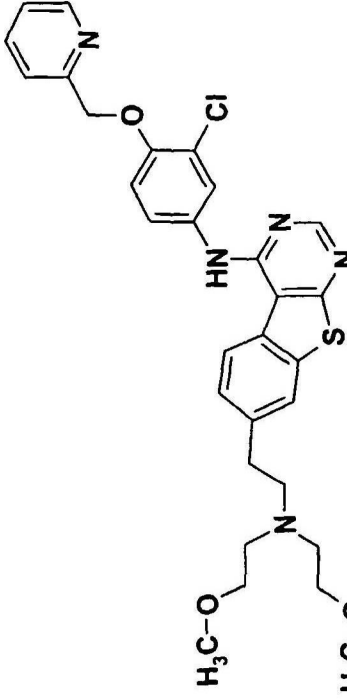
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
88		2,20	507,00	(sal) trifluoroacetato de 2-[[2-(4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino}[1] benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]amino]etanol
89		2,09	531,20	trifluoroacetato de N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-(2-piperazin-1-iletil)[1] benzotieno [2,3-d]pirimidin-4-amina

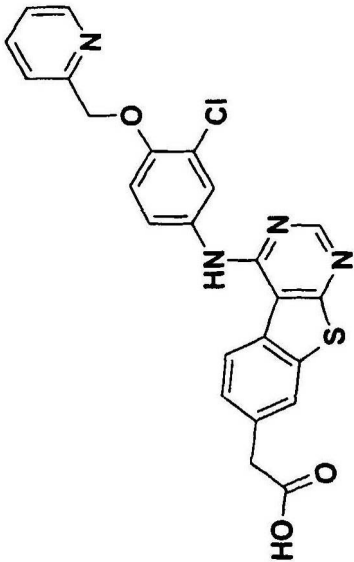
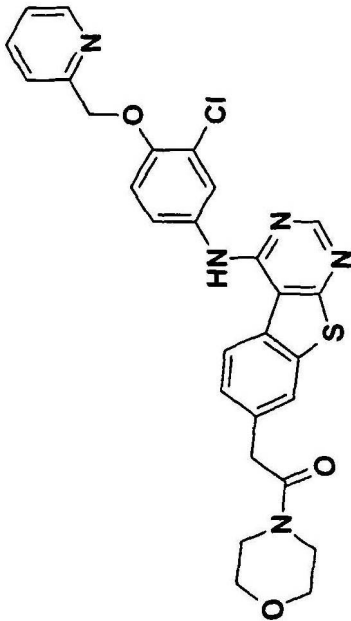
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
90		2,25	490,10	trifluoroacetato de N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[2-(etilamino)etil][1] benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
91		2,11	545,20	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil][1] benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

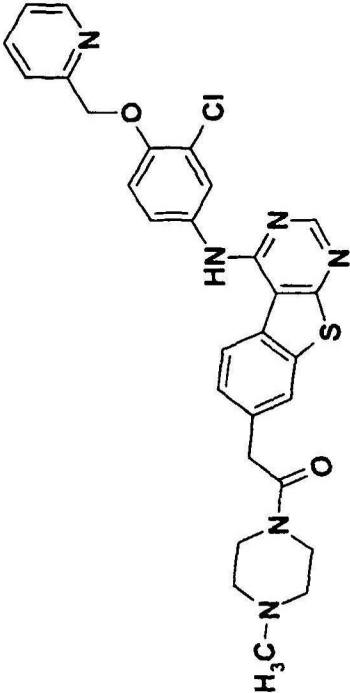
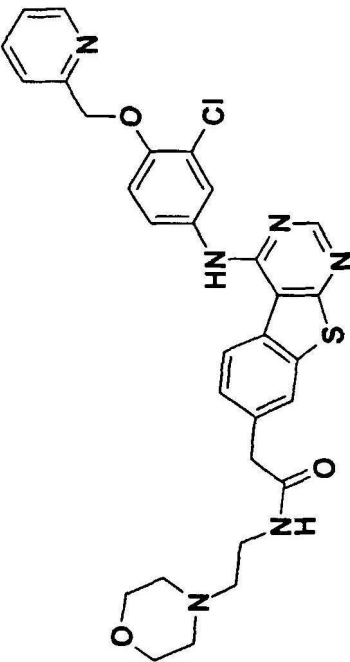
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
92		2,16	545,40	trifluoroacetato de N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil][1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
93		2,38	578,30	trifluoroacetato de 7-[2-bis(2-metoxietil)amino]etil]-N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil][1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

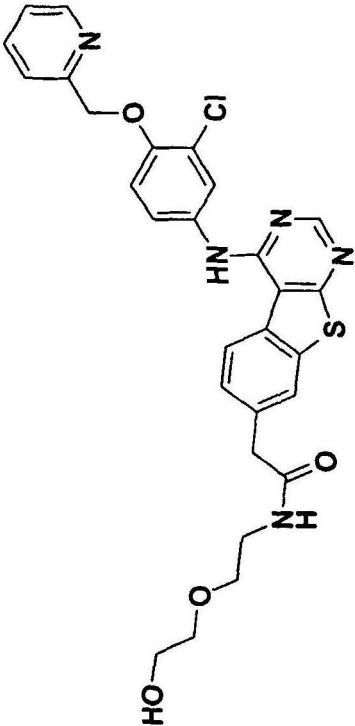
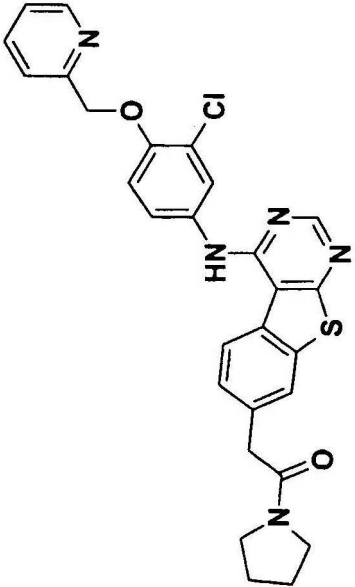
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
94		3,08	477,20	ácido (4-([3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino])[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)acético
95		2,69	546,20	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)[1] benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
96		2,43	559,40	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil][1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
97		2,29	589,10	2-(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-morfolin-4-iletíl) acetamida

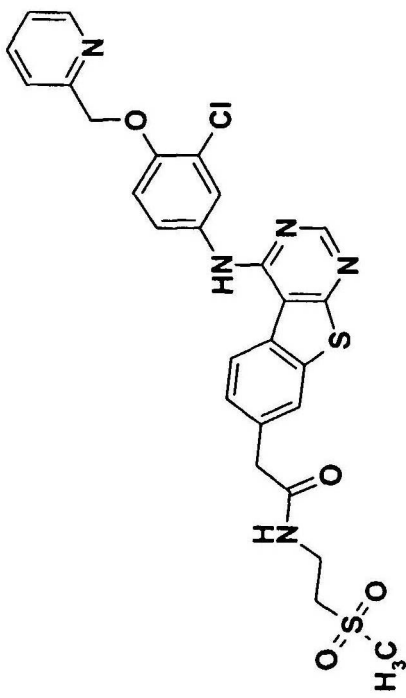
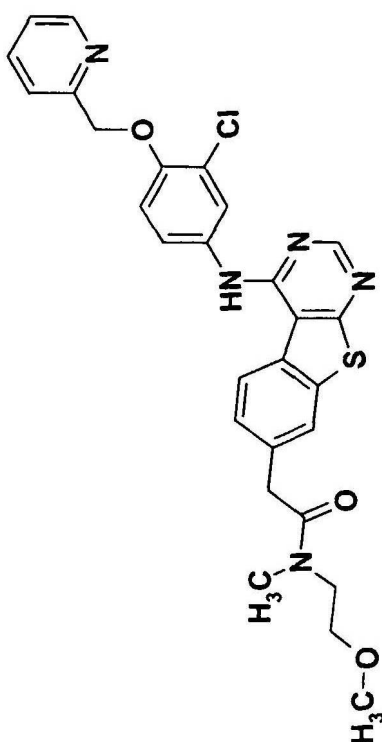
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
98		2,48	564,10	2-(4-{{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-[2-(2-hidroxietoxi)etil] acetamida
99		2,83	530,10	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)[1] benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

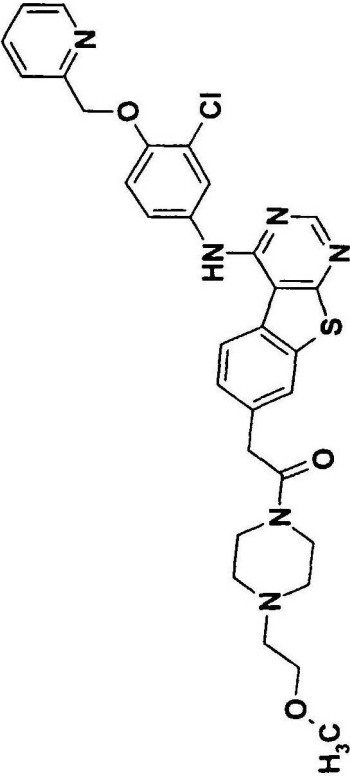
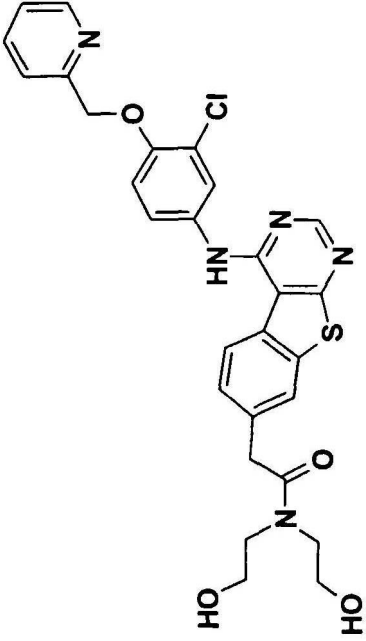
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
100		2,27	547,10	2-(4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino}}[1] benzotieno [2,3-d]pirimidin-7-il)-N-[2-(dimetilamino)etil] acetamida
101		2,91	592,10	2-(4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino}}[1] benzotieno [2,3-d]pirimidin-7-il)-N,N-bis(2-metoxietil) acetamida

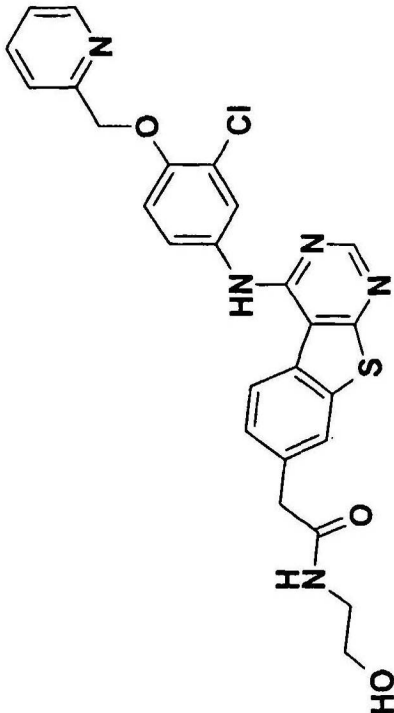
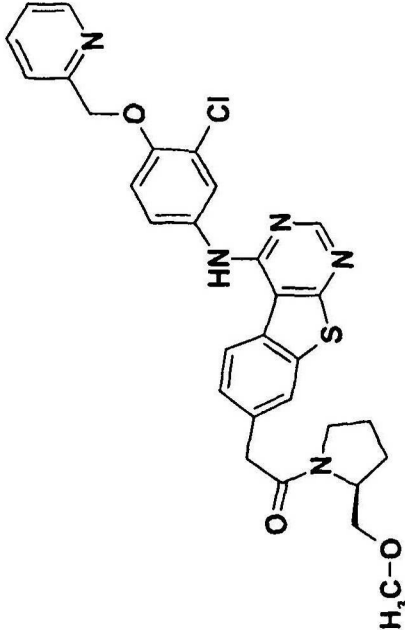
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
102		2,58	604,10	2-(4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino}}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-[2-(metilsulfonil)etil] acetamida
103		2,79	548,00	2-(4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino}}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilacetamida

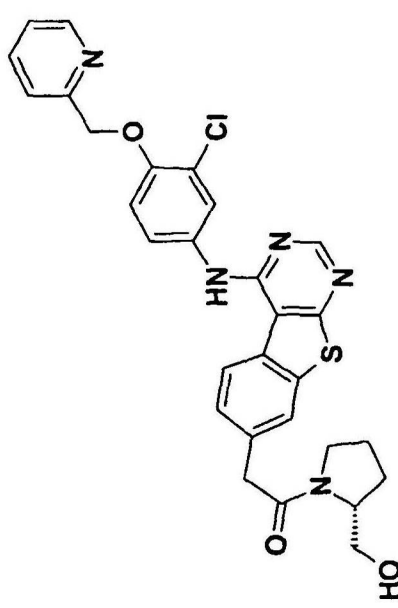
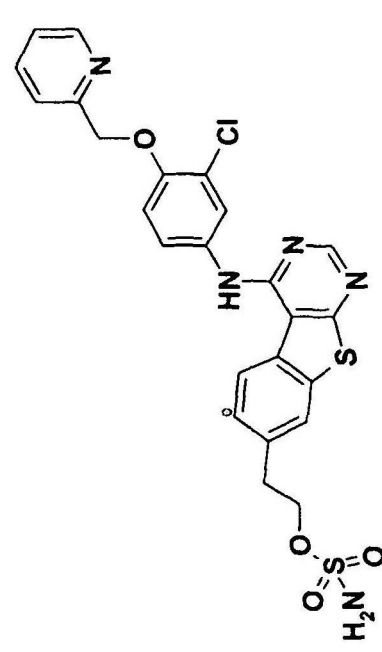
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
104		2,29	603,00	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-{2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
105		244	586,90	2-(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}[1] benzotieno [2,3-d]pirimidin-7-il)-N,N-bis(2-hidroxietyl)acetamida

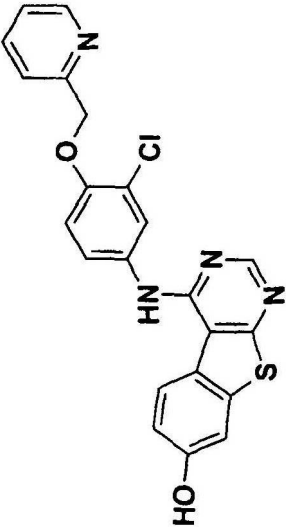
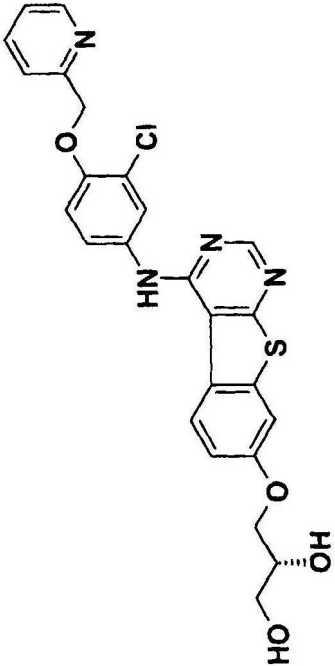
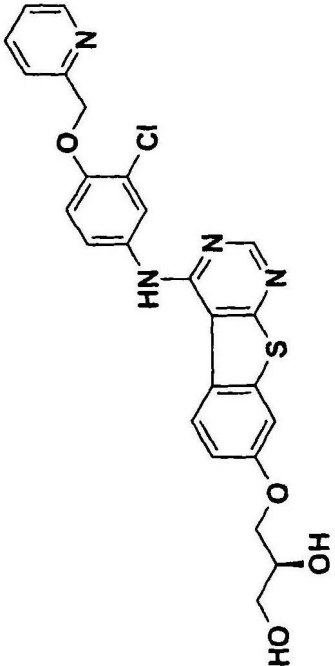
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
106		2,47	520,20	2-(4-{{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]lamino}}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-hidroxietyl)acetamida
107		2,95	574,10	N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-7-{2-[2-(metoximetil)pirolidin-1-il]-2-oxoetil}[1]benzotieno [2,3-d]pirimidin-4-amina

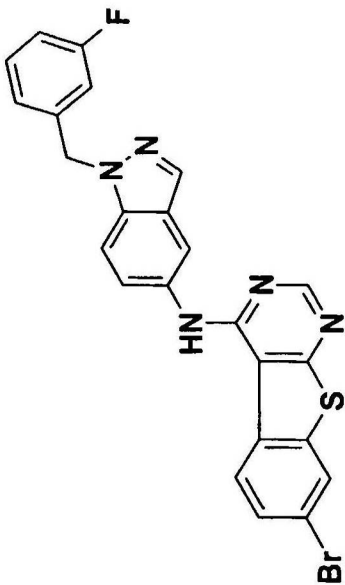
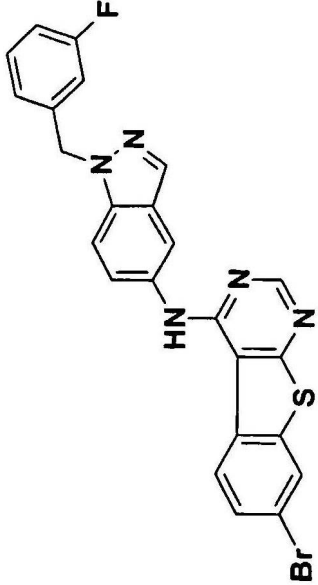
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
108		2,66	560,10	{1-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)acetil]pirrolidin-2-il}metanol
109		3,08	542,10	2-(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)etil sulfamato

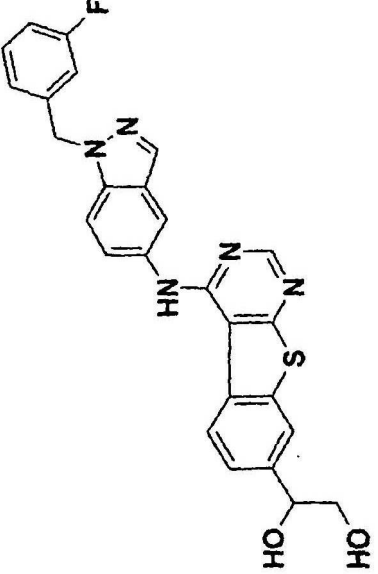
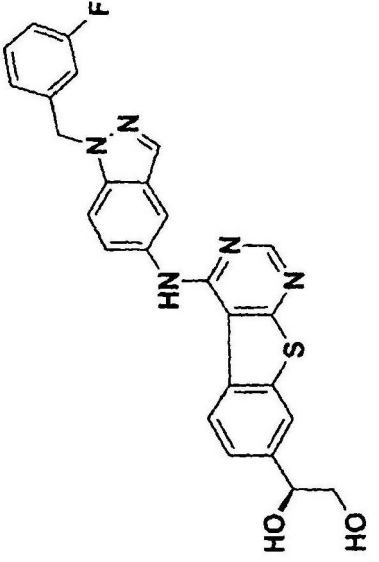
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
110		2,65	435,10	4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino][1 ¹]benzotieno [2,3-d]pirimidin-7-ol
111		2,59	511,10	(2 <i>R</i>)-3-[[4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino][1 ¹]benzotieno [2,3-d]pirimidin-7-il]oxi]propano-1,2-diol
112		2,64	511,10	(2 <i>S</i>)-3-[[4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino][1 ¹]benzotieno [2,3-d]pirimidin-7-il]oxi]propano-1,2-diol

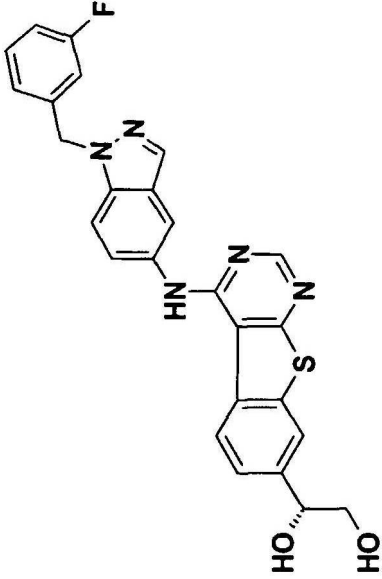
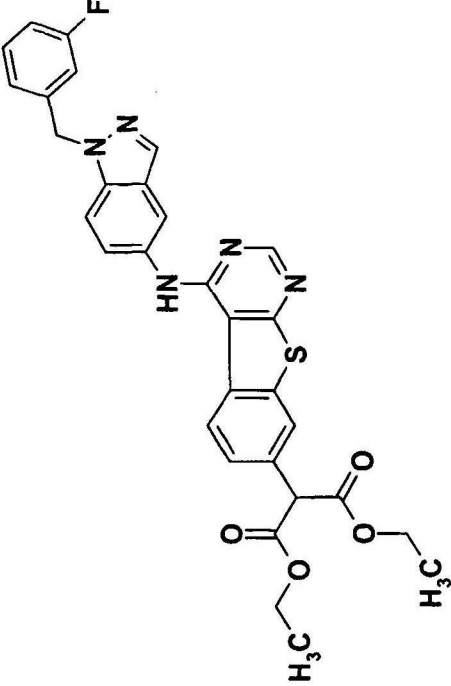
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
113		3,91	507,20	7-bromo-N-[1-(3-fluorobenzil)-1H-indazol-5-il][1]benzotieno [2,3-d]pirimidin-4-amina
114		3,78	452,20	N-[1-(3-fluorobenzil)-1H-indazol-5-il)-7-vinil[1]benzotieno[2,3-d] pirimidin-4-amina

(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
115		2,81	486,30	1-(4-{[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]amino}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)etano-1,2-diol
116		2,84	487,20	(1S)-1-(4-{[1-(3-fluorobencil)-1 H-indazol-5-il]amino}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il) etano-1,2-diol

(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
117		2,84	487,20	(1 <i>R</i>)-1-(4-([1-(3-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-5-il]amino)[1]benzotieno[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il) etano-1,2-diol
118		3,78	584,10	(4-([1-(3-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-5-il]amino)[1] benzotieno[2,3- <i>d</i>] pirimidin-7-il) malonato de dietilo

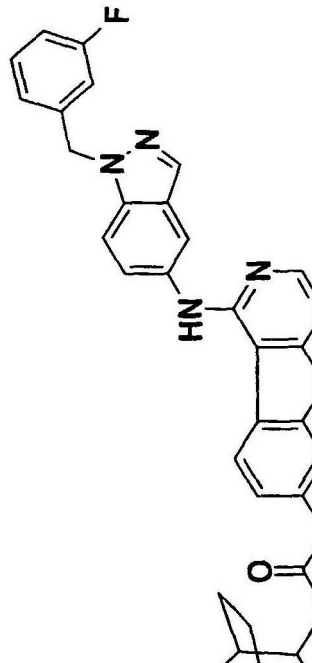
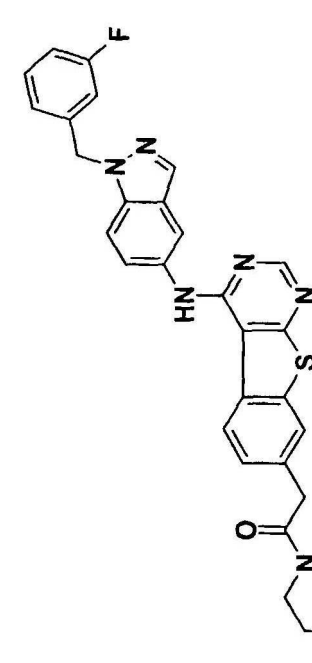
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
119	 <chem>C1CCNCC1c2ccc3sc(NC4=CN=C(C=C4)NC5=CC=C(C=C5)C6=CC=CC=C6F)n3</chem>	2,55	510,30	N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]-7-piperazin-1-il]benzotieno [2,3-d]pirimidin-4-amina
120	 <chem>C1COCCN1c2ccc3sc(NC4=CN=C(C=C4)NC5=CC=C(C=C5)C6=CC=CC=C6F)n3</chem>	3,43	511,20	N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]-7-morfolin-4-il]benzotieno [2,3-d]pirimidin-4-amina

(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
121	<chem>O=C(O)Cc1ccc2c(c1)sc3nc(Nc4ccc5c(c4)nc(Cc6ccc(F)cc6)cc5)n3</chem>	2,91	484,30	ácido (4-([1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]amino)[1]benzotieno [2,3-d]pirimidin-7-il) acético
122	<chem>CC(=O)S(=O)(=O)CCNC(=O)Cc1ccc2c(c1)sc3nc(Nc4ccc5c(c4)nc(Cc6ccc(F)cc6)cc5)n3</chem>	3,25	589,30	2-(4-([1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]amino)[1]benzotieno [2,3-d]pirimidin-7-il)-N-[2-(metilsulfonil)etil] acetamida

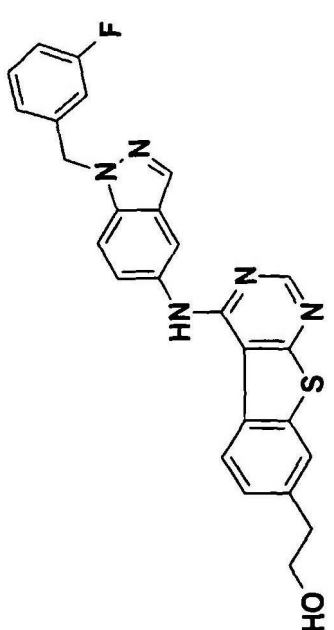
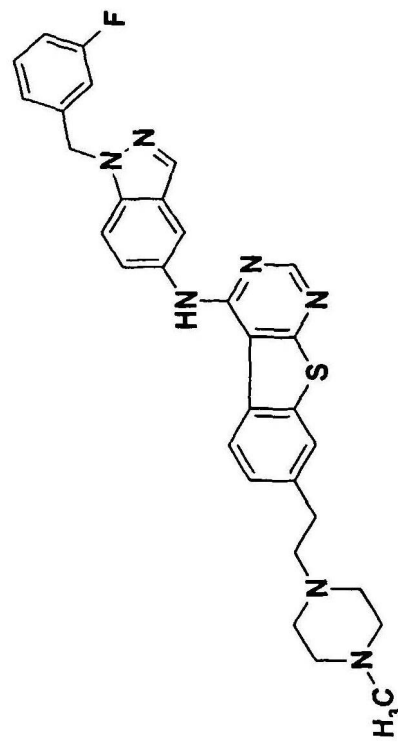
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
123		2,47	592,30	N-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-2-(4-{{1-(3-fluorobenzyl)-1H-indazol-5-yl}amino}[1] benzotieno[2,3-d] pirimidin-7-yl) acetamida
124		289	566,50	N-[1-(3-fluorobenzyl)-1H-indazol-5-yl]-7-[2-(4-metilpiperazin-1-yl)-2-oxoetil[1]benzotieno[2,3-d] pirimidin-4-amina

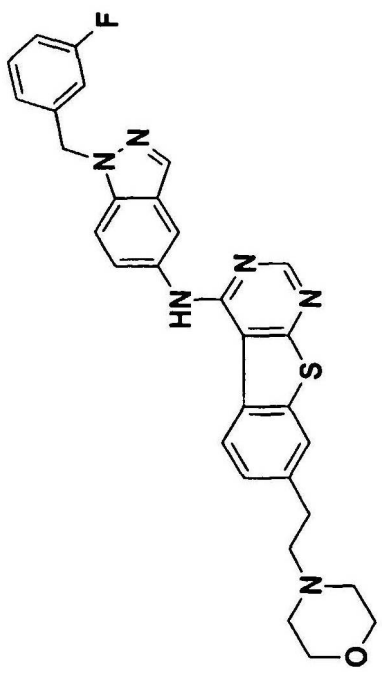
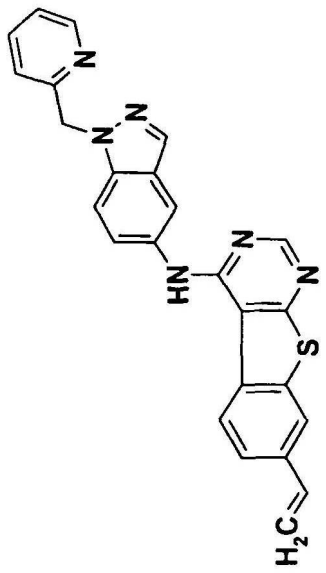
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
125		284	580,50	7-{2-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-1 H-indazol-5-il}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
126		2,92	554,20	N-[2-(dimetilamino)etil]-2-(4-{[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]amino}[1]benzotieno[2,3-d]

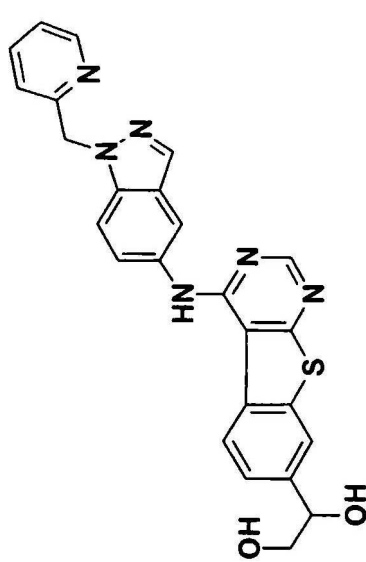
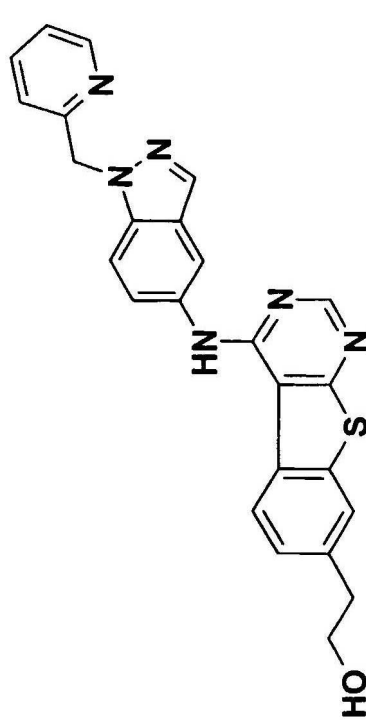
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
127		3,02	470,30	3-(4-{[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-yl]amino}[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-7-yl)etanol
128		2,35	552,30	N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-yl]-7-[2-(4-metilpiperazin-1-yl)etil][1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-4-amina

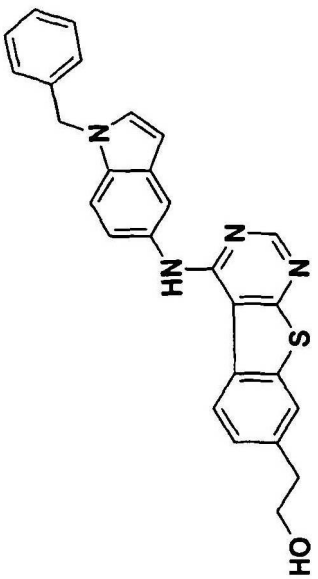
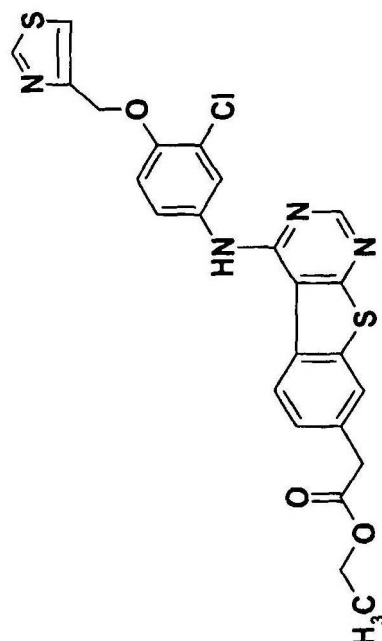
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
129		2,52	539,20	<i>N</i> -[1-(3-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-5-yl]-7-(2-morfolin-4-iletíl)[1]benzotieno[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina
130		2,97	435,20	<i>N</i> -[1-(piridin-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -indazol-5-yl]-7-vinil[1]benzotieno[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina

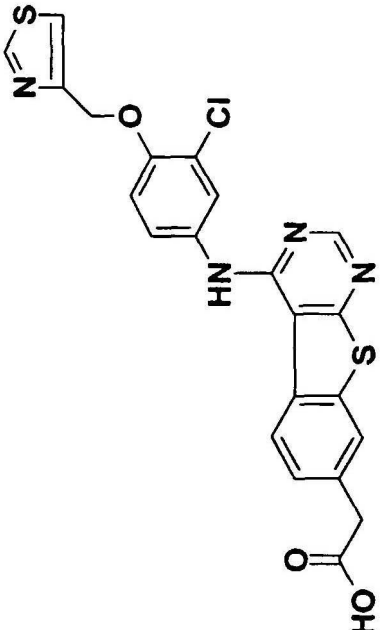
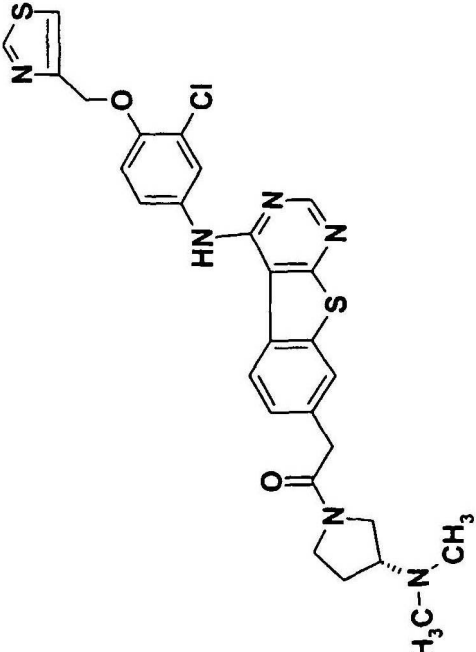
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
131		1,75	469,30	1-(4-{[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]amino}[1] benzotieno [2,3-d]pirimidin-7-il) etano-1,2-diol
132		2,48	452,30	2-(4-{[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]amino}[1] benzotieno [2,3-d]pirimidin-7-il) etanol

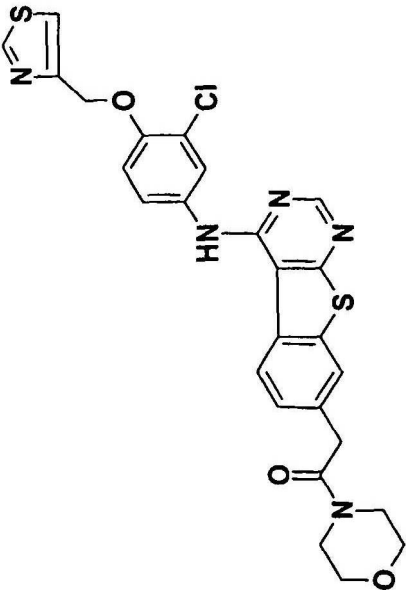
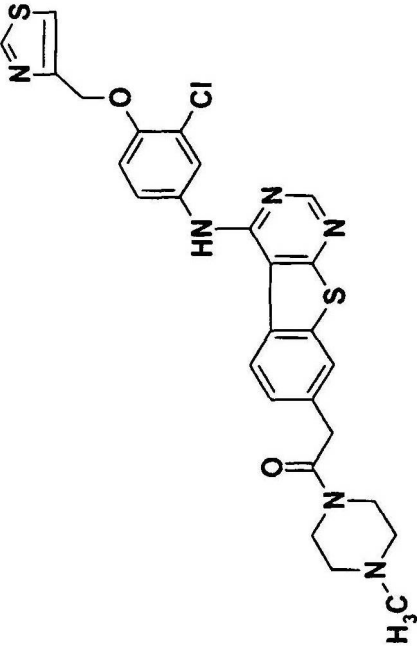
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
133		3,20	451,30	2-{4-[(1-bencil-1H-indol-5-yl)amino][1,1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-7-yl}etanol
134		3,59	511,10	etil (4-{[3-cloro-4-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)fenil]amino}[1,1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)acetato

(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
135		3,08	483,10	ácido (4-[[3-cloro-4-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)fenil]amino][1]benzotieno [2,3-d]pirimidin-7-il)acético
136		2,42	579,10	N-[3-cloro-4-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)fenil]-7-[2-[(3R)-3-(dimetilamino)pirolidin-1-il]-2-oxoetil][1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

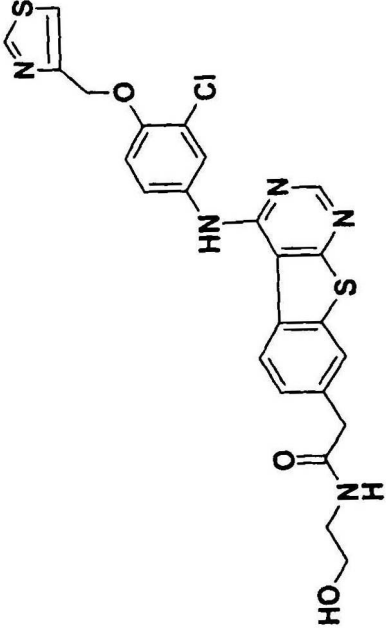
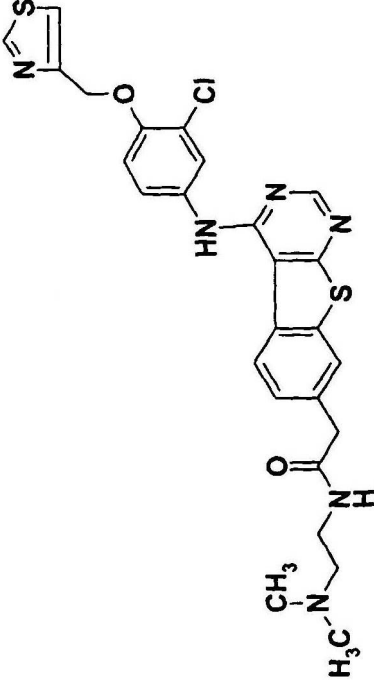
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
137		2,99	552,10	N-[3-cloro-4-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)fenil]-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)[1]benzotieno [2,3-d]pirimidin-4-amina
138		2,40	565,10	N-[3-cloro-4-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)fenil]-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil][1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

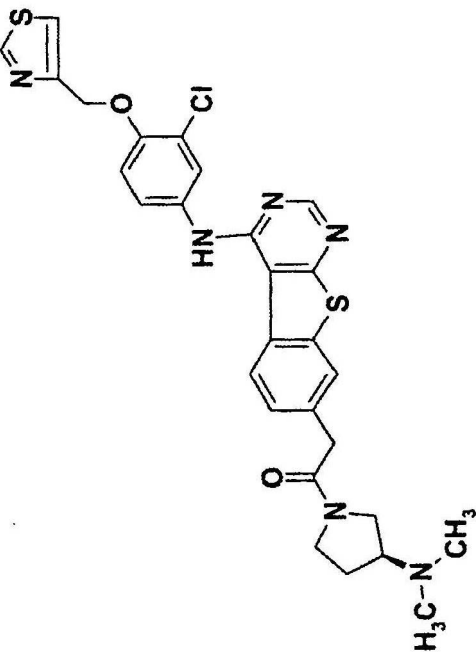
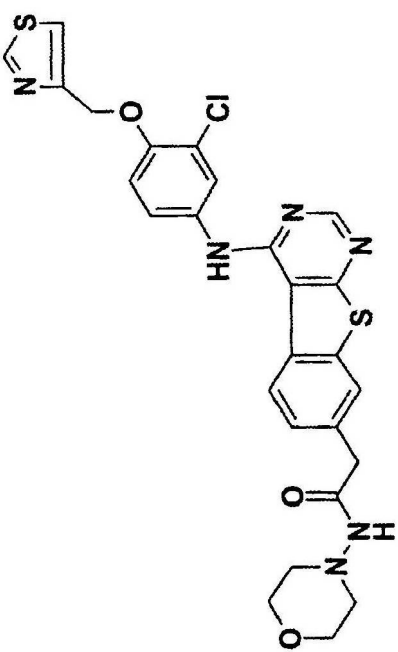
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
139		244	609,10	2-(4-{{[3-cloro-4-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)fenil]amino}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(3-morfolin-4-ilpropil) acetamida
140		243	595,00	2-(4-{{[3-cloro-4-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)fenil]amino}[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-morfolin-4-iletil) acetamida

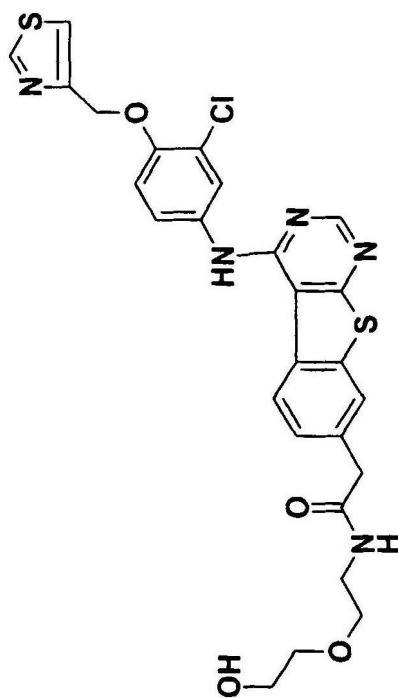
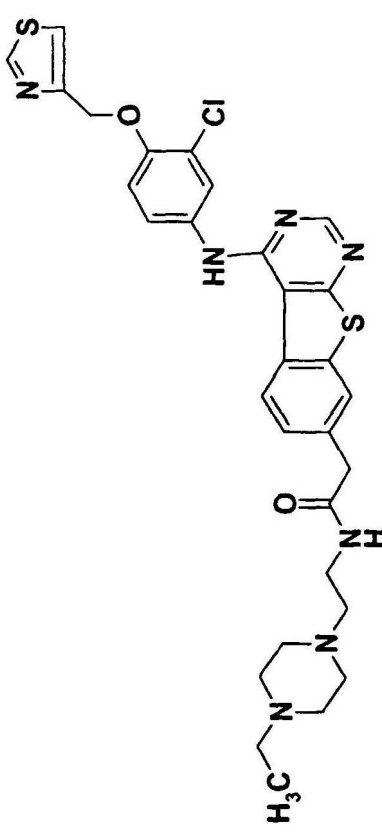
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
141		2,74	526,10	2-(4-[[3-cloro-4-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)fenil]amino][1]benzotieno [2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-hidroxietil)acetamida
142		2,42	553,00	2-(4-[[3-cloro-4-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)fenil]amino][1]benzotieno [2,3-d]pirimidin-7-il)-N-[2-(dimetilamino)etil] acetamida

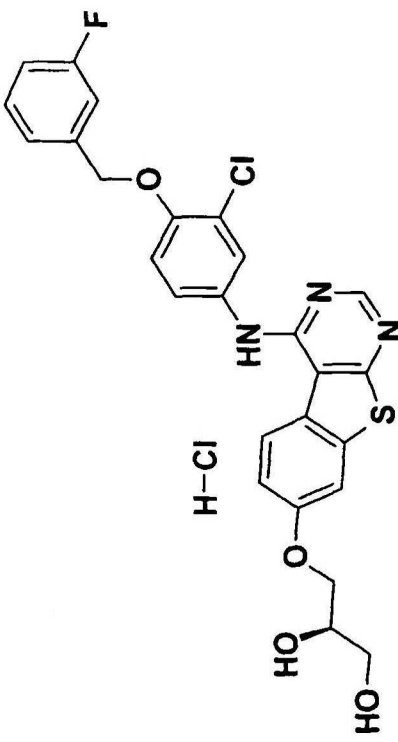
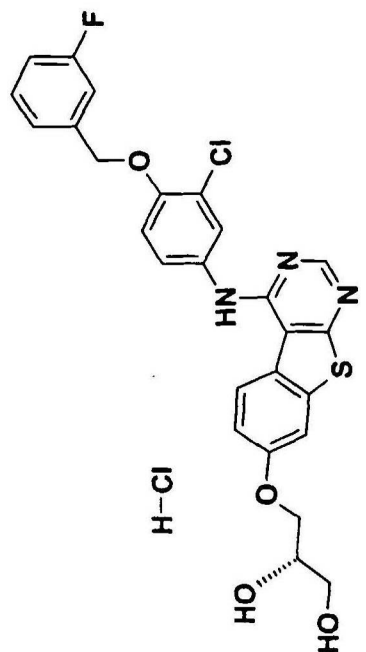
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
143		2,43	579,10	N-[3-cloro-4-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)fenil]-7-[2-[(3S)-3-(dimetilamino)pirolidin-1-il]-2-oxoetil][1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
144		2,82	567,00	2-(4-[[3-cloro-4-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)fenil]amino][1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-morfolin-4-ilacetamida

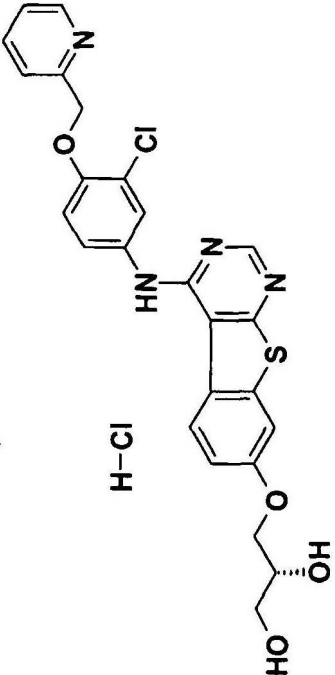
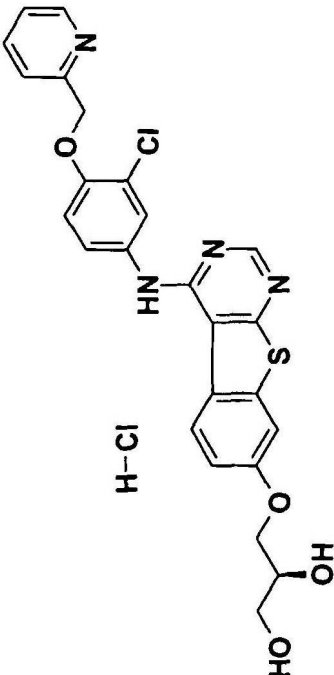
(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
145		2,75	570,10	2-(4-[[3-cloro-4-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)fenil]amino][1]benzotieno [2,3-d]pirimidin-7-il)-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil] acetamida
146		2,35	622,10	2-(4-[[3-cloro-4-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)fenil]amino][1]benzotieno [2,3-d]pirimidin-7-il)-N-[2-(4-etilpiperazin-1-il) etil]acetamida

(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
147		3,32	526,10	clorhidrato de (2R)-3-[[4-{{(3-cloro-4-{{(3-fluorobencil)oxil}fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}oxi}propano-1,2-diol
148				clorhidrato de (2S)-3-[[4-{{(3-cloro-4-{{(3-fluorobencil)oxil}fenil}amino)[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}oxi}propano-1,2-diol

(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR CLEM (min)	Ión CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
149				clorhidrato de (2R)-3-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}[1]benzotieno [2,3-d]pirimidin-7-il)oxi]propano-1,2-diol
150				clorhidrato de (2S)-3-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}[1]benzotieno [2,3-d]pirimidin-7-il)oxi]propano-1,2-diol

B. Actividad fisiológica

La utilidad de los compuestos de la presente invención puede ilustrarse, por ejemplo, por su actividad *in vitro* en el ensayo de inhibición *in vitro* de tirosina cinasa descrito a continuación.

Ensayo de inhibición *in vitro* de tirosina cinasa

- 5 Se midió la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir las actividades tirosina cinasa de EGFR (erbB1) y HER2 (erbB2) en sistemas celulares, usando ELISA (Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas) mostrado a continuación.

Inhibición de fosforilación de tirosina de HER1 en células A431

Materiales:

- 10 Ácido graso básicamente sin Albúmina Bovina: SIGMA N° A9205, solución al 30%
placa tratada para cultivo tisular de 96 pocillos
placas EIA/RIA de 96 pocillos: Coming Costar N° 9018
BSA para bloqueo Kirkegaard & Perry: N° 50-61-00
DPBS sin calcio ni magnesio: Gibco/Invitrogen N° 14190
- 15 Tampón de Lavado: TBS/Tween al 0,05%
RhEGF: Gibco/Invitrogen 313427-051
Her-1 Ab: clon de IgG monoclonal de ratón LA1 N° 05-101 (neutralizante) del receptor Anti-EGF interno.
Biofuente fosfo-específica del receptor anti-EFG (pY1068): N° 44-788G
- 20 Anticuerpo unido a IgG peroxidasa anti-conejo de Amersham Biosciences ECL: N° NA934 Sustrato TMB: Sigma N° T-8665

Tampón de Lisis (mantener en hielo):

- TBS
Triton X-100 al 1%
EDTA 1 mM
- 25 Ortovanadato sódico 1 mM
Beta glihielolol fosfato 10 mM
Fluoruro sódico 1 mM
10 µg/ ml de aprotinina
Cóctel inhibidor de proteasa sin EDTA de Roche completo 1X (1 comprimido/2 ml H₂O = 25X)
- 30 Procedimiento: Nota: todos los lavados de la placa de anticuerpo se realizaron con un lavador de placa. EGF se realizó usando una unidad automática de manipulación de líquido Zymark.

Día 1

- Colocar en placas 30 K células A431/pocillo en medio que contiene suero en una placa de 96 pocillos.
Incubar a 37 °C.
- 35 Placas de Anticuerpo: Diluir el anticuerpo neutralizante Her-1 en PBS hasta una concentración final de 1 µg/ml.
Añadir 100 µl/pocillo a placas EIA/RIA de 96 pocillos. Incubar durante una noche a 4 °C en un rotador.

Día 2

Placas de anticuerpo para bloqueo de BSA: Preparar una reserva de TBST que contenga BSA KPL al 3%. Lavar las placas 3 x 200 µl/pocillo con TBST.

Añadir 100 µl/pocillo de TBST/BSA al 3%.

Incubar a 37 °C durante al menos una hora.

Preparar una reserva de medio basal que contenga BSA al 0,1% y filtrar en condiciones estériles.

Lavar las placas 2 x 100 µl/pocillo con medio basal y añadir 100 µl/pocillo de medio basal/BSA al 0,1%.

5 Incubar a 37 °C durante 2 h.

Crear una placa maestra de dilución de compuesto a concentraciones de 3 veces las concentraciones finales. La concentración inicial es en BSA al 0,1%/Medio. Las diluciones posteriores se realizaron en BSA al 0,1%/Medio que contenía DMSO al 0,3% para coincidir con lo encontrado en la concentración de fármaco inicial. Mantener dos columnas sin fármaco para comparación de fármaco libre. Estas columnas deberían contener medio/BSA al 0,1%/DMSO solo.

10 Transferir 50 µl/pocillo a la placa de células que contiene BSA al 0,1%/Medio.

Incubar a 37 °C durante 2 h.

Estimulación con EGF: Preparar 500 ng/ml de reserva de rhEGF (10X) en BSA al 0,1%/Medio. Mantener una columna sin fármaco sin estimular, añadir 15 µl/pocillo al resto de la placa de células (50 ng/ml final). Para cada compuesto, añadir toda la serie de concentración de fármaco al mismo tiempo para asegurar un tiempo de estimulación igual para todas las concentraciones para ese compuesto. Incubar 5 min a t.a. con agitación periódica. Poner inmediatamente sobre hielo 5 min.

15 Retirar el medio y lavar la placa 2 x 150 µl/pocillo con DPBS frío. Añadir 150 µl/pocillo de Tampón de Lisis frío, que contiene inhibidores de proteasa. Incubar en hielo 30 min, con rotación.

20 Placas revestidas con anticuerpo: lavar las placas 3 x 200 µl/pocillo con TBST. Transferir 100 µl/pocillo de lisado a la placa revestida con anticuerpo. Incubar a 4 °C durante una noche, con rotación.

Día 3

Lavar la placa 3 x 200 µl/pocillo con TBST y añadir 100 µl/pocillo de Ab fosfo-específico para EGFR diluido a Ab 100 ng/ml diluido / ml TBS/BSA al 3%. Incubar en un rotador a t.a. 1 h.

Lavar la placa 3 x 200 µl/pocillo con TBST y añadir 100 µl/pocillo de Ab IgG Anti-conejo diluido 1:9000

25 Incubar en un rotador a t.a. durante 1 h.

Lavar la placa 3 x 200 µl/pocillo con TBST y añadir 50 µl/pocillo de sustrato TMB. Incubar a t.a. hasta que se desarrolle (azul, mientras mantiene la respuesta a dosis). Detener con 100 µl/pocillo de HCl 1 M y leer a 450 nm.

Inhibición de fosforilación de tirosina de HER2 en células BT474

Materiales:

30 Células BT474 cultivadas en RPMI 1640 Gibco N° 11875-093, FCS al 10%

Ácido graso básicamente sin Albúmina Bovina: SIGMA N° A9205 solución al 30%

Placa tratada para cultivo tisular de 96 pocillos

Placa EIA/RIA de 96 pocillos: Coming, Inc N° 9018

HER2/ab-2: NeoMarkers, Inc. c-erbB-2/HER-2/oncoproteína de neu/Ab-2 (Clon 9G6.10) N° EM-229-PABX

35 HER2/Ab-18: NeoMarkers, Inc. c-erbB-2/HER-2/neu marcado con biotina (Fosfo-específico)

Ab-18 (Clon PN2A): N° EM-1072-BO

Conjugado de Estreptavidina-Peroxidasa de rábano rusticano de Amersham Pharmacia Biotech: N° RPN 1231

Sustrato TMB: Sigma N° T-8665

Tampón de Lavado: TBS/Tween al 0,05%

40 Tampón de Lisis:

TBS

Triton X-100 al 1%

EDTA 1 mM

Ortovanadato sódico 1 mM

Beta glielolol fosfato 10 mM

Fluoruro sódico 1 mM

5 10 ug/ml de aprotinina

Cóctel inhibidor de proteasa sin EDTA de Roche completo 1X (1 comprimido/2 ml H₂O)

Procedimiento:

Día 1

10 Colocar en placas 30 K células BT474/pocillo (RPMI/FCS al 10%) en cultivo tisular tratado de columnas de 2-12 platos, de 96 pocillos.

Añadir 100 µl de medio de crecimiento a la columna uno, para que actúe como factor de señal a ruido.

Incubar a 37 °C.

Revestir Placas de Anticuerpo: Diluir Her-2Ab-2 en PBS a una concentración final de 2 µg/ ml. Añadir 100 µL/pocillo a placas EIA/RIA de 96 pocillos. Incubar durante una noche a 4 grados C en un rotador.

15 Día 2

Bloquear placas de anticuerpo: Lavar las placas 3 x 200 µl/pocillo con TBST. Añadir 100 µ/pocillo de TBST/BSA al 3%.

Incubar a 37 °C al menos una hora.

Preparar una reserva de medio basal que contiene BSA al 0,1% y filtrar en condiciones estériles.

20 Lavar la placa de células 2 x 100 µl/pocillo con medio basal y añadir 100 µl/pocillo de medio basal/BSA al 0,1%.

Incubar a 37 °C. Incubar a 37 °C durante 2 h.

25 Crear una placa maestra de dilución de compuesto a concentraciones de 3 veces las concentraciones finales deseadas. La concentración inicial es en BSA al 0,1%/Medio. Las diluciones posteriores se realizaron en BSA al 0,1%/Medio que contenía DMSO al 0,3% para coincidir con lo encontrado en la concentración de fármaco inicial. Mantener dos columnas sin fármaco para comparación de fármaco libre. Estas columnas deberían contener medio/BSA al 0,1%/DMSO solo. Transferir 50 µl/pocillo a la placa de células que contiene BSA al 0,1%/Medio. Incubar a 37 °C durante 2 h.

Retirar el medio y lavar la placa 2 x 150 ul/pocillo con DPBS frío. Añadir 150 µl/pocillo de Tampón de Lisis frío, que contiene inhibidores de proteasa. Incubar en hielo 30 min, con rotación.

30 Lavar la placa revestida con anticuerpo bloqueado 3 x 200 µl/pocillo con TBST. Transferir 100 µl/pocillo de lisado a la placa revestida con anticuerpo. Incubar en un rotador a 4 °C durante una noche.

Día 3

Lavar la placa 3 x 200 µl/pocillo con TBST y añadir 100 µl/pocillo de anticuerpo fosfo-Her-2 marcado con Biotina diluido a 20 ng/ml en TBS/BSA al 3%. Incubar en un rotador a t.a. durante 1 h.

35 Lavar la placa 3 x 200 µl/pocillo con TBST y añadir 100 µl/pocillo de Conjugado de Estreptavidina-Peroxidasa de rábano rusticano diluido a 100 ng/ml en TBS/BSA al 3%. Incubar en un rotador a t.a. durante 1 h.

Lavar la placa 3 x 200 µl/pocillo con TBST y añadir 50 µl/pocillo de sustrato TMB. Incubar a t.a. hasta que se desarrolle (azul, mientras mantiene la respuesta a dosis). Detener con 100 µl/pocillo de HCl 1 M y leer a 450 nm.

Ensayo de proliferación de células tumorales *in vitro*

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

Muchos de los compuestos y composiciones descritos en el presente documento, presentan actividad anti-proliferativa con $CI_{50} \leq 50 \mu M$ en cualquiera de las siguientes líneas celulares especificadas y, por lo tanto, son útiles para prevenir o tratar los trastornos asociados con la hiper-proliferación. El siguiente ensayo es uno de los procedimientos mediante los que puede determinarse la actividad del compuesto relacionada con el 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 Luminiscente de Viabilidad Celular, 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 et al., "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 (proliferando).

Las células A431 [carcinoma epidermoide humano, ATCC N° HTB-20, que sobreexpresan HER1 (EGFR, ErbB1)] y BT474 [carcinoma de mama humano, ATCC N° CRL-1555, que sobreexpresan HER2 (ErbB2)] se colocaron en placas a una densidad de $2,5 \times 10^3$ células/pocillo en placas de cultivo tisular de fondo negro-transparente, de 96 pocillos, en medio RPMI con Suero Bovino Fetal al 10% y se incubaron a 37 °C. Veinticuatro horas después, los compuestos de ensayo se añaden a una concentración final que varía de tan alta como 100 μM a tan baja como 64 pM, dependiendo de las actividades de los compuestos ensayados en diluciones seriadas a una concentración de DMSO final del 0,1%. Las células se incubaron durante 72 horas a 37 °C en medio de crecimiento 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 contiene 100 microlitros de la enzima luciferasa y su sustrato, una 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 luminiscente. Las muestras se leyeron en un VICTOR 2 usando el protocolo de luminiscencia, y se analizaron con el software Analyze5 para generar valores de CI_{50} . Los compuestos representativos de la presente invención mostraron inhibición de proliferación celular del tumor en este ensayo.

Para la determinación de las CI_{50} , puede usarse un análisis de regresión lineal para determinar la concentración de fármaco que daría como resultado una inhibición del 50% de la proliferación celular usando este formato de ensayo. Las actividades anti-proliferativas de grupos de compuestos selectivos se muestran a continuación. En las células A431, los Ejemplos 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 15, 17, 20-32, 35, 36, 38, 39, 41, 46, 47, 49, 51, 52, 55, 62-64, 68-70, 73, 77, 82, 83, 85, 86, 90,91,101, 107-109, 112, 115-117, 119, 122-129, 132, 136, 138, 143, y 147 tienen $CI_{50} \leq 5 \mu M$; mientras que los Ejemplos 1, 4, 7, 10, 13, 14, 16, 18, 19, 33, 34, 37, 40, 42-45, 48, 50, 53,54, 56-61, 65-67, 71,72, 74-76,78-81, 84,87-89, 92-100, 102-106, 110, 111, 113, 114, 118, 120, 121, 130, 131, 133-135, 137, 139-142, y 144-146 tienen $CI_{50} \leq 50 \mu M$. En las células BT474, los Ejemplos 3-6, 8-12, 14-18, 20-23, 25-39, 41, 43, 44, 46, 50, 53, 55, 60-64, 69, 73-77, 80, 82-86, 88-93, 96, 97, 100, 102, 104, 109, 111, 112, 114, 115-117, 119, 120, 122-133, 136,142, 143, 146, y 147 tienen $CI_{50} \leq 500 \text{ nM}$; mientras que los Ejemplos 1, 2, 7, 13,19,24,40,42,45,47, 48, 49, 51, 52, 54, 52-59, 65-68, 70-72, 78-81, 87, 94, 95, 98, 99, 101, 103, 105-108, 110, 113, 118, 121, 134, 135, 137-141, 144, y 145 tienen $CI_{50} \leq 5 \mu M$.

C. Ejemplos operativos relacionados con composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en preparaciones farmacéuticas de la siguiente manera:

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto del Ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (natural), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

La mezcla de componente activo, lactosa y almidón se granula con una solución al 5% (m/m) de PVP en agua. Después del secado, los gránulos se mezclan con estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se moldea usando una prensa para comprimidos normal (para el formato de comprimido, véase lo anterior). La fuerza de moldeo aplicada es típicamente 15 kN.

Suspensión para administración oral:

Composición:

1000 mg del compuesto del Ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma de xantano de FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una sola dosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención se proporciona con 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol y el componente activo se añade a la suspensión. El agua se añade con agitación. Se continúa con la agitación durante aproximadamente 6 h hasta que se completa el hinchamiento del Rhodigel.

5 Solución para administración intravenosa 1:

Composición: 100-200 mg del compuesto del Ejemplo 1, 15 g polietilenglicol 400 y 250 g agua, opcionalmente, con hasta 15% de Cremophor EL (BASF, Alemania), y opcionalmente hasta 15% de alcohol etílico, y opcionalmente hasta 2 equivalentes de un ácido farmacéuticamente adecuado, tal como ácido cítrico o ácido clorhídrico.

Preparación:

- 10 El compuesto del Ejemplo 1 y el polietilenglicol 400 se disuelven en el agua con agitación. La solución se filtra en condiciones estériles (tamaño de poro 0,22 µm) y se carga en frascos de infusión esterilizados térmicamente en condiciones asépticas. Los frascos de infusión se cierran herméticamente con tapones de goma.

Solución para administración intravenosa 2:

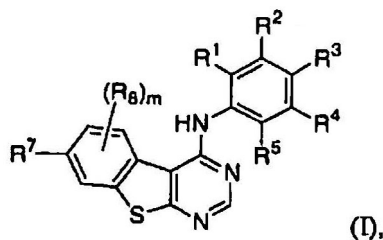
- 15 Composición: 100-200 mg del compuesto del Ejemplo 1, solución salina, opcionalmente con hasta 15% en peso de Cremophor EL, y opcionalmente hasta 15% en peso de alcohol etílico, y opcionalmente hasta 2 equivalentes de un ácido farmacéuticamente adecuado, tal como ácido cítrico o ácido clorhídrico.

Preparación:

- 20 El compuesto del Ejemplo 1 se disuelve en la solución salina con agitación. Opcionalmente, se añaden Cremophor EL, alcohol etílico o ácido. La solución se filtra en condiciones estériles (tamaño de poro 0,22 µm) y se carga en frascos de infusión esterilizados térmicamente en condiciones asépticas. Los frascos de infusión se cierran herméticamente con tapones de goma.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

m es 0, 1 ó 2;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y halo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y halo; y

R³ es *-O(CH₂)_nAr, en la que Ar es fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazinilo, en la que Ar puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, amino, metilo, etilo, propilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi,

y en la que n es 0 ó 1, o

R² y R³, junto con los átomos de carbono a los que están fijados, forman un anillo de pirrol o pirazol, pudiendo estar dicho anillo de pirrol o pirazol opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, bencilo, bencilo halogenado, piridilmetilo, piridil metoxi, y piridilmetoxi halogenado;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, y halo; R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y halo;

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, y alquénilo; o

R⁷ es alcoxi, pudiendo estar dicho alcoxi opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, y alquilpiperazinilo, o

R⁷ es alquilamino, pudiendo estar dicho alquilamino opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilamino, y morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, y alquilpiperazinilo, o

R⁷ es alquilo seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo y *t*-butilo, estando dicho alquilo sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes R⁷⁻¹ seleccionados independientemente,

en la que R⁷⁻¹ se selecciona entre el grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxycarbonilo, y alcoxycarbonilo, o

R⁷⁻¹ es alquilamino, pudiendo estar dicho alquilamino opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, o

R⁷⁻¹ es alcoxi, pudiendo estar dicho alcoxi opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, amino, alcoxycarbonilo, morfolinilo, pirrolilo, y pirrolidinilo, o

R⁷⁻¹ es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, y tiomorfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxilo, y alcoxycarbonilo, o

R⁷⁻¹ es un grupo *-C(O)NR⁷⁻²R⁷⁻³, en la que R⁷⁻² es morfolinilo, azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo o alquilo, pudiendo estar dicho alquilo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, hidroxilo-alquilo, alquilamino, metilsulfonilo, piperidinilo y morfolinilo, y en la que R⁷⁻³ es hidrógeno o alquilo, o

- R^{7-1} es un grupo $^*C(O)NR^{7-2}R^{7-3}$, en la que R^{7-2} y R^{7-3} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, y alquilamino, o
- 5 R^7 es alqueno seleccionado entre el grupo que consiste en etenilo, propenilo, o *n*-butenilo, estando sustituido dicho alqueno con 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{7-4} seleccionados independientemente
- en la que R^{7-4} se selecciona entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, hidroxycarbonilo, alcoxicarbonilo, y alquilamino, pudiendo estar sustituido dicho alquilamino con alcoxi, metilsulfonilo, o alquilamino, o
- 10 R^{7-4} es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, alquilo y alquilamino, o
- 15 R^7 es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, y tiomorfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, halo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, amino y alquilamino;
- R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en halo, ciano, amino, metilo, etilo, propilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^4 , y R^5 debe ser distinto de hidrógeno;
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que alquilo es alquilo C_1-C_6 , alqueno es alqueno C_2-C_6 y alcoxi es alcoxi C_1-C_6 .
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que
- m es 0;
- R^1 es hidrógeno;
- R^2 es hidrógeno;
- 25 R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en benciloxi, benciloxi halogenado, benciloxi metilado, piridilmetoxi y tiazolilmetoxi; o
- R^2 y R^3 , junto con los átomos de carbono a los que están fijados, forman un anillo de pirazol, pudiendo estar dicho anillo de pirazol opcionalmente sustituido con 0 ó 1 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en bencilo y bencilo halogenado;
- 30 R^4 es fluoro, cloro o bromo;
- R^5 es hidrógeno;
- R^7 es metoxi, metoxi o propoxi, pudiendo estar dicho metoxi, etoxi o propoxi opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, amino, metilamino, dimetilamino etilamino, metiletilamino, dietilamino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, y metilpiperazinilo, o
- 35 R^7 es alquilo seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, etilo, *n*-propilo, y *n*-butilo, estando dicho alquilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7-1} ,
- en la que R^{7-1} se selecciona entre el grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, metoxi, metoxicarbonilo, y etoxicarbonilo, o
- 40 R^{7-1} es etilamino, metiletilamino, dimetilamino o dietilamino, pudiendo estar dicho etilamino, metiletilamino, dimetilamino o dietilamino opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, metilsulfonilo, y morfolinilo, o
- 45 R^{7-1} es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, imidazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, y tiomorfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, oxo, hidroxilo, amino, metilamino, etilamino, metiletilamino, dimetilamino, dietilamino, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metoxietilo, y etoxietilo, o
- R^{7-1} es un grupo $^*C(O)NR^{7-2}R^{7-3}$, en la que R^{7-2} es morfolinilo, metilo, etilo o propilo, pudiendo estar dicho metilo, etilo o propilo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, hidroxilo-alquilo, alquilamino, metilsulfonilo, piperidinilo y morfolinilo, y en la que R^{7-3} es hidrógeno, metilo, etilo o propilo,

o

R^{7-11} es un grupo $^{*}\text{-C(O)NR}^{7-2}\text{R}^{7-3}$, en la que R^{7-2} y R^{7-3} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metilamino, etilamino, metiletilamino, dimetilamino, y dietilamino, o

R^7 es alqueno seleccionado entre el grupo que consiste en etenilo, propenilo, o *n*-butenilo, estando sustituido dicho alqueno con 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{7-4} seleccionados independientemente,

en la que R^{7-4} se selecciona entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, hidroxycarbonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, metilamino, etil amino, metiletilamino, dimetilamino, y dietilamino, pudiendo estar dicho etilamino, metiletilamino, y dietilamino sustituido con metoxi, etoxi, metilsulfonilo, metilamino, etilamino, metiletilamino, dimetilamino, o dietilamino, o

R^{7-4} es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, alquilo y alquilamino;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el alquilo es alquilo C_1 - C_6 y el alcoxi es alcoxi C_1 - C_6 .

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

m es 0;

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en benciloxi, 3-fluorobenciloxi, 3-clorobenciloxi, 3-bromobenciloxi, y 3-metilbenciloxi;

R^4 es cloro;

R^5 es hidrógeno;

R^7 es propoxi, pudiendo estar dicho propoxi opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, dimetilamino, o dietilamino o

R^7 es alquilo seleccionado entre el grupo que consiste en metilo y etilo, estando dicho alquilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7-1} ,

en la que R^{7-1} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, y metoxycarbonilo, o R^{7-1} es etilamino, metiletilamino, dimetilamino o dietilamino, pudiendo estar dicho etilamino, metiletilamino o dietilamino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, metilsulfonilo, y *N*-morfolinilo, o

R^{7-1} es un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en *N*-pirrolidinilo, *N*-imidazolilo, *N*-morfolinilo, *N*-piperidinilo, *N*-piperazinilo, y *N*-tiomorfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, oxo, hidroxilo, amino, dimetilamino, hidroximetilo, metoximetilo, y metoxietilo, o

R^{7-1} es un grupo $^{*}\text{-C(O)NR}^{7-2}\text{R}^{7-3}$, en la que R^{7-2} es morfolinilo o etilo, pudiendo estar dicho etilo opcionalmente sustituido con 0 ó 1 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, hidroximetiloxi, hidroxietiloxi, dimetilamino, metilsulfonilo, piperidinilo y morfolinilo, y en la que R^{7-3} es hidrógeno o metilo, o

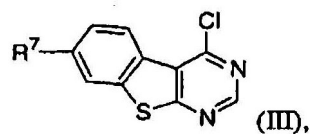
R^{7-1} es un grupo $^{*}\text{-C(O)NR}^{7-2}\text{R}^{7-3}$, en la que R^{7-2} y R^{7-3} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 0 ó 1 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metilamino, y dimetilamino, o

R^7 es propenilo, estando dicho propenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7-4} seleccionados independientemente,

en la que R^{7-4} se selecciona entre el grupo que consiste en fluoro, cloro, oxo, hidroxycarbonilo, metoxycarbonilo, metilamino, y etilamino, pudiendo estar dicho etilamino sustituido con metilsulfonilo, dimetilamino, o dietilamino;

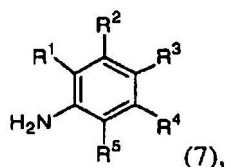
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un procedimiento para preparar un compuesto de la reivindicación 1, en el que un compuesto de fórmula (III)



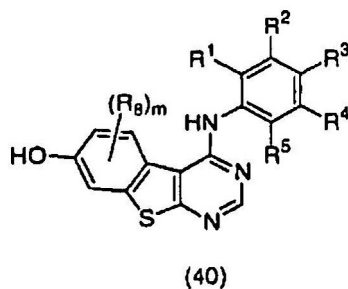
en la que R^7 tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

5 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (7)



10 en la que R^1 a R^5 tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

5. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R^7 es alcoxi, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (40)



20 en la que m y R^1 a R^8 tienen el significado indicado en la reivindicación 1,
con un electrófilo.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 para el tratamiento o prevención de trastornos.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1.

25 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, farmacéuticamente seguro.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que comprende al menos otro ingrediente farmacéuticamente activo.

30 10. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende combinar al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, farmacéuticamente seguro, mezclar la combinación y disponer la combinación en una forma de administración adecuada.

11. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de trastornos.

35 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, 8 ó 9 para el tratamiento o prevención de trastornos hiperproliferativos.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^7 es hidroxilo.

14. El uso de la reivindicación 11, en el que el trastorno es un trastorno hiperproliferativo.