

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 602**

51 Int. Cl.:

C07D 495/14 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

C07D 491/147 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2008 E 08785784 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2013 EP 2212332**

54 Título: **Compuestos tricíclicos sustituidos y procedimientos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

14.09.2007 EP 07018082

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.02.2013

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**SCHIROK, HARTMUT;
LI-SOMMER, YING;
BRANDS, MICHAEL;
LOBELL, MARIO;
TERSTEEGEN, ADRIAN;
HIMMEL, HERBERT;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ;
LANG, DIETER;
PETERSEN, KIRSTIN;
RENZ, MATTHIAS;
MUMBERG, DOMINIK;
HOFFMANN, JENS;
SIEMEISTER, GERHARD y
BÖMER, ULF**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 396 602 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos tricíclicos sustituidos y procedimientos de uso de los mismos

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

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

Más de 4,4 millones de personas en todo el mundo recibieron diagnóstico de cáncer de mama, colon, ovario, pulmón o próstata en 2002 y más de 2,5 millones de personas murieron de estas enfermedades devastadoras (Informe Globocan 2002; <http://www-dep.iarc.fr/globocan/downloads.htm>). Solamente en los Estados Unidos, se esperaban más de 1,25 millones de casos nuevos y más de 500.000 muertes por cáncer en 2005. La mayoría de estos casos nuevos serán cánceres de colon (aproximadamente 100.000), de pulmón (aproximadamente 170.000), de mama (aproximadamente 210.000) y de próstata (aproximadamente 230.000). Se espera que tanto la incidencia como la frecuencia del cáncer aumenten en aproximadamente el 15 % a lo largo de los próximos diez años, reflejando un índice de crecimiento promedio del 1,4 % (American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2005; http://www.cancer.org/docroot/STT/content/STT_1x_Cancer_Facts_Figures_2007.asp).

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

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

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

Los agentes citotóxicos continúan representando un componente importante en el arsenal de recursos con que cuenta el oncólogo para su uso en la lucha contra el cáncer. La mayoría de los fármacos que se están sometiendo actualmente a ensayos clínicos tardíos de Fase II y Fase III están dirigidos a los mecanismos de acción conocidos (agentes de unión a tubulina, antimetabolitos, procesamiento de ADN) y a mejoras graduales en clases de fármacos conocidos (por ejemplo, los taxanos o las camptotecinas). Recientemente han surgido una pequeña cantidad de fármacos citotóxicos desarrollados sobre la base de mecanismos novedosos. Los modos de acción de estos citotóxicos incluyen la inhibición de enzimas implicadas en la modificación del ADN (por ejemplo, la histona desacetilasa (HDAC)), la inhibición de proteínas implicadas en el movimiento de microtúbulos y progresión del ciclo celular (por ejemplo, cinesinas, aurora cinasas) e inductores nuevos de la vía apoptótica (por ejemplo, inhibidores de bcl-2).

Aunque los agentes citotóxicos siguen a la vanguardia de los enfoques para tratar pacientes con tumores sólidos avanzados, su eficacia limitada y sus índices terapéuticos estrechos dan como resultado efectos secundarios importantes. Además, la investigación básica del cáncer ha dado lugar a la investigación de terapias menos tóxicas

en base a los mecanismos específicos centrales del progreso del tumor. Tales estudios podrían dar lugar a terapias eficaces con mejora de la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Por lo tanto, ha surgido una clase nueva de agentes terapéuticos, denominados citostáticos. Los citostáticos dirigen su acción hacia la estabilización tumoral y generalmente están asociados con un perfil de efectos secundarios más limitado y menos agravante. Su desarrollo se ha producido como resultado de la identificación de cambios genéticos específicos implicados en la progresión del cáncer y en una comprensión de las proteínas activadas en el cáncer tales como las tirosina cinasas y serina/treonina cinasas.

Además de la inhibición directa de dianas celulares tumorales, se están desarrollando fármacos citostáticos para bloquear el proceso de la angiogénesis tumoral. Este proceso suministra al tumor los vasos sanguíneos existentes y otros nuevos para apoyar la nutrición continuada y, por consiguiente, ayudan a promover el crecimiento tumoral. Los receptores de tirosina cinasa claves que incluyen el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 2 (VEGFR2), el factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGFR1) y Tie2 han demostrado utilidad para regular la angiogénesis y han surgido como dianas farmacéuticas altamente atractivas.

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

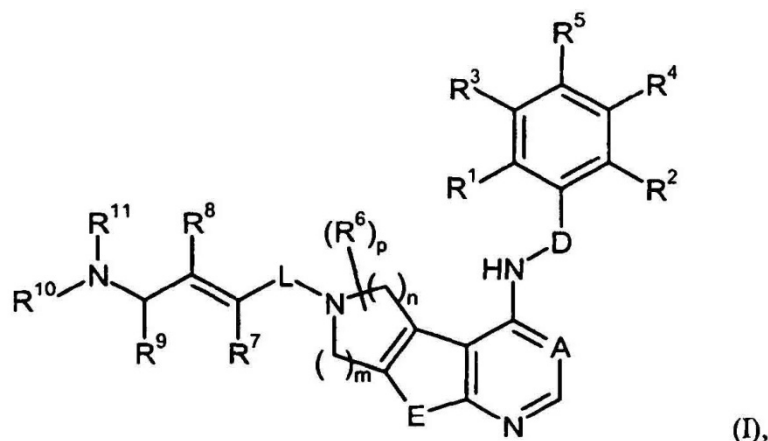
Los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) comprenden una familia constituida por cuatro receptores de tirosina cinasa conocidos, HER1 (EGFR, ErbB1), HER2 (neu, ErbB2), HER3 (ErbB3) y HER4 (ErbB4). Estos receptores se activan por varios ligandos, incluidos EGF, TGF α , epirregulina, anfi-regulina 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, entre otras la proliferación, la diferenciación y la apoptosis [T. Holbro, G. Civenni, N. E. Hynes, Exp. Cell Res. 284 (1), 99-110 (2003)]. Estos receptores están aumentados y anormalmente activados en un gran número de tumores epiteliales, y este aumento se ha asociado con la alteración del control celular normal que da lugar a tumores más agresivos y un mal pronóstico de la enfermedad [R. I. Nicholson, J. M. Gee, M. E. Harper, Eur. J. Cancer 37, Suppl. 4, S9-S15 (2001); Y. Yarden, M. X. Sliwkowski, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2 (2), 127-137 (2001)]. Recientemente, se han identificado en muestras clínicas mutaciones de HER que confieren aumento de la sensibilidad y resistencia a los inhibidores de HER1 de molécula pequeña. La aparición de mutaciones en esta familia de receptores, especialmente las mutaciones que confieren resistencia a los inhibidores de HER autorizados, crea una necesidad médica no satisfecha de inhibidores que tengan un mecanismo dual e irreversible basado en HER.

El problema técnico por resolver según la presente invención puede verse por consiguiente como proporcionar compuestos alternativos que tengan una actividad inhibidora sobre las HER cinasas, que ofrezcan de este modo nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades, en particular cáncer y otros trastornos proliferativos.

Los documentos WO 00/59912 y WO 03/035653 da a conocer derivados de 5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno-[2,3-d]pirimidina sustituidos en posición 2 como inhibidores de la fosfodiesterasa de cGMP para la tratamiento de enfermedades cardiovasculares y de la impotencia. Las 4-amino-tieno[2,3-d]pirimidinas condensadas y su uso para el tratamiento de enfermedades mediadas por PDE 7B, tales como la osteoporosis y el asma, se han descrito en el documento WO 02/088138. El documento JP 01-313480 [Chem. Abstr. 112:216955 (1990)] se refiere a derivados de tetrahidropiridotieno y fuopirimidina como fungicidas agroquímicos. En el documento WO 93/13104, se han dado a conocer 4-amino-tieno[2,3-b]piridinas condensadas para el tratamiento de trastornos del SNC. Recientemente, se han dado a conocer triaza-acenaftileno-6-carbonitrilos como inhibidores de proteína cinasas en el documento WO 2007/092879, y diversos derivados de pirimidina condensados que poseen actividad inhibidora de EGFR y/o HER2 cinasa se describen en el documento WO 2007/097470. En el ínterin, se han descrito determinados compuestos tetrahidropiridotienopirimidina para el tratamiento del cáncer en el documento WO 2007/109279.

El documento WO 2005 01008 da a conocer compuestos de tetrahidrobenzotienopirimidina útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos.

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos tricíclicos sustituidos de la fórmula general (I)



(I),

en la que

A es N o C-CN,

D está ausente o es-CH₂- o -CH(CH₃)-,

5 E es O, S o N-R¹², en el que,

R¹² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

L representa -C(=O)-, -S(=O)q- o -S(=O)(=NR¹³)-, en el que

q es 1 o 2,

y

10 R¹³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

m es 1 o 2,

n es 1, 2 o 3,

p es 0, 1 o 2,

R¹ representa hidrógeno o halógeno,

15 R² representa hidrógeno, halógeno o alquilo (C₁-C₄),

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄) y alquinilo (C₂-C₄),

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), hidroxi, alcoxi (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄) y alquinilo (C₂-C₄),

20 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄) y alquinilo (C₂-C₄), o

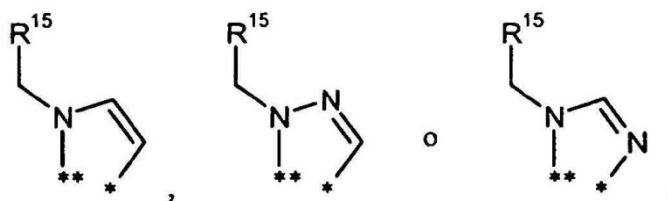
R⁵ es un grupo de la fórmula ♦-O-(CH₂)_r-R¹⁴, en la que

♦ indica el punto de unión,

r es 0, 1 o 2,

25 y

R¹⁴ representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄), o R⁴ y R⁵ están unidos entre sí y forman un resto heterocíclico condensado de la fórmula



en las que

* indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁴,

** indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁵,

y

R¹⁵ representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),

R⁶ representa un sustituyente seleccionado independientemente el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

R⁷ y R⁸ representan ambos hidrógeno o se toman juntos para formar un enlace, que da como resultado un enlace acetilénico, y ya sea

R⁹ y R¹⁰ están unidos, y tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, que está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄), y

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o

R⁹ es hidrógeno, y, entonces

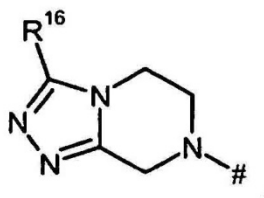
R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el que

(i) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), oxo, amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino, alquil (C₁-C₄)carbonilamino, alcoxi (C₁-C₄)carbonilamino, hidroxycarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, S-alquil (C₁-C₄)sulfonimidoilo, cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el que dichos sustituyentes de cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros a su vez están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino y dialquil (C₁-C₄)amino, y

(ii) dichos cicloalquilo (C₃-C₁₀) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino y dialquil (C₁-C₄)amino, o

R¹⁰ y R¹¹ están unidos, y tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino, alquil (C₁-C₄)carbonilamino, alquil (C₁-C₄)carbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, hidroxycarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el que (i) dicho sustituyente alquilo (C₁-C₆) a su vez está opcionalmente sustituido con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), oxo, amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino, alquil (C₁-C₄)carbonilamino, alcoxi (C₁-C₄)carbonilamino, hidroxycarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el que dicho resto alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄),

y
 (ii) dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros a su vez están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino y dialquil (C₁-C₄)amino, o
 R¹⁰ y R¹¹ están unidos, y tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de la fórmula



en la que

indica el punto de unión al grupo CHR⁹,

y
 R¹⁶ representa hidrógeno, trifluorometilo o alquilo (C₁-C₄).

Los compuestos según la presente invención también pueden estar presentes en forma de sus sales, hidratos y/o solvatos.

Las sales para los propósitos de la presente invención son de preferencia sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la invención (por ejemplo, véase S. M. Berge y col., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición 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.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de bases habituales, tales como, por ejemplo y de preferencia, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio obtenidas a partir de amoniaco o aminas orgánicas, tales como, de manera ilustrativa y de preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, dibencilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, dihidroabietilamina, arginina, lisina y etilendiamina.

Los hidratos de los compuestos de la invención o sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos con agua, tales como, por ejemplo, hemi-, mono- o dihidratos.

Los solvatos de los compuestos de la invención o sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos con disolventes.

Los compuestos de la presente invención pueden, ya sea por la naturaleza de los centros asimétricos o por la rotación restringida, estar presentes en la forma de isómeros (enantiómeros, diastereómeros). Puede estar presente cualquier isómero en el que el centro asimétrico se encuentre en la configuración (R)-, (S)- o (R,S).

También se apreciará que cuando están presentes dos o más centros asimétricos en los compuestos de la invención, a menudo serán posibles varios diastereoisómeros y enantiómeros de las estructuras dadas como ejemplo, y que los diastereómeros puros y enantiómeros puros representan las formas de realización preferidas. Se pretende que los estereoisómeros puros, diastereoisómeros puros, enantiómeros puros y sus mezclas, estén dentro del alcance de la invención.

Los isómeros geométricos por la naturaleza de los sustituyentes alrededor de un doble enlace o un anillo pueden estar presentes en forma cis (= Z-) o trans (= E-), y ambas formas isoméricas se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Todos los isómeros, ya sea separados, puros, parcialmente puros o en mezcla racémica, de los compuestos de la presente invención se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas puede realizarse mediante técnicas estándar conocidas en la técnica. Por ejemplo, las mezclas diastereoméricas se pueden separar en los isómeros individuales por medio de procedimientos

cromatográficos o de cristalización, y los racematos se pueden separar en los enantiómeros respectivos, ya sea por procedimientos cromatográficos en fases quirales o por resolución.

Además, todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos descritos anteriormente se incluyen según la presente invención.

- 5 A menos que se indique lo contrario, las siguientes definiciones se aplican a los sustituyentes y los restos utilizados en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones:

Alquilo representa en general un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6, de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo. Lo mismo se aplica a radicales tales como alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo y similares.

Alquenilo representa en general un radical hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada, que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos no limitantes incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, 2-metilprop-1-en-1-ilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo, n-but-1-en-1-ilo, n-but-2-en-1-ilo, n-but-3-en-1-ilo.

Alquinilo representa en general un radical hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada, que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y un enlace triple carbono-carbono. Ejemplos no limitantes incluyen etinilo, n-prop-1-in-1-ilo, n-prop-2-in-1-ilo, 1-metilprop-2-in-1-ilo, n-but-1-in-1-ilo, n-but-2-in-1-ilo, n-but-3-in-1-ilo.

Alcoxi representa de manera ilustrativa y de preferencia metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y terc-butoxi.

Alquilcarbonilo representa en general un radical alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que está unido mediante un grupo carbonilo al resto de la molécula. Ejemplos no limitantes incluyen acetilo, n-propionilo, n-butilo, isobutilo, pivaloilo.

Alcoxycarbonilo representa de manera ilustrativa y de preferencia metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo y terc-butoxycarbonilo.

Alquilsulfonilo representa en general un radical alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que está unido mediante un grupo sulfonilo ($-SO_2-$) al resto de la molécula. Ejemplos no limitantes incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo.

S-Alquilsulfonimidoilo representa en general un radical alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que está unido mediante un grupo sulfonimidoilo [$-S(=O)(=NH)-$] al resto de la molécula y que está unido al átomo de azufre de dicho grupo. Ejemplos no limitantes incluyen S-metilsulfonimidoilo, S-etilsulfonimidoilo, S-n-propilsulfonimidoilo, S-isopropilsulfonimidoilo, S-n-butilsulfonimidoilo, S-terc-butilsulfonimidoilo.

Monoalquilamino representa en general un radical amino que tiene un resto alquilo unido al átomo de nitrógeno. Ejemplos no limitantes incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, n-butilamino, terc-butilamino. Lo mismo se aplica a radicales tales como monoalquilaminocarbonilo.

Dialquilamino representa en general un radical amino que tienen dos restos alquilo seleccionados independientemente unidos al átomo de nitrógeno. Ejemplos no limitantes incluyen N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N,N-diisopropilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N-terc-butil-N-metilamino. Lo mismo se aplica a radicales tales como dialquilaminocarbonilo.

Monoalquilaminocarbonilo representa de manera ilustrativa y de preferencia metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo y terc-butilaminocarbonilo.

Dialquilaminocarbonilo representa de manera ilustrativa y de preferencia N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo, N,N-diisopropilaminocarbonilo, N-etil-N-metilaminocarbonilo, N-metil-N-n-propilaminocarbonilo, N-isopropil-N-propilaminocarbonilo y N-terc-butil-N-metil-aminocarbonilo.

Alquilcarbonilamino representa en general un radical alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que está unido mediante un grupo carbonilamino ($-CO-NH-$) al resto de la molécula y que está unido al átomo de carbono de dicho grupo. Ejemplos no limitantes incluyen acetilamino, n-propionilamino, n-butililamino, isobutililamino, pivaloilamino.

Alcoxycarbonilamino representa de manera ilustrativa y de preferencia metoxycarbonilamino, etoxi-carbonilamino-, n-propoxycarbonilamino, isopropoxycarbonilamino, n-butoxycarbonilamino y terc-butoxycarbonilamino.

Cicloalquilo representa en general un radical hidrocarburo mono-, bi- o tricíclico saturado, que tiene de 3 a 10, de preferencia de 3 a 7, de más preferencia de 3 a 6 átomos de carbono. Se da preferencia a los radicales cicloalquilo monocíclicos que tienen de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo [2.2.1] heptilo, adamantilo.

Heterocicloalquilo representa en general un radical heterocíclico saturado, mono- o bicclico, que tiene un número total de átomos de anillo de 3 a 10, de preferencia de 4 a 7, incluyendo de 2 a 8, de preferencia de 3 a 6 átomos de carbono y hasta 2 heteroátomos y/o heterogrupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, S, SO y SO₂, cuyo sistema de anillo puede estar unido a través de un átomo de carbono del anillo o, si es posible, a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Ejemplos no limitantes incluyen aziridinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, sulfolanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-oxazolidinilo, 1,3-tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo, perhidroazepinilo, perhidro-1,4-diazepinilo, perhidro-1,4-oxazepinilo, perhidroazocinilo, octahidropirrollo-[3,4-b] pirrolilo, octahidroisoindolilo, octahidropirrollo-[3,4-b] piridilo, octahidropirrollo-[1,2-a] pirazinilo, decahidroisoquinolinilo, 7-azabicciclo[2.2.1]heptilo, 3-azabicciclo[3.2.0]heptilo, 7-azabicciclo-[4.1.0] heptilo, 2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptilo, 2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptilo, 2-azabicciclo-[2.2.2]octilo, 3-azabicciclo[3.2.1]octilo, 8-azabicciclo[3.2.1]octilo, 8-oxa-3-azabicciclo[3.2.1]octilo, 3-oxa-9-azabicciclo[3.3.1]nonilo. Se da particular preferencia a los radicales heterocicloalquilo monocíclicos de 5 a 7 miembros que tienen hasta 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, tales como, de manera ilustrativa y de preferencia, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, perhidroazepinilo, perhidro-1,4-diazepinilo y perhidro-1,4-oxazepinilo.

Heteroarilo representa en general un radical heterociclo monocíclico, aromático que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, incluyendo hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, cuyo sistema de anillo puede estar unido a través de un átomo de carbono del anillo o, si es posible, a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Se da preferencia a los radicales heteroarilo de 6 miembros que tienen hasta 2 átomos de nitrógeno, tales como piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo, y a los radicales heteroarilo de 5 miembros que tienen hasta 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, tales como, de manera ilustrativa y de preferencia, tienilo furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo.

Oxo representa un átomo de oxígeno unido por medio de enlace doble.

A lo largo de todo el presente documento, con fines de simplicidad, se prefiere el uso del lenguaje singular al lenguaje plural, pero en general tiene por objeto incluir al lenguaje plural 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 fórmula (I)" tiene por objeto incluir el tratamiento simultáneo de más de una enfermedad, así como la administración de más de un compuesto de fórmula (I).

En una forma de realización de preferencia, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que L es -C(=O)-, p es 0 y R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno.

En otra forma de realización de preferencia, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que A es C-CN.

En otra forma de realización igualmente de preferencia, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que D es -CH(CH₃)-.

En otra forma de realización igualmente de preferencia, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que E es O.

En otra forma de realización igualmente de preferencia, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que m y n son ambos 1.

En otra forma de realización igualmente de preferencia, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que m es 2 y n es 1.

En otra forma de realización igualmente de preferencia, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que m y n son ambos 2.

En otra forma de realización igualmente de preferencia, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que m es 1 y n es 3.

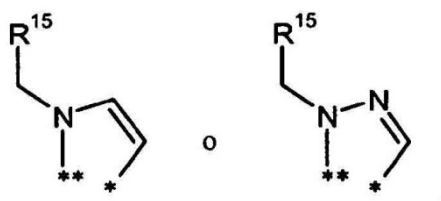
En otra forma de realización igualmente de preferencia, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R⁴ es hidroxilo.

En otra forma más de realización de preferencia, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

A es N,

D está ausente o es -CH(CH₃)-,

- E es S,
 L es -C(=O)-,
 m es 1,
 n es 2,
 5 p es 0,
 R^1 representa hidrógeno, flúor o cloro,
 R^2 representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,
 R^3 representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, metoxi o etinilo,
 R^4 representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi o etinilo,
 10 R^5 representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano o metilo, o
 R^5 es un grupo de la fórmula $\blacklozenge$ -O-(CH₂)_r-R¹⁴, en la que
 $\blacklozenge$ indica el punto de unión, y
 R^{14} representa fenilo o piridilo que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi,
 15 o
 R^4 y R^5 están unidos entre sí y forman un resto heterocíclico condensado de la fórmula



- en las que
 * indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁴
 20 ** indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁵, y
 R^{15} representa fenilo o piridilo que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi,
 R^7 y R^8 son ambos hidrógeno,
 R^9 es hidrógeno,
 25 R^{10} representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇), en el que dichos alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇) están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino y dialquil (C₁-C₄)amino,
 y
 30 R^{11} representa alquilo (C₁-C₆) que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, ciano, alcoxi (C₁-C₄), amino, alquil (C₁-C₄)carbonilamino, alcoxi (C₁-C₄)carbonilamino, hidroxycarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, S-alquil (C₁-C₄)sulfonimidilo, cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros,
 35 y que puede estar sustituido además con hidroxilo, monoalquil (C₁-C₄)amino o dialquil (C₁-C₄)amino-,
 en el que dichos sustituyentes de cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros a su vez están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos

seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino y dialquil (C₁-C₄)amino,

o

- 5 R¹¹ representa cicloalquilo (C₃-C₇) que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), oxo, alcoxi (C₁-C₄) y amino, y que puede estar sustituido además con hidroxilo, monoalquil (C₁-C₄)amino o dialquil (C₁-C₄)amino,

o

representa adamantilo, o

- 10 R¹¹ representa heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, que está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino y dialquil (C₁-C₄)amino.

En otra forma de realización de preferencia, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

A es N,

- 15 D está ausente o es -CH(CH₃)-,

E es S,

L es -C(=O)-,

m es 1,

n es 2,

- 20 p es 0,

R¹ representa hidrógeno, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R³ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, metoxi o etinilo,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi o etinilo,

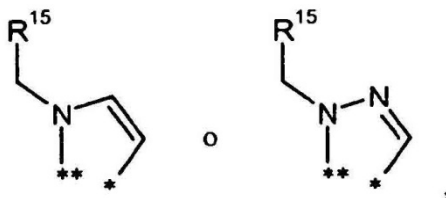
- 25 R⁵ representa hidrógeno, flúor, ciano cloro o metilo, o

R⁵ es un grupo de la fórmula ♦ -O-CH₂-R¹⁴, en la que

♦ indica el punto de unión, y

R¹⁴ representa fenilo o piridilo que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi, o

- 30 R⁴ y R⁵ están unidos entre sí y forman un resto heterocíclico condensado de la fórmula



en las que

* indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁴,

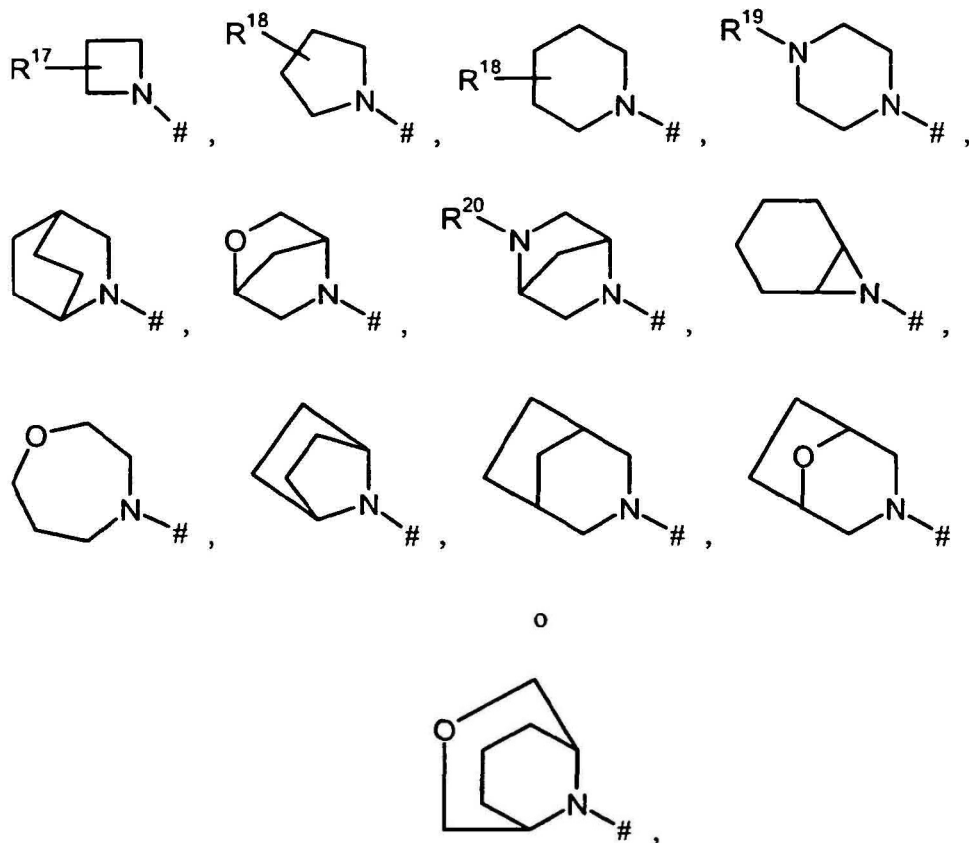
** indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁵, y

- 35 R¹⁵ representa fenilo o piridilo que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi,

R^7 y R^8 son ambos hidrógeno,

R^9 es hidrógeno, y

R^{10} y R^{11} están unidos, y tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de la fórmula



5

en las que

representa el punto de unión al grupo CHR^9 ,

10 R^{17} representa hidrógeno, alcoxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)carbonilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C_1-C_4)aminocarbonilo, dialquil (C_1-C_4)aminocarbonilo, cicloalquilo (C_3-C_6)-cicloalquilo, fenilo o fenoxi, en el que dichos fenilo y fenoxi están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4),

o

15 representa alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), amino, monoalquil (C_1-C_4)amino o dialquil (C_1-C_4)amino,

R^{18} representa alquil (C_1-C_4)carbonilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C_1-C_4)aminocarbonilo, dialquil (C_1-C_4)aminocarbonilo, cicloalquilo (C_3-C_6) o fenilo,

o

20 representa alquilo (C_1-C_4) que está sustituido con alcoxi (C_1-C_4), amino, monoalquil (C_1-C_4)amino, dialquil (C_1-C_4)amino-, alquil (C_1-C_4)carbonilamino, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C_1-C_4)aminocarbonilo o dialquil (C_1-C_4) aminocarbonilo,

R^{19} representa hidrógeno, alquil (C_1-C_4)carbonilo, alquil (C_1-C_4)sulfonilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C_1-C_4)aminocarbonilo, dialquil (C_1-C_4)aminocarbonilo, cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en el que dichos cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

o

5 representa alquilo (C₁-C₄) que está sustituido con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), oxo, amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, en el que dicho resto alcoxi (C₁-C₄) a su vez está opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi o etoxi,

10 y

R²⁰ representa hidrógeno, alquil (C₁-C₄)carbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo o dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, o representa alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄).

15 En una forma más de realización de preferencia, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

A es N,

D está ausente o es -CH(CH₃)-,

E es S,

L es -C(=O)-,

20 m es 1,

n es 2,

p es 0,

R¹ representa hidrógeno, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

25 R³ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, metoxi o etinilo,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi o etinilo,

R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano o metilo, o

R⁵ es un grupo de la fórmula $\blacklozenge$ -O-CH₂-R¹⁴, en la que

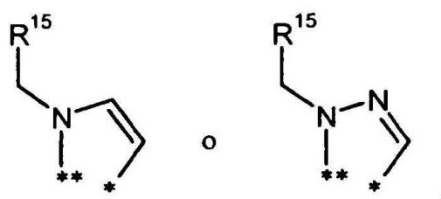
$\blacklozenge$ indica el punto de unión,

30 y

R¹⁴ representa fenilo o piridilo que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi,

o

R⁴ y R⁵ están unidos entre sí y forman un resto heterocíclico condensado de la fórmula



35

en las que

* indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁴,

** indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁵,

y

R¹⁵ representa fenilo o piridilo que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi,

5 R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno,

R⁹ y R¹⁰ están unidos, y tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de pirrolidina o piperidina, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxi y alcoxi (C₁-C₄),

y

10 R¹¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).

En una forma de realización particularmente de preferencia, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

A es N,

D está ausente,

15 E es S,

L es -C(=O)-,

m es 1,

n es 2,

p es 0,

20 R¹ representa hidrógeno, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, flúor o cloro,

R³ representa hidrógeno, flúor, cloro o etinilo,

R⁴ representa hidrógeno flúor, cloro o hidroxi,

R⁵ representa hidrógeno, flúor o cloro, o

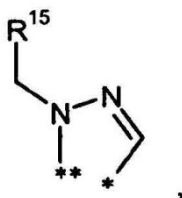
25 R⁵ es un grupo de la fórmula ♦ -O-CH₂-R¹⁴, en la que

♦ indica el punto de unión,

y

R¹⁴ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o representa piridilo, o

30 R⁴ y R⁵ están unidos entre sí y forman un resto heterocíclico condensado de fórmula



en la que

* indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁴, ** indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁵, y R¹⁵ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o representa piridilo,

35

R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno,

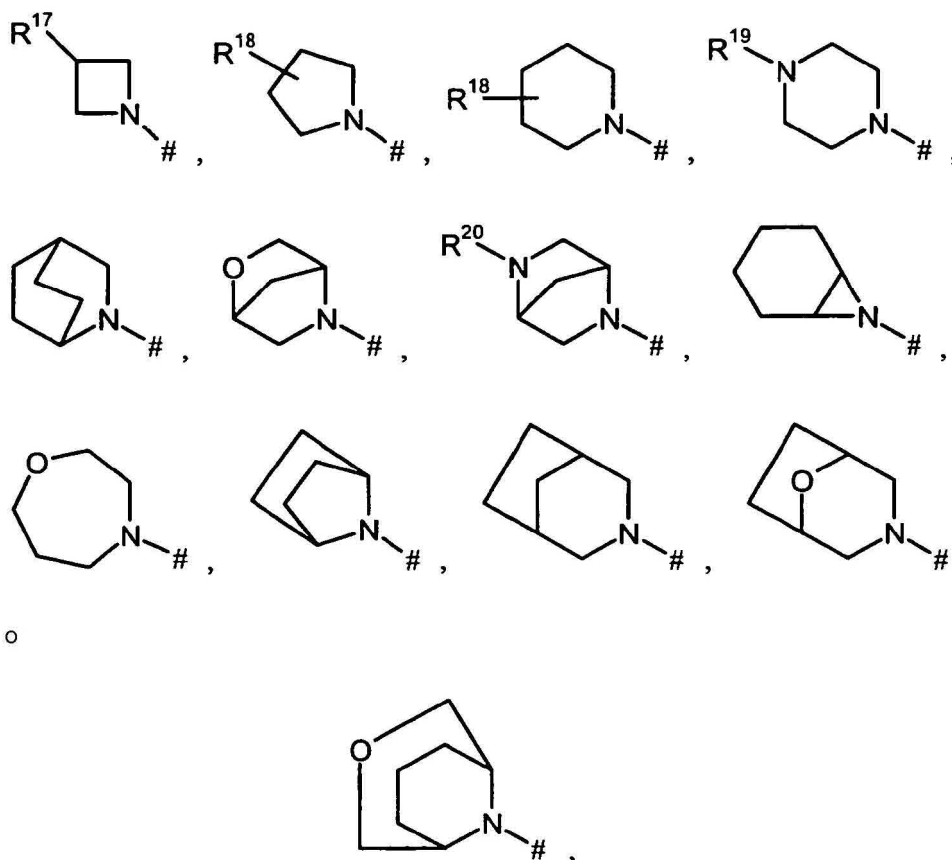
R⁹ es hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo, en el que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄), y

5 R¹¹ representa alquilo (C₁-C₄) que está sustituido con un grupo seleccionado de alcoxi (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el que dichos grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros a su vez están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos alquilo (C₁-C₄),

o

10 R¹⁰ y R¹¹ están unidos, y tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de fórmula



o

en las que

representa el punto de unión al grupo CHR⁹,

15 R¹⁷ representa hidrógeno o fenoxi que está opcionalmente sustituido con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi,

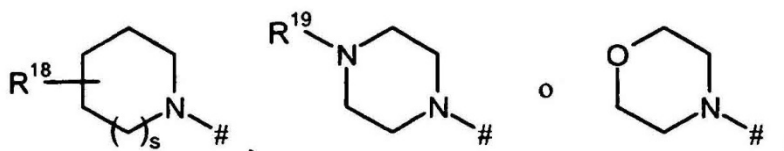
R¹⁸ representa alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo o dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, o representa alquilo (C₁-C₄) que está sustituido con alcoxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)carbonilamino o alcoxi (C₁-C₄)carbonilo,

20 R¹⁹ representa alquil (C₁-C₄)carbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, fenilo, piridilo o pirimidinilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o metoxi, o representa alquilo (C₁-C₄) que está sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), dialquil (C₁-C₄)amino, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo y dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, y R²⁰

25 representa dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄).

En otra forma de realización particularmente de preferencia, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

- A es N,
D está ausente,
5 E es S,
L es -C(=O)-,
m es 1,
n es 2,
p es 0,
10 R¹ representa hidrógeno, flúor o cloro,
R² representa hidrógeno, flúor o cloro,
R³ representa hidrógeno, flúor, cloro o etinilo,
R⁴ representa hidroxilo,
R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,
15 R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno,
R⁹ es hidrógeno,
R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo, en el que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, monoalquil (C₁-C₄)amino, y
20 R¹¹ representa alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆) que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, monoalquil (C₁-C₄)amino y dialquil (C₁-C₄)amino, o
R¹⁰ y R¹¹ están unidos, y tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de fórmula



- 25 en las que
indica el punto de unión al grupo CHR⁹,
s es 0, 1 o 2,
R¹⁸ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino o dialquil (C₁-C₄)amino, y
30 R¹⁹ representa alquilo (C₁-C₄).

En otra forma de realización particularmente de preferencia, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

- A es C-CN,
D está ausente,
35 E es S,
L es -C(=O)-,
m es 1,

n es 1 o 2,

p es 0,

R¹ representa hidrógeno, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, flúor o cloro,

5 R³ representa hidrógeno, flúor, cloro o etinilo,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro o hidroxilo,

R⁵ representa hidrógeno, flúor o cloro, o

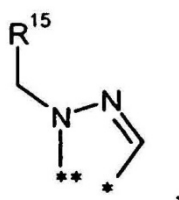
R⁵ es un grupo de la fórmula $\blacklozenge$ -O-CH₂-R¹⁴, en la que

$\blacklozenge$ indica el punto de unión,

10 y

R¹⁴ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o representa piridilo, o

R⁴ y R⁵ están unidos entre sí y forman un resto heterocíclico condensado de fórmula



15 en la que

* indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁴,

** indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁵,

y

20 R¹⁵ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o representa piridilo,

R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno,

R⁹ es hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo, en el que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄), y

25 R¹¹ representa alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆), en el que

(i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino, hidroxicarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, heteroarilo de 5 o 6-miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros,

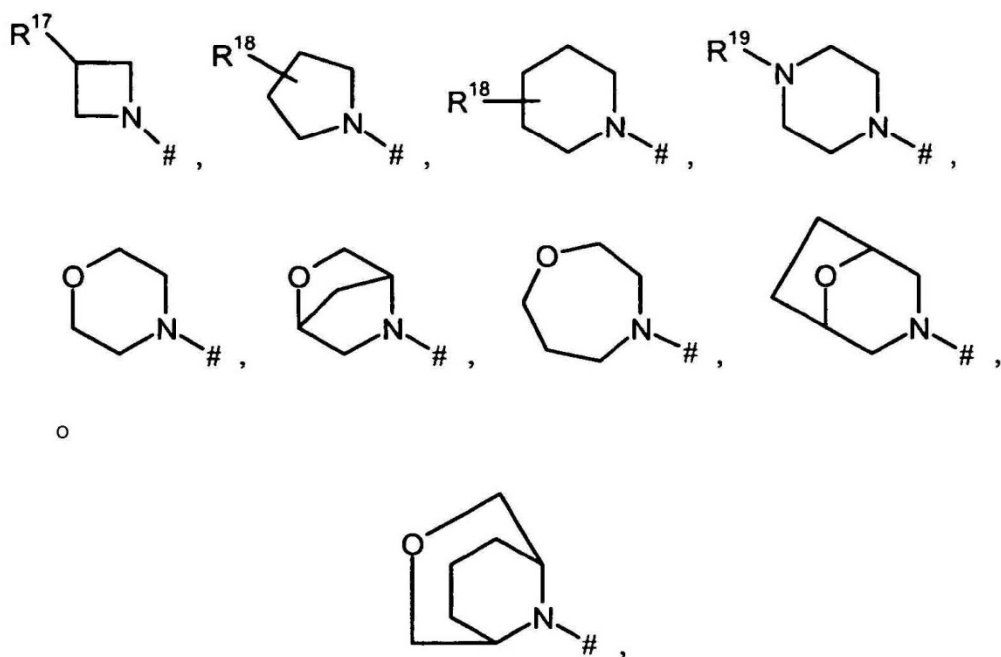
30 en el que dichos grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros a su vez están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos alquilo (C₁-C₄),

y

(ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

35 o

R¹⁰ y R¹¹ están unidos, y tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de la fórmula



en las que

indica el punto de unión al grupo CHR⁹,

5 R¹⁷ representa hidrógeno o fenoxi que está opcionalmente sustituido con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi,

10 R¹⁸ representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo o dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, o representa alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino-, alquil (C₁-C₄)carbonilamino o alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, y

15 R¹⁹ representa hidrógeno, alquil (C₁-C₄)carbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, fenilo, piridilo o pirimidinilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o metoxi, o representa alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo o dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo.

En otra forma de realización particularmente de preferencia, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

20 A es N o C-CN,

D está ausente,

E es O,

L es -C(=O)-,

m es 1,

25 n es 2,

p es 0,

R¹ representa hidrógeno, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, flúor o cloro,

R³ representa hidrógeno, flúor, cloro o etinilo,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro o hidroxilo,

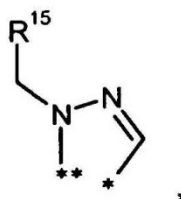
R⁵ representa hidrógeno, flúor o cloro, o

R⁵ es un grupo de la fórmula $\blacklozenge$ -O-CH₂-R¹⁴, en la que

$\blacklozenge$ indica el punto de unión, y

5 R¹⁴ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o representa piridilo, o

R⁴ y R⁵ están unidos entre sí y forman un resto heterocíclico condensado de fórmula



en la que

10 * indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁴,

** indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁵,

y

R¹⁵ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o representa piridilo,

R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno,

15 R⁹ es hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo, en el que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄), y

R¹¹ representa alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆), en el que

20 (i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino, hidroxycarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el que dichos grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros a su vez están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos alquilo (C₁-C₄),

y

25 (ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄).

En otra forma de realización particularmente de preferencia, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

A es N,

30 D está ausente,

E es S,

L es -C(=O)-,

m es 1,

n es 1,

35 p es 0,

R¹ representa hidrógeno, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, flúor o cloro,

R³ representa hidrógeno, flúor, cloro o etinilo,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro o hidroxilo,

R⁵ representa hidrógeno, flúor o cloro, o

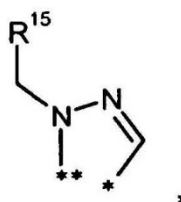
5 R⁵ es un grupo de la fórmula $\blacklozenge$ -O-CH₂-R¹⁴, en la que

$\blacklozenge$ indica el punto de unión,

y

R¹⁴ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o representa piridilo, o

10 R⁴ y R⁵ están unidos entre sí y forman un resto heterocíclico condensado de fórmula



en la que

* indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁴,

** indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁵,

15 y

R¹⁵ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o representa piridilo,

R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno,

R⁹ es hidrógeno,

20 R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo, en el que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄), y

R¹¹ representa alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆), en el que

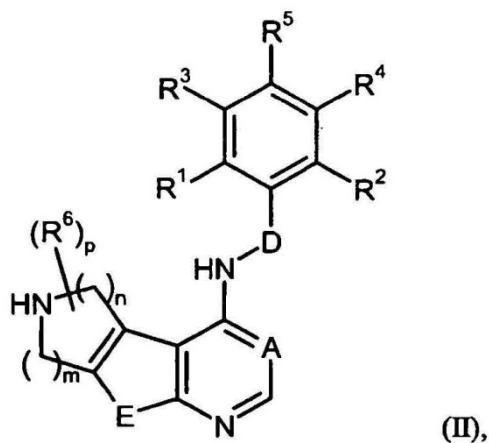
25 (i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄)-, amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino-, hidroxicarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4-a 7 miembros, en el que dichos grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros a su vez están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos alquilo (C₁-C₄),

y

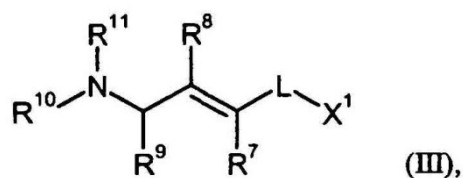
(ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄).

30 En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula general (I), que comprende

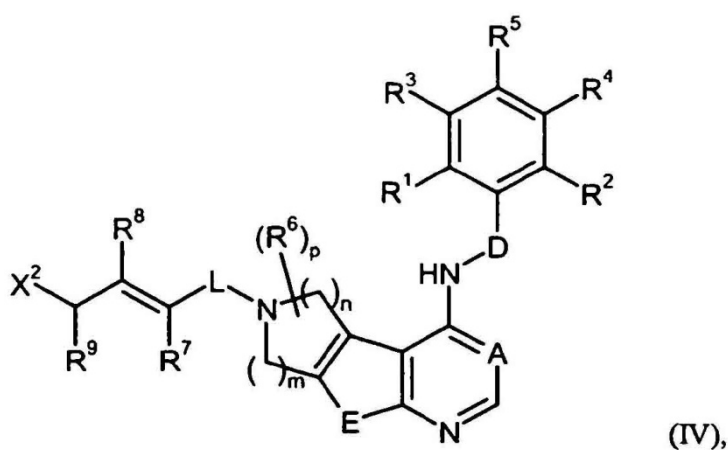
[A] hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



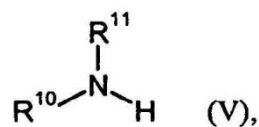
en la que A, D, E, R¹ a R⁶, m, n y p tienen los significados descritos anteriormente,
 en presencia de un reactivo de acoplamiento de amidas y/o una base, con un compuesto de fórmula (III)



5 en la que L y R⁷ a R¹¹ tienen los significados descritos anteriormente,
 y
 X¹ representa hidroxí o un grupo saliente tal como cloro o bromo,
 o
 [B] hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



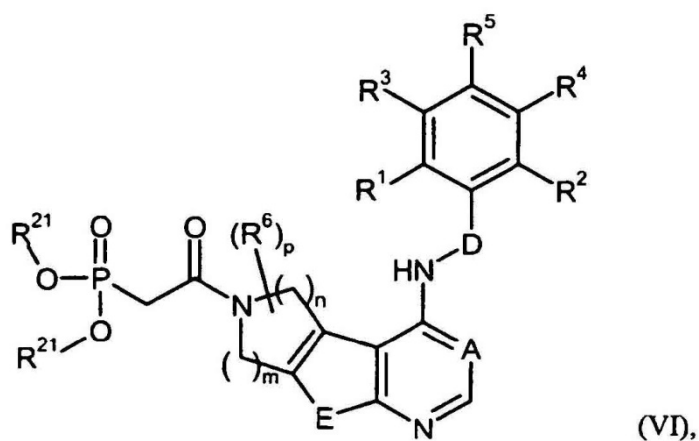
10 en la que A, D, E, L, R¹ a R⁹, m, n y p tienen los significados descritos anteriormente,
 y
 X² representa un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, mesilato o tosilato,
 opcionalmente en presencia de una base auxiliar, con un compuesto de fórmula (V)



en la que R^{10} y R^{11} tienen los significados descritos anteriormente,

o

[C] hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)

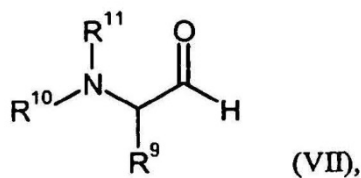


en la que A, D, E, R^1 a R^6 , m, n y p tienen los significados descritos anteriormente,

y

R^{21} representa alquilo (C_1 - C_4),

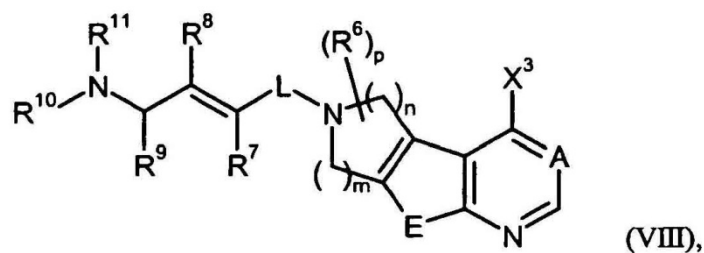
en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (VII)



en la que R^9 , R^{10} y R^{11} tienen los significados descritos anteriormente,

o

[D] hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)

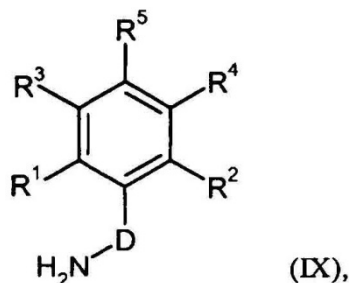


en la que A, E, L, R^6 a R^{11} , m, n y p tienen los significados descritos anteriormente,

y

X^3 representa un grupo saliente tal como cloro, bromo o yodo,

en presencia de un ácido o una base o por medio de un catalizador de paladio, con un compuesto de fórmula (IX)



5 en la que D y R^1 a R^5 tienen los significados descritos anteriormente,

y opcionalmente convertir los compuestos resultantes de fórmula (I) en sus hidratos, solvatos, sales y/o hidratos o solvatos de las sales mediante tratamiento con los correspondientes disolventes y/o ácidos o bases.

10 Si no se indica lo contrario, las reacciones descritas anteriormente se realizan normalmente en disolventes orgánicos inertes que no cambian en las condiciones de las reacciones.

Los disolventes adecuados para el proceso [A] incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil-terc-butílico, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y bis-(2-metoxietil)-éter, hidrocarburos tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y clorotolueno, u otros disolventes tales como piridina, acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidinona (NMP) y NN'-dimetilpropilenurea (DMPU). También es posible usar mezclas de estos disolventes. Los disolventes preferidos son tetrahidrofurano, diclorometano y N,N-dimetilformamida.

Las bases adecuadas para el procedimiento [A] ($X^1 = Cl$ o Br) son bases orgánicas usuales. Estas incluyen trialquil (C_1 - C_4)aminas tales como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina, o aminas terciarias cíclicas tales como N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, piridina y 4-N,N-dimetilaminopiridina. Las bases preferidas son trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y piridina.

Los reactivos de condensación (acoplamiento de amidas) adecuados para el proceso [A] ($X^1 = OH$) incluyen carbodiimidas tales como N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-d ciclohexilcarbodiimida (DCCI) o N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI), derivados de fosgeno tal como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), cloroformatos tal como cloroformato de isobutilo, derivados de ácido fosfónico tales como anhídrido de ácido propanofosfónico o dietiléster del ácido cianofosfónico, u otros reactivos tales como cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N'-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), opcionalmente en combinación con otros agentes auxiliares, tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o N-hidroxisuccinimida (HOSu) y bases tales como carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo carbonato de sodio o de potasio, o bases orgánicas tales como trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-diisopropiletilamina o 4-N,N-dimetilaminopiridina. El reactivo de acoplamiento preferido es O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,N'-tetrametiluronio (TBTU).

El proceso [A] se realiza por lo general en un intervalo de temperaturas de -20 °C a +60 °C, de preferencia de 0 °C a +40 °C, a presión normal. Sin embargo, también es posible llevar a cabo la reacción a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo de 0,5 a 5 bar).

40 Los disolventes adecuados para el proceso [B] incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, 1,4 dioxano, tetrahidrofurano y bis-(2-metoxietil) éter, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y clorotolueno, u otros disolventes tales como piridina, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidinona (NMP) y N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU). También es posible usar mezclas de estos disolventes.

45 La NN-dimetilformamida se utiliza de preferencia como disolvente.

Las bases auxiliares adecuadas para el proceso [B] son trialkilaminas (C_1-C_4) tales como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina, o aminas cíclicas tales como N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, piridina y 4-N,N-dimetilaminopiridina. Las bases preferidas son trietilamina y N,N-diisopropiletilamina.

- 5 El proceso [B] se realiza por lo general en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +100 °C, de preferencia de +20 °C a +60 °C, a presión normal. Sin embargo, también es posible llevar a cabo la reacción a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo de 0,5 a 5 bar).

El procedimiento [C] se lleva a cabo por lo general en disolventes de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano o tetrahidrofurano. Como base, se utiliza de preferencia hidruro de sodio. La reacción se realiza por lo general en un intervalo de temperaturas de -78 °C a +30 °C a presión normal.

- 10 Los disolventes adecuados para el proceso [D] incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y bis-(2-metoxietil) éter, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol y 2-metoxietanol, u otros disolventes tales como acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidinona (NMP) y N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), así como agua. También es posible usar mezclas de estos disolventes. Los disolventes preferidos son isopropanol, 2-metoxietanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y sus mezclas.

En el procedimiento [D], cuando A en la fórmula (VIII) es N y D en la fórmula (IX) está ausente, la reacción se puede llevar a cabo favorablemente en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o clorhidrato de piridinio.

- 20 Cuando A en la fórmula (VII) es N y D en la fórmula (IX) representa $-CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$, el procedimiento [D] se realiza de preferencia en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

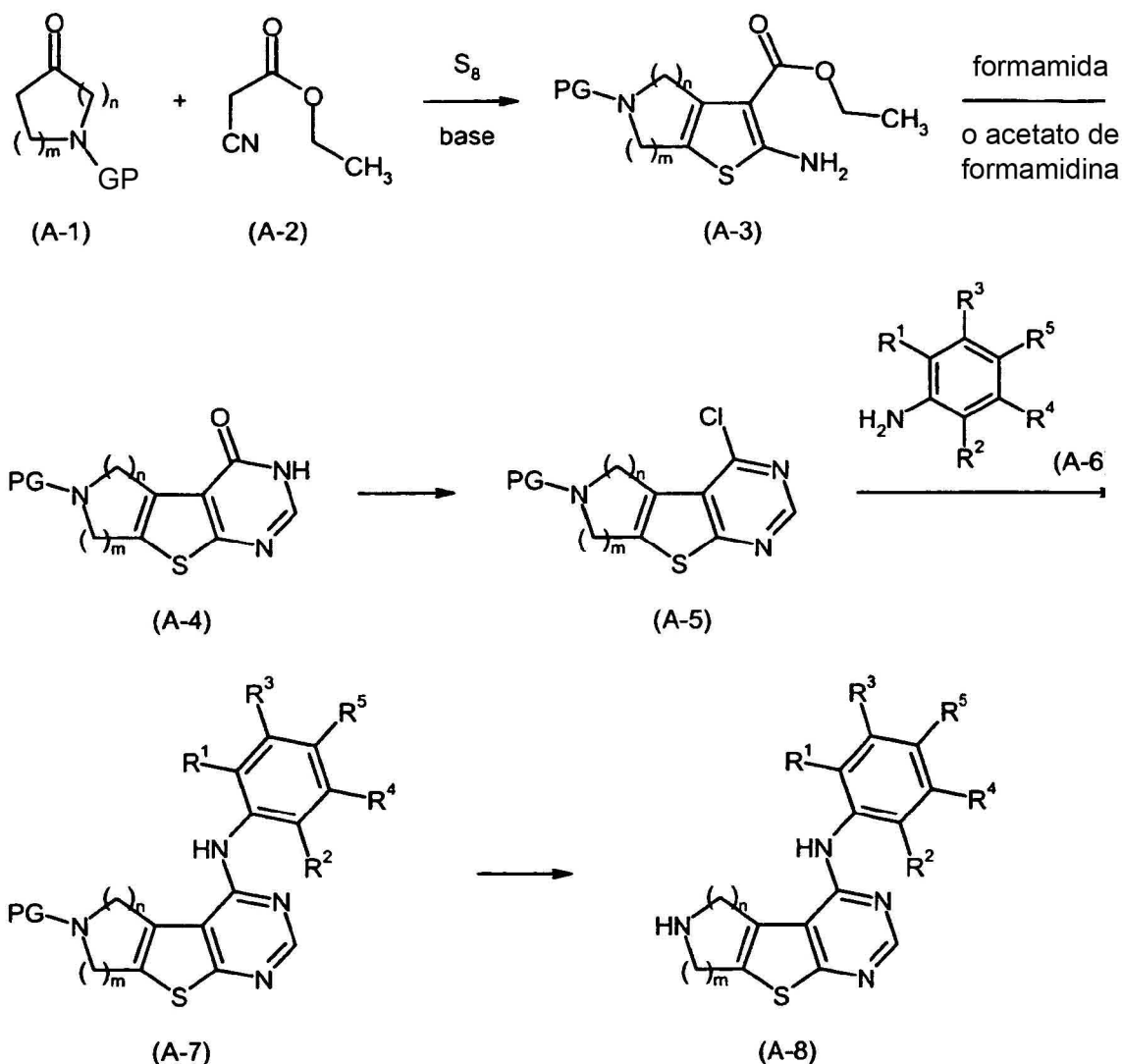
- 25 Cuando A en la fórmula (VIII) es C-CN y D en la fórmula (IX) está ausente, el proceso [D] se lleva a cabo por medio de catálisis de paladio utilizando, por ejemplo, tris (dibencilidenacetona)dipaladio(0), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de bis (trifenilfosfina)paladio(II), cloruro de bis (acetonitrilo)paladio(II), cloruro de [1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) o acetato de paladio (II) como catalizador, opcionalmente en combinación con ligandos de fosfano adicionales tales como, por ejemplo, dicitclohexil[2',4',6'-tris (1-metiletil)bifenil-2-il]fosfano (XPHOS).

El proceso [D] se realiza por lo general en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +120 °C, de preferencia de 50 °C a +100 °C, a presión normal. Sin embargo, también es posible llevar a cabo la reacción a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo de 0,5 a 5 bar).

- 30 Los compuestos de la invención y sus respectivos precursores y productos intermedios, tales como los compuestos (II), (III), (IV), (VI), (VIII) y (IX) descritos anteriormente, se pueden preparar mediante el uso de reacciones químicas y procedimientos conocidos. Se entiende también que los materiales de partida están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente por medio de procedimientos estándar bien conocidos en la técnica. Tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a las transformaciones que figuran en el presente documento.

- 35 No obstante, los siguientes procedimientos preparativos generales se presentan para ayudar al lector a sintetizar dichos compuestos, con ejemplos particulares más detallados que se presentan a continuación en la sección experimental que describe los ejemplos. La preparación de los compuestos de la invención se puede ilustrar por medio de los siguientes esquemas sintéticos A a F:

Esquema de reacciones A

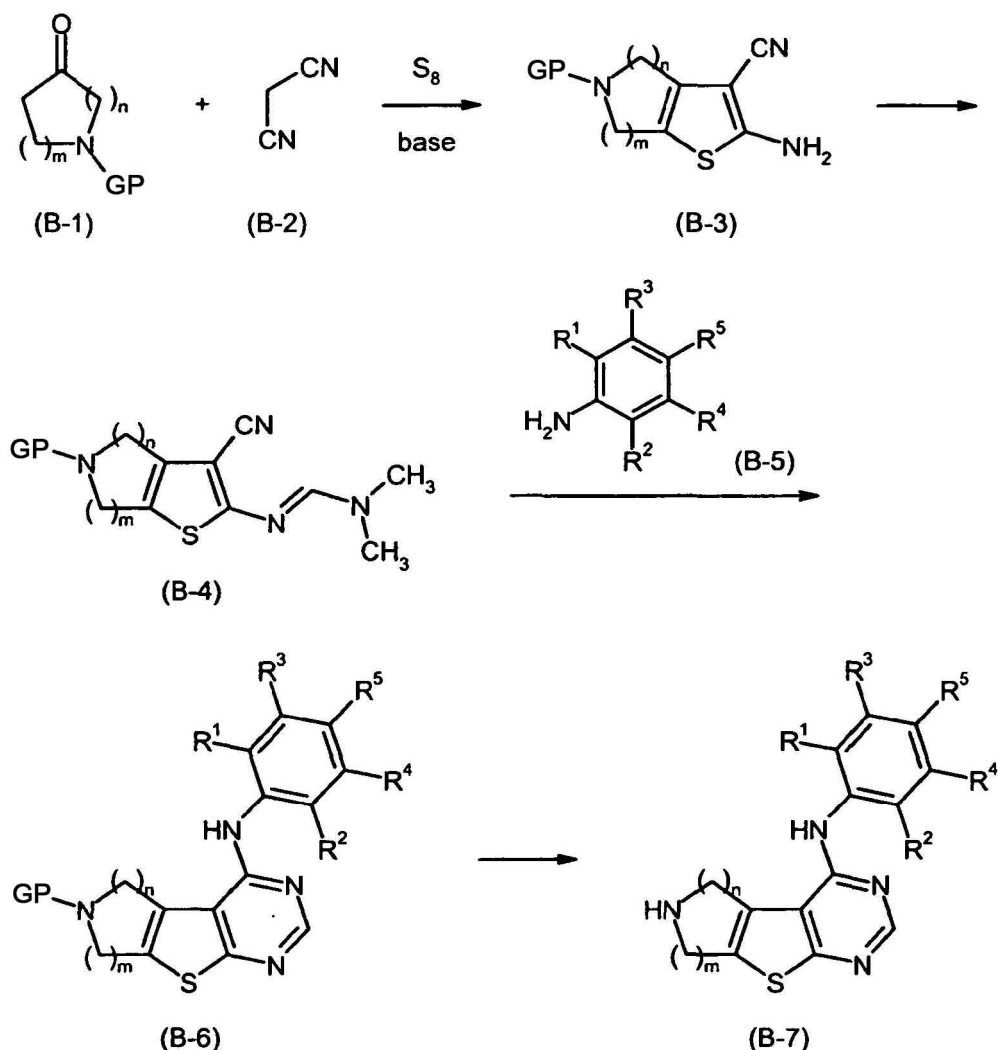


[GP = grupo protector].

- 5 Como se muestra en el Esquema A, se acopla una cetona cíclica (A-1) con un éster cianoacético (A-2) adecuado en presencia de azufre elemental y una base tal como morfolina, trietilamina, diisopropiletilamina o dietilamina, de preferencia a temperatura ambiente, para producir el éster de aminotiofeno de fórmula (A-3) según el procedimiento de Gewald, J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 333-345. El éster de aminotiofeno (A-3) se convierte entonces en un compuesto de fórmula (A-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, de preferencia a 100 °C o a una temperatura superior. El calentamiento del compuesto de fórmula (A-4) con un agente de cloración tal como oxiclورو de fósforo, de preferencia en sulfolano como disolvente, proporciona el compuesto (A-5) que se hace reaccionar posteriormente con una anilina (A-6) en presencia de una cantidad catalítica de ácido concentrado, tal como ácido clorhídrico, y un solvente prótico, tal como etanol o isopropanol, para dar el compuesto (A-7). La escisión del grupo protector GP proporciona a continuación compuestos de fórmula (A-8).
- 10

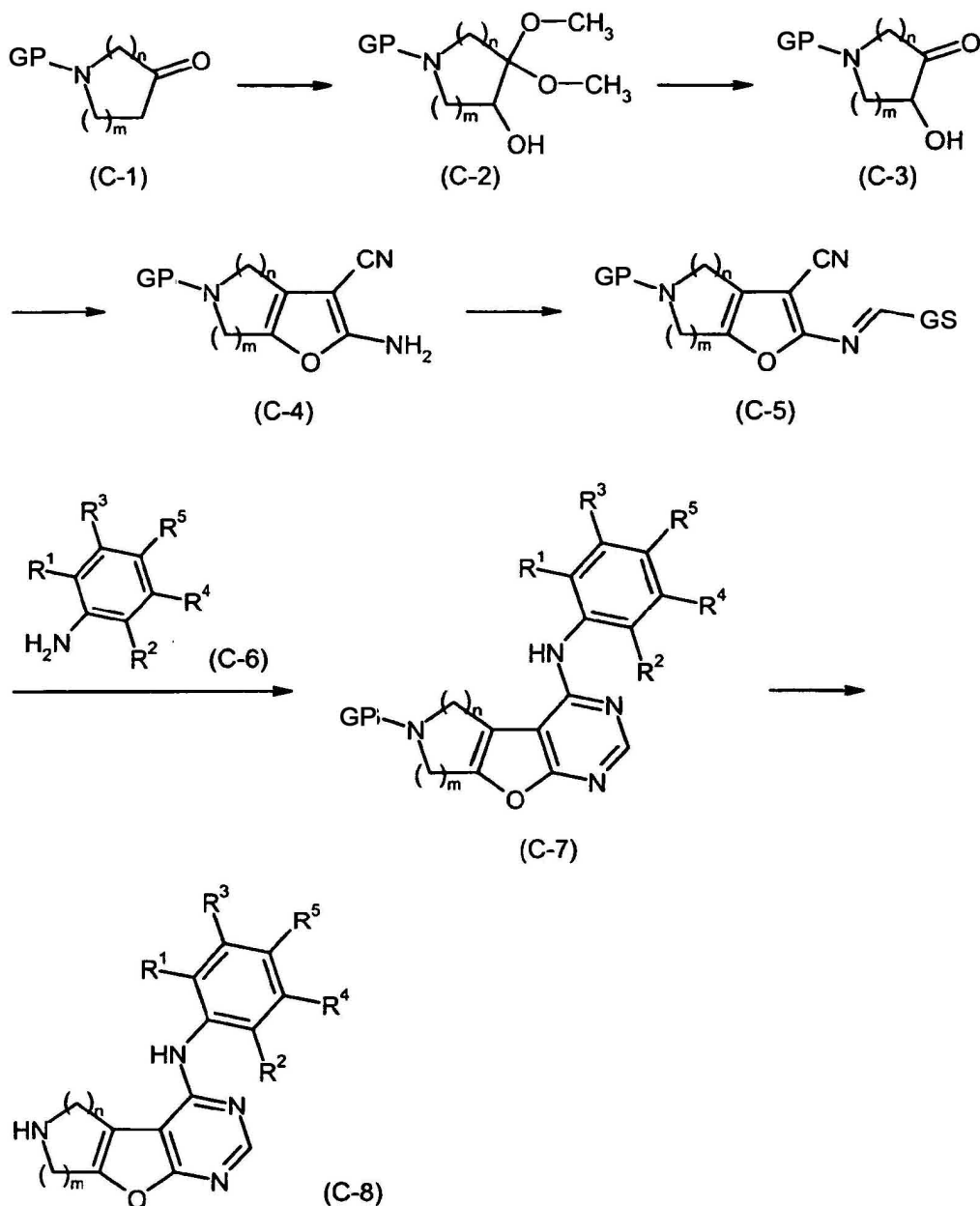
15

Esquema de reacciones B



Como una alternativa al procedimiento representado en el Esquema A, la cetona (B-1) se puede ciclar con malonodinitrilo (B-2) en lugar de éster cianoacético (A-2) en presencia de azufre elemental y una base tal como morfolina, trietilamina, diisopropiletilamina o dietilamina, de preferencia a temperatura ambiente, para dar el aminotiofeno nitrilo de fórmula (B-3), como se representa en el Esquema B. Mediante la condensación con dimetilacetato de DMF se obtiene el compuesto (B-4) sustituido con [(dimetilamino)metiliden]amino, que posteriormente se cicla con la anilina (B-5) en un disolvente prótico, de preferencia una mezcla de acetonitrilo/ácido acético, para dar el compuesto (B-6), según está descrito por D. S. Yoon y col., Org. Lett. 2004, 6, 4775-4778. La escisión del grupo protector GP proporciona a continuación compuestos de fórmula (B-7).

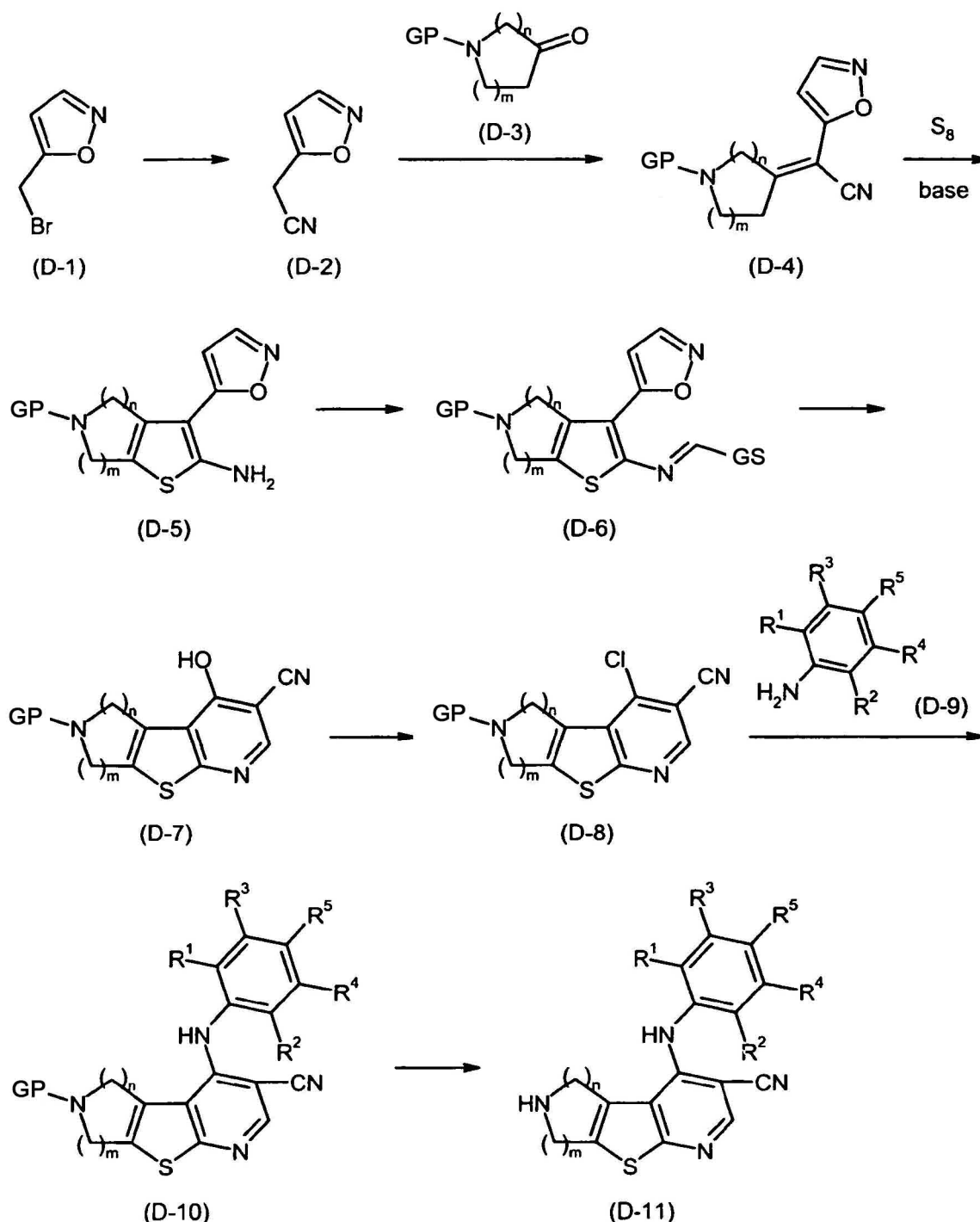
Esquema de reacciones C



[GS = grupo saliente].

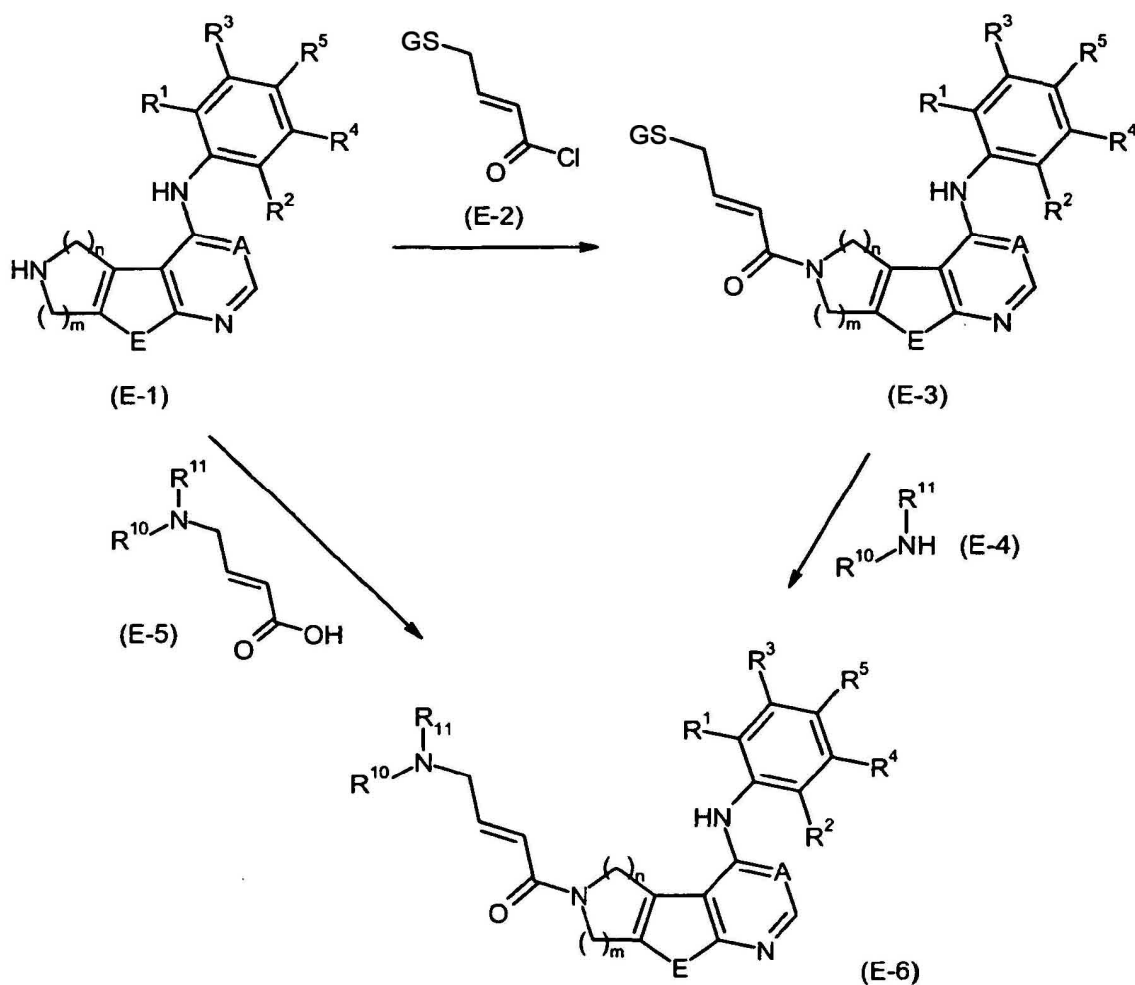
- Los compuestos que contienen furano pueden sintetizarse mediante la hidroxilación de cetonas cíclicas (C-1) con hidróxido de potasio y yodo en metanol y la posterior escisión ácida del acetal, siguiendo un procedimiento descrito por M. J. Zacuto and D. Cai, Tetrahedron Lett. 2005, 46, 447-450. La reacción de la hidroxiketona (C-3) con malonodinitrilo en solución alcohólica y en presencia de una base, de preferencia dietilamina, diisopropilamina, trietilamina o morfolina, da el aminofurano (C-4). Este último se condensa a un compuesto (C-5) con dimetilacetal de DMF (GS = NMe₂), trietil ortoéster (GS = OEt) o trimetil ortoéster (GS = OMe), que puede ciclarse con una anilina (C-6) al compuesto (C-7) de manera similar a la reacción de (B-4) en el Esquema B. La escisión del grupo protector GP proporciona a continuación el compuesto (C-8).

Esquema de Reacción D



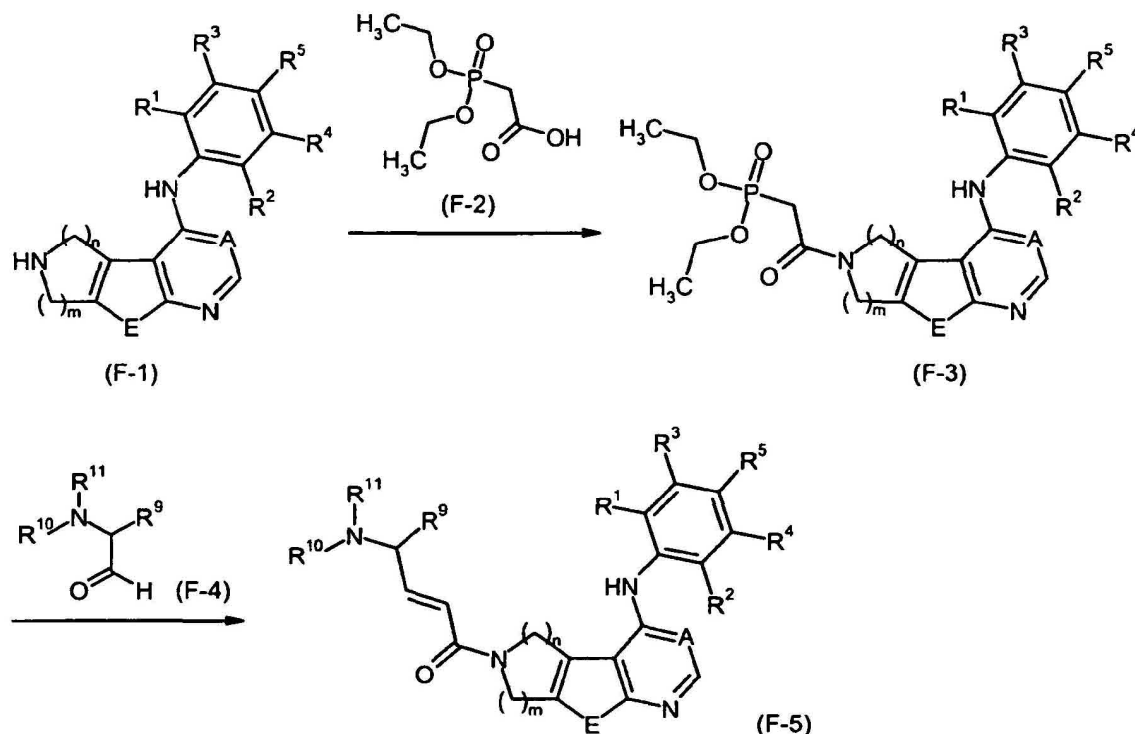
Los compuestos que contienen 3-cianopiridina se pueden sintetizar a partir de 5-(bromometil)isoxazol (D-1) [P. DeShong, J. A. Cipollina, N. K. Lowmaster, J. Org. Chem. 1988, 53, 1356-1364]. El bromuro se hace reaccionar en DMSO / agua con cianuro de potasio para producir el nitrilo (D-2). La reacción de condensación con la cetona (D-3) bajo condiciones tamponadas como acetato de amonio en tolueno a temperatura elevada da el compuesto (D-4), que reacciona con el azufre elemental en una solución alcohólica en presencia de una base, de preferencia trietilamina, diisopropilamina, morfolina o dietilamina, para dar aminotiofeno (D-5). Este último se condensaron a un compuesto (D-6) con dimetilacetal de DMF (GS = NMe₂), trietil ortoéster (GS = OEt) o trimetil ortoéster (GS = OMe), que se cicla de manera espontánea dando el compuesto (D-7), por tratamiento con base, de preferencia una solución alcohólica de alcoholato de sodio. La cloración de (D-8) se puede lograr con un reactivo tal como oxiclورو de fósforo, de preferencia en sulfolano como disolvente. (D-8) se hace reaccionar con la anilina (D-9) bajo catálisis de paladio para dar (D-10), que a continuación se desprotege dando el compuesto (D-11).

Esquema de reacciones E



Como se representa en el Esquema E, la cadena lateral insaturada se puede introducir mediante la reacción de un compuesto (E-1) con un cloruro de ácido butenoico (E-2), que puede obtenerse a partir del ácido correspondiente por tratamiento con cloruro de tionilo. El resto amina se puede introducir por desplazamiento nucleófilo de un grupo saliente GS adecuado, de preferencia cloruro o bromuro. En una vía alternativa, la amina se puede introducir antes de la formación de la amida, con lo que se obtiene un reactivo (E-5), que se acopla a continuación al compuesto (E-1) por medio de un reactivo de acoplamiento, de preferencia tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N',N',N'-tetrametiluronio (TBTU).

Esquema de reacciones F



Como un procedimiento alternativo, la cadena lateral insaturada se puede introducir por medio de una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons como se representa en el Esquema F. El compuesto (F-1) se puede hacer reaccionar con ácido (dietoxifosforil)acético (F-2) en presencia de un reactivo de acoplamiento, de preferencia TBTU, para dar fosfonato (F-3). Tras la desprotonación, de preferencia con hidruro de sodio, la reacción con un aldehído (F-4) da el compuesto objetivo (F-5).

Procedimientos de uso

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para inhibir la actividad de tirosina cinasas, incluidas en particular Her1 (EGFR) y HER2. Por consiguiente, se espera que los compuestos de fórmula (I) sean valiosos como agentes terapéuticos. Por consiguiente, en otra forma de realización, la presente invención proporciona los compuestos para usar en un procedimiento o para tratar un trastorno proliferativo celular en un paciente que necesita de dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente. En determinadas formas de realización, el trastorno proliferativo celular es el cáncer.

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

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

La expresión "trastorno proliferativo celular" incluye trastornos que implican la proliferación indeseada o incontrolada de una célula. Se pueden utilizar los compuestos de la presente invención para evitar, inhibir, bloquear, reducir, disminuir, controlar, etc., la proliferación celular y/o la división celular y/o para producir apoptosis.

Los trastornos proliferativos celulares o hiperproliferativos en el contexto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, endometriosis, trastornos esqueléticos o trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, hipertensión pulmonar, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales, pólipos colónicos, enfermedad renal poliquística, hiperplasia prostática benigna (HPB) y tumores sólidos, tales como cánceres de mama, del tracto respiratorio, de cerebro, de los

órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de cabeza y cuello, de tiroides, de paratiroides y sus metástasis distantes. Esos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

5 Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobular in situ.

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

10 Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, pero no se limitan a, glioma de tronco encefálico e hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, glioblastoma, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de endometrio, cervical, de ovario, cáncer vaginal y vulvar, así como sarcoma del útero.

15 Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan a, cáncer anal, de colon, colorrectal, de esófago, de vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, de intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a, cáncer de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, uretral y renal papilar humano.

Los cánceres oculares incluyen, pero no se limitan a, melanoma intraocular y retinoblastoma.

20 Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero no se limitan a, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma de vías biliares intrahepáticas) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel y cáncer de piel de tipo no melanoma.

25 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labio y de la cavidad oral, y cáncer de células escamosas.

Los linfomas incluyen, pero no se limitan a, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a, sarcoma de tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.

30 Las leucemias incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células vellosas.

35 Los trastornos proliferativos fibróticos, es decir, la formación anormal de matrices extracelulares, que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención incluyen aterosclerosis, restenosis, cirrosis hepática y trastornos proliferativos de células mesangiales, incluidas las enfermedades renales tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplantes y glomerulopatías.

40 Otras afecciones en seres humanos u otros mamíferos que se pueden tratar mediante la administración de un compuesto de la presente invención incluyen el crecimiento tumoral, la retinopatía, incluida la retinopatía diabética, la oclusión isquémica de la vena retiniana, la retinopatía del prematuro y la degeneración macular relacionada con la edad, la artritis reumatoide, la psoriasis y los trastornos vesiculares asociados con la formación de ampollas subepidérmicas, incluido el penfigoide bulloso, el eritema multiforme y la dermatitis herpetiforme.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para prevenir y tratar enfermedades de las vías respiratorias y el pulmón, las enfermedades del tracto gastrointestinal, así como enfermedades de la vejiga y de las vías biliares.

45 Los trastornos mencionados anteriormente se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros animales, incluidos mamíferos, y pueden tratarse mediante la administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención.

50 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, donde la combinación no causa efectos adversos inaceptables. Esta terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto

de fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico se pueden administrar al paciente juntos en una única composición de dosificación oral, tal como un comprimido o cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación separadas.

- 5 Cuando se utilizan formulaciones de dosificación separadas, el compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo, simultáneamente) o por separado en momentos escalonados en el tiempo (por ejemplo, secuencialmente).

En particular, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación, fija o separada, con otros agentes antitumorales tales como agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antitumorales derivados de plantas, agentes de terapia hormonal, inhibidores de topoisomerasa, derivados de camptotecina, inhibidores de cinasas, fármacos dirigidos, anticuerpos, interferones y/o modificadores de la respuesta biológica, compuestos antiangiogénicos y otros fármacos antitumorales. A este respecto, la siguiente es una lista no limitante de ejemplos de agentes secundarios que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención:

- 15 • Los agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, mostaza nitrogenada N-óxido, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, altretamina, apaziquona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, mafosfamida, bendamustina y mitolactol; los compuestos alquilantes coordinados con platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino oxalipatino y satraplatino.
- 20 • Los antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilcitidina, arabinósido de citosina, hidroxiaurea, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosfite, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapine, trimetrexato, vidarabina, vincristina y vinorelbina.
- 25 • Los agentes de terapia hormonal incluyen, pero no se limitan a, exemestano, Lupron, anastrozol, doxercalciferol, fadrozol, formestano, inhibidores de la 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa 1, inhibidores de la 17-alfa hidroxilasa/17,20 liasa tales como el acetato de abiraterona, inhibidores de la 5-alfa reductasa tales como la finasterida y epristerida, anti-estrógenos tales como citrato de tamoxifeno y fulvestrant, Trelstar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol, anti-andrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex y antiprogéstágenos y combinaciones de los mismos.
- 30 • Las sustancias antitumorales derivadas de plantas incluyen, por ejemplo, las seleccionadas entre inhibidores mitóticos, por ejemplo las epotilonas, tales como sagopilona, ixabepilona y epotilona B, vinblastina, vinflunina, docetaxel y paclitaxel.
- 35 • Los agentes citotóxicos inhibidores de la topoisomerasa incluyen, pero no se limitan a, aclarubicina, doxorubicina, amonafida, belotecan, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecan, irinotecan, topotecan, edotecarina, epimibin, etopósido, exatecan, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrona, pirambicin, pixantrona, rubitecan, sobuzoxano, tafluposide y combinaciones de los mismos.
- 40 • Los agentes inmunológicos incluyen interferones tales como el interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a e interferón gamma-n1, y otros agentes potenciadores inmunitarios tales como L19-IL2 y otros derivados de IL2, filgrastim, lentinan, sizoflan, TheraCys, ubenimex, aldesleucina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileucina, gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinan, la vacuna contra el melanoma (Corixa), molgramostim, sargramostim, tasonermina, teclucina, thymalasin, tositumomab, Vimlizin, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab y Provenge.
- 45 • Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de tejidos para dirigirlas para que tengan actividad antitumoral; tales agentes incluyen, por ejemplo, krestin, lentinan, sizofiran, picibanil, ProMune y ubenimex.
- 50 • Los compuestos antiangiogénicos incluyen, pero no se limitan a, acitretina, aflibercept, angiostatina, aplidina, asentar, axitinib, recentin, bevacizumab, alaninato de brivanib, cilengtide, combretastatina, DAST, endostatina, fenretinida, halofuginona, pazopanib, ranibizumab, rebimastat, removab, revlimid, sorafenib, vatalanib, escualamina, sunitinib, telatinib, talidomida, ukrain y vitaxin.
- Los anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, rituximab, ticilimumab, ipilimumab, lumiliximab, catumaxomab, atacicept, oregovomab y alemtuzumab.

- Inhibidores del VEGF, tales como, por ejemplo, sorafenib, DAST, bevacizumab, sunitinib, recentin, axitinib, aflibercept, telatinib, alaninato de brivanib, vatalanib, pazopanib y ranibizumab.
- Inhibidores de EGFR (HER1), tales como, por ejemplo, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib y Zactima.
- 5 • Inhibidores de HER2, tales como, por ejemplo, lapatinib, tratuzumab y pertuzumab.
- Inhibidores de mTOR, tales como, por ejemplo, temsirolimus, sirolimus/rapamicina y everolimus.
- Inhibidores de cMet.
- Inhibidores de PI3K y AKT.
- Inhibidores de CDK, tales como roscovitina y flavopiridol.
- 10 • Inhibidores de puntos de control de ensamblaje del huso y agentes antimitóticos específicos tales como inhibidores de PLK, inhibidores de Aurora (por ejemplo, Hesperadin), inhibidores de puntos de control de cinasa e inhibidores de KSP.
- Inhibidores de la HDAC tales como, por ejemplo, panobinostat, vorinostat, MS275, belinostat y LBH589.
- Inhibidores de HSP90 y HSP70.
- 15 • Inhibidores del proteasoma, tales como bortezomib y carfilzomib.
- Inhibidores de serina/treonina cinasa, incluidos los inhibidores de MEK y los inhibidores de Raf, tales como sorafenib.
- Inhibidores de la farnesil transferasa, tales como, por ejemplo, tipifarnib.
- 20 • Inhibidores de tirosina cinasa, incluidos, por ejemplo, dasatinib, nilotibib, DAST, bosutinib, sorafenib, bevacizumab, sunitinib, AZD2171, axitinib, aflibercept, telatinib, mesilato de imatinib, alaninato de brivanib, pazopanib, ranibizumab, vatalanib, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib, lapatinib, tratuzumab, pertuzumab e inhibidores de c-Kit.
- Agonistas de los receptores de vitamina D.
- Inhibidores de proteína Bcl-2, tales como obatoclax, oblimersen sódico y gosipol.
- 25 • Antagonistas del receptor de *cluster* de diferenciación 20, tales como, por ejemplo, rituximab.
- Inhibidores de la ribonucleótido reductasa, tales como, por ejemplo, gemcitabina.
- Agonistas del receptor 1 de ligando inductor de apoptosis de la familia del factor de necrosis tumoral, tales como, por ejemplo, mapatumumab.
- 30 • Antagonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina, tales como, por ejemplo, rEV598, xaliprode, clorhidrato de palonosetrón, granisetron, Zindol y AB-1001.
- Inhibidores de integrina, incluidos inhibidores de alfa5-beta1 integrina, tales como, por ejemplo, E7820, JSM 6425, volociximab y endostatina.
- Antagonistas del receptor de andrógenos, incluidos, por ejemplo, decanoato de nandrolona, fluoximesterona, Android, Prost-aid, andromustina, bicalutamida, flutamida, apo-ciproterona, apo-flutamida, acetato de clormadinona, Androcur, Tabi, acetato de ciproterona y nilutamida.
- 35 • Inhibidores de la aromatasa, tales como, por ejemplo, anastrozol, letrozol, testolactona, exemestano, amino-glutetimida y formestano.
- Inhibidores de las metaloproteinasas de matriz.
- Otros agentes contra el cáncer, incluidos, por ejemplo, alitretinoína, ampligen, atrasentan bexaroteno, bortezomib, bosentan, calcitriol, exisulind, fotemustina, ácido ibandrónico, miltefosina, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazaroten, velcade, nitrato de galio, canfosfamida, darinaparsin y tretinoína.
- 40

En una forma de realización de preferencia, los compuestos de la presente invención se puede utilizar en combinación con quimioterapia (es decir, agentes citotóxicos), anti-hormonas y/o terapias dirigidas, tales como otros inhibidores de cinasas, inhibidores de mTOR e inhibidores de la angiogénesis.

- 5 Los compuestos de la presente invención también se pueden emplear en el tratamiento del cáncer en combinación con radioterapia y/o intervención quirúrgica.

Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar, como tales o en composiciones, en investigación y diagnóstico, como patrones de referencia analítica, y similares, que son bien conocidos en la técnica.

Composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento

- 10 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

- 15 El componente activo de fórmula (I) puede actuar sistémicamente y/o localmente. Para este propósito, se puede aplicar de una manera adecuada, por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, transdérmica, conjuntival, ótica, o como un implante o stent.

Para estas vías de aplicación, el componente activo de fórmula (I) puede administrarse en formas de aplicación adecuadas.

- 20 Las formas de aplicación oral útiles incluyen formas de aplicación que liberan el componente activo rápidamente y/o en forma modificada, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos y recubiertos, por ejemplo con un recubrimiento entérico), cápsulas, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, disoluciones y aerosoles.

- 25 La aplicación parenteral puede llevarse a cabo evitando una etapa de absorción (por vía intravenosa, intraarterial, intracardial, intraespinal o intralumbal) o con la inclusión de una etapa de absorción (por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de aplicación parenterales útiles incluyen las preparaciones de inyección e infusión en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles.

- 30 Las formas adecuadas para otras vías de aplicación incluyen, por ejemplo, formas farmacéuticas inhalatorias (incluidos inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, disoluciones o aerosoles, comprimidos o cápsulas para administrar por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para los oídos y los ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitación), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, leche, pastas, polvos, implantes o stents.

- 35 En una forma de realización de preferencia, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente se proporciona en una forma adecuada para administración oral. En otra forma de realización de preferencia, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente se proporciona en una forma adecuada para administración intravenosa.

- 40 El componente activo de fórmula (I) se pueden convertir en las formas de aplicación citadas de una manera conocida per se. Esto se lleva a cabo utilizando excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsivos (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio), agentes de dispersión (por ejemplo, polivinilpirrolidona), biopolímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tales como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como óxidos de hierro) o correctores del sabor y/o del olor.

- 45 En otra forma de realización, la invención proporciona los compuestos para usar en un procedimiento de tratamiento de un trastorno proliferativo celular en un paciente que necesita de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente. En determinadas formas de realización, el trastorno proliferativo celular es el cáncer.

- 50 En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo celular. En determinadas formas de realización, el trastorno proliferativo celular es el cáncer.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a seres humanos y animales, se pueden administrar per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de 0,1 a

99,5 % (de más preferencia, de 0,5 a 90 %) del ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables por medio de procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Los niveles de dosificación reales y la evolución temporal de la administración de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración en particular, sin que sea tóxica para el paciente. Un intervalo de dosis de ejemplo es de 0,01 a 100 mg/kg por día o de 0,1 a 150 mg/kg por día.

En determinadas formas de realización, el compuesto de la invención se puede usar en terapia de combinación con agentes de quimioterapia contra el cáncer convencionales. Los regímenes convencionales de tratamiento para la leucemia y otros tumores incluyen radiación, medicamentos o una combinación de ambos.

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

El tratamiento se puede iniciar con dosis más pequeñas, que sean inferiores a la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosis se puede aumentar mediante aumentos pequeños hasta que se alcance el efecto óptimo bajo las circunstancias. Por comodidad, si se desea, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en partes durante el día. Una cantidad antiproliferativa terapéuticamente eficaz y una cantidad antiproliferativa profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención se puede esperar que varíe desde aproximadamente 0,01 miligramo por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) hasta aproximadamente 100 mg/kg/día.

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

Los porcentajes en las pruebas y los ejemplos siguientes son, a menos que se indique en contra, en peso; las partes son en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de diluciones y concentraciones informadas para disoluciones líquido/líquido son todas sobre la base del volumen.

45 **A. Ejemplos**

Abreviaturas y acrónimos:

Boc	terc-butoxicarbonilo
CDCl ₃	cloroformo-d
CD ₂ Cl ₂	diclorometano-d ₂
50 Celite®	marca registrada del nombre comercial de la tierra de diatomeas de Celite Corp.
conc.	concentrado
DCI	ionización química directa (EM)
DCM	diclorometano

	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
5	DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido-d ₆
	EDCI	N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida
	equiv.	equivalente(s)
	IEV	ionización por electrovaporización (EM)
	Et	etilo
10	EtOAc	acetato de etilo
	CG/EM	cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
	h	hora(s)
	RMN de ¹ H	espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones
	Hex	hexanos
15	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	IPA	alcohol isopropílico
	CL/EM	cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masas
	Me	metilo
	MeOH	metanol
20	min	minuto(s)
	EM	espectroscopia de masas
	MTBE	metil terc-butil éter
	NMP	N-metilpirrolidinona
	EP	éter de petróleo
25	Fr	factor de retención de cromatografía de capa fina
	ta	temperatura ambiente
	Tr	tiempo de retención (HPLC)
	satd.	saturada
	TBTU	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
30	tBu	terc-butilo
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
	XPHOS	diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)bifenil-2-il]fosfano
35	<u>Procedimientos de CG/EM y CL/EM:</u>	
	Procedimiento 1 (CG/EM):	

Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; flujo constante de helio: 0,88 ml/min; horno: 70 °C; entrada: 250 °C; gradiente 70 °C, 30 °C/min $\rightarrow$ 310 °C (mantener durante 3 min).

Procedimiento 2 (CL/EM):

- 5 Instrumento: Micromass QuattroPremier con Acquity UPLC de Waters; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 90 % $\rightarrow$ 0,1 min A al 90 % $\rightarrow$ 1,5 min A al 10 % $\rightarrow$ 2,2 min A al 10 %; horno: 50 °C; caudal: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (CL/EM):

- 10 Instrumento: Micromass Quattro Micro MS con sistema de HPLC Agilent serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ , 20 mm x 4 mm, eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, gradiente: 0,0 min A al 100 % $\rightarrow$ 3,0 min A al 10 % $\rightarrow$ 4,0 min A al 10 % $\rightarrow$ 4,01 min A al 100 % (flujo de 2,5 ml/min) $\rightarrow$ 5,00 min A al 100 %; horno: 50 °C; caudal: 2 ml/min, detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (CL/EM):

- 15 Instrumento: Micromass ZQ con sistema de HPLC HP serie 1100; DAD UV; columna: Phenomenex Gemini 3 μ , 30 mm x 3,00 mm, eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, gradiente: 0,0 min A al 90 % $\rightarrow$ 2,5 min A al 30 % $\rightarrow$ 3,0 min A al 5 % $\rightarrow$ 4,5 min A al 5 %; caudal: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (CL/EM):

- 20 Instrumento: Waters ZQ con sistema de HPLC Agilent serie 1100; DAD UV; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ , 20 mm x 4 mm, eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, gradiente: 0,0 min A al 100 % $\rightarrow$ 3,0 min A al 10 % $\rightarrow$ 4,0 min A al 10 % $\rightarrow$ 4,1 min A al 100 % (flujo de 2,5 ml/min) $\rightarrow$ 5,0 min A al 100 % A; horno: 55 °C; caudal: 2 ml/min, detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (CL/EM):

- 25 Instrumento: Micromass ZQ con sistema de HPLC Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury, 20 mm x 4 mm, eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, gradiente: 0,0 min A al 90 % $\rightarrow$ 0,1 min A al 90 % $\rightarrow$ 3,0 min A al 5 % $\rightarrow$ 4,0 min A al 5 % $\rightarrow$ 4,01 min A al 90 %; caudal: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

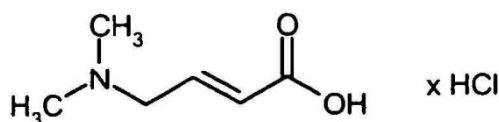
Procedimiento 7 (CL/EM):

- 30 Instrumento: Waters ZQ 2000 con sistema de HPLC Agilent 1100, configuración de 2 columnas, inyector automático de muestras HTC PAL; columna: YMC-ODS-AQ 3,0 μ m, 50 mm x 4,6 mm, eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 %, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %, gradiente: 0,0 min A al 100 % $\rightarrow$ 0,1 min A al 95 % $\rightarrow$ 0,8 min A al 25 % $\rightarrow$ 0,9 min A al 5 % $\rightarrow$ 1,8 min A al 5 % $\rightarrow$ 1,81 min A al 100 % $\rightarrow$ 1,9 min A al 100 %; horno: 40 °C; caudal: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Materiales de partida y productos Intermedios:

35 Ejemplo 1A

Clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico

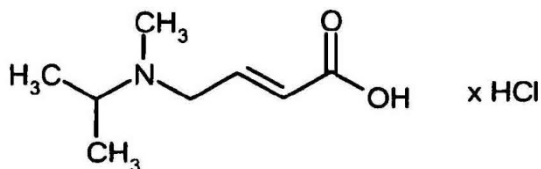


- 40 Se disolvió (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoato de metilo (3,4 g, 23,7 mmol) en metanol (25 ml). Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,95 g, 23,7 mmol) en agua (7 ml), y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 1 hora. A continuación se ajustó el pH hasta 2 con ácido clorhídrico concentrado. La solución se concentró hasta sequedad y el residuo se trituró con etanol (30 ml). Se filtró, y la solución se concentró en vacío. El residuo se trituró con 2-propanol, se recogió el precipitado mediante filtración con succión y se secó dando 2,00 g (51 %) del compuesto del título.

- 45 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,73 (s, 6H), 3,89 (d, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,81 (dt, 1H), 10,8 (s ancho, 1H), 12,8 (s ancho, 1H).

Ejemplo 2A

Clorhidrato del ácido (2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-enoico

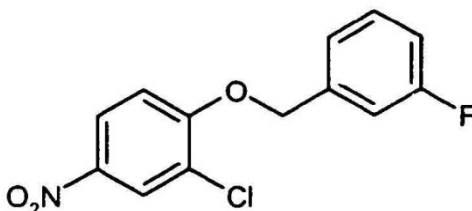


De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 1A, el compuesto del título se obtuvo a partir de (2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-enoato de metilo (3,90 g, 22,8 mmol) dando 2,00 g (45 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,25 (dd, 6H), 2,58 (s, 3H), 3,49 (sept., 1H), 3,76-3,99 (m, 2H), 6,21 (d, 1H), 6,90 (dt, 1H), 10,89 (s ancho, 1H), 12,75 (s ancho, 1H).

Ejemplo 3A

2-Cloro-1-[(3-fluorobencil)oxi]-4-nitrobenceno



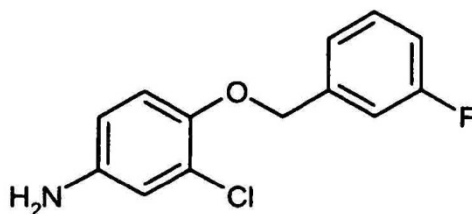
A una mezcla de alcohol 3-fluorobencílico (7,88 g, 62,5 mmol), Aliquat 336 (8,08 g, 20,0 mmol), hidróxido de potasio (3,51 g, 62,5 mmol) y agua (40 ml) se le añadió tolueno (80 ml) y 1,2-dicloro-4-nitrobenceno (10,0 g, 52,1 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante la noche con agitación vigorosa. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo caliente y metil terc-butil éter dando 9,20 g (63 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 5,42 (s, 2H), 7,21 (dt, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 8,26 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H).

CG/EM (procedimiento 1): T_r = 7,76 min; EM (DCI): m/z = 299 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Ejemplo 4A

3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina



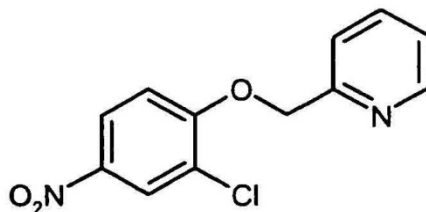
A una solución de 2-cloro-1-[(3-fluorobencil)oxi]-4-nitrobenceno del Ejemplo 3A (8,70 g, 25,1 mmol) en etanol (150 ml) se le añadió polvo de cinc (10,1 g, 154 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de amonio (3,30 g, 61,8 mmol) en agua (30 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas más a esta temperatura. La mezcla se filtró a través de Celite® y se eliminó el disolvente bajo vacío. El residuo se trituró con agua y se recogió el precipitado mediante filtración con succión, se lavó con agua y se secó dando 7,63 g (98 %) de la anilina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 4,95 (s ancho, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,47 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,11-7,18 (dt, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): $T_r = 1,07$ min; EM (IEVpos): $m/z = 252$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 5A

2-[(2-Cloro-4-nitrofenoxi)metil]piridina



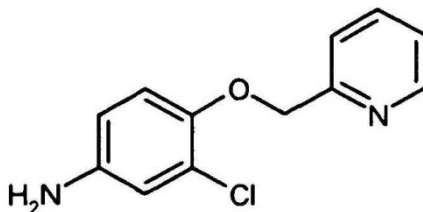
5 A una mezcla de piridin-2-ilmetanol (6,82 g, 62,5 mmol), Aliquat 336 (8,08 g, 20,0 mmol), hidróxido de potasio (3,51 g, 62,5 mmol) y agua (40 ml) se le añadió tolueno (80 ml) y 1,2-dicloro-4-nitrobenzoceno (10,0 g, 52,1 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante la noche con agitación vigorosa. Se separaron las fases, se diluyó la fase orgánica con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo y metil terc-butil éter dando 6,66 g (48 %) del compuesto del título.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 5,47$ (s, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,89 (dt, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,61 (d, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): $T_r = 1,13$ min; EM (IEVpos): $m/z = 265$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 6A

15 3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina



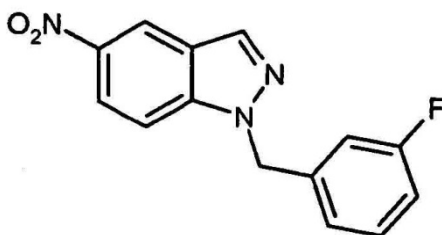
20 A una solución de 2-[(2-cloro-4-nitrofenoxi)metil]piridina del Ejemplo 5A (6,65 g, 25,1 mmol) en etanol (120 ml) se le añadió polvo de cinc (8,22 g, 126 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de amonio (2,67 g, 50,3 mmol) en agua (24 ml) y la reacción se agitó durante otras 2 h a esta temperatura. La mezcla se filtró a través de Celite® y el disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se trituró con agua, el precipitado se recogió mediante filtración con succión, se lavó con agua y se secó dando 4,97 g (84 %) de la anilina.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4,95$ (s ancho, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,46 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,85 (dt, 1H), 8,56 (d, 1H).

CL/EM (procedimiento 3): $T_r = 1,17$ min; EM (IEVpos): $m/z = 235$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 7A

1-(3-Fluorobencil)-5-nitro-H-indazol



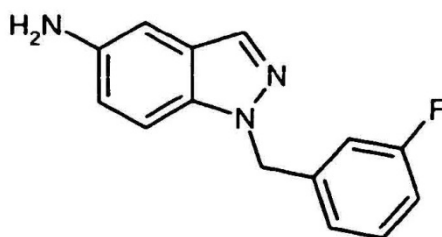
Se disolvió 5-nitroindazol (10,0 g, 61,3 mmol) en THF (100 ml). Se añadió carbonato de potasio (25,4 g, 184 mmol) y 3-fluorobencilbromuro (12,7 g, 67,4 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se eliminó bajo vacío, se disolvió el residuo en acetato de etilo (150 ml) y se extrajo con agua (200 ml). Se extrajo dos veces la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 3:1) dando 6,55 g (39 %) del compuesto del título (componente menos polar) y 5,84 g (35 %) del derivado 2H-indazol regioisomérico (componente más polar).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 5,80 (s, 2H), 7,04-7,15 (m, 3H), 7,37 (dt, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,86 (d, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,23 min; EM (IEVpos): m/z = 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8A

1-(3-Fluorobencil)-1H-indazol-5-amina



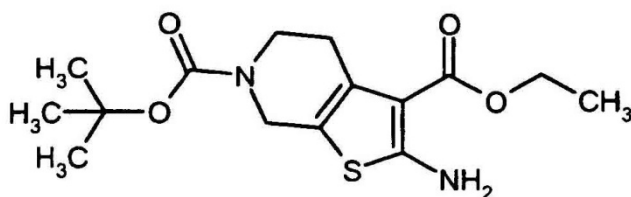
Se disolvió 1-(3-fluorobencil)-5-nitro-H-indazol del Ejemplo 7A (500 mg) en etanol (40 ml) y se hidrogenó en un H-CubeTM (temperatura ambiente, 1 bar, 1 ml/min, Pd al 10 %/C como catalizador). Tras la eliminación del disolvente y la trituración con metil terc-butil éter, se obtuvieron 287 mg (64 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_4): δ = 4,83 (s ancho, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,07 (dt, 1H), 7,33 (dt, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,77 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,17 min; EM (IEVpos): m/z = 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9A

3-Etil-2-amino-4,7-dihidrotieno-[2,3-c]piridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-terc-butilo



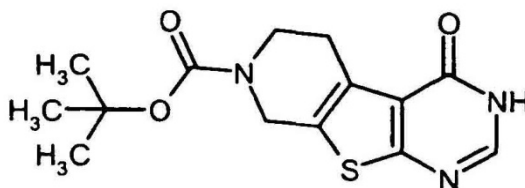
Se disolvió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (101 g, 505 mmol) en etanol (806 ml) y se añadió cianoacetato de etilo (57,2 g, 505 mmol) y azufre (17,0 g, 531 mmol). La mezcla se agitó durante un par de minutos y a continuación se añadió morfina (44,0 g, 505 mmol). La reacción se agitó a ta durante la noche. Se recogió el precipitado mediante filtración con succión y se lavó con etanol dando 142 g (86 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,25 (t, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,63-2,68 (m, 2H), 3,51 (t, 2H), 4,15 (q, 2H), 4,24 (s ancho, 2H), 7,32 (s, 2H).

CL/EM (procedimiento 5): T_r = 2,40 min; EM (IEVpos): m/z = 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10A

4-Oxo-3,5,6,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(4H)-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-etil-2-amino-4,7-dihidrotieno-[2,3-c]piridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-terc-butilo del Ejemplo 9A (1,23 kg, 3,77 mol) en DMF (10,3 l) se le añadió acetato de formamidina (588 g, 5,65 mol). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. El disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se agitó con acetato de etilo (3 l) durante 2 h.

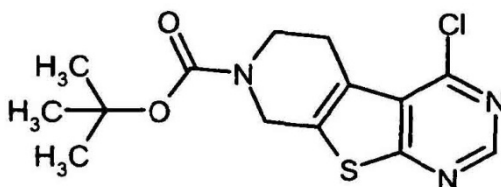
- 5 El precipitado se recogió mediante filtración con succión y se aclaró con acetato de etilo. Se secó el sólido dando 1,02 kg (88 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,43 (s, 9H), 2,91-2,96 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 4,58 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 12,38 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 2,03 min; EM (IEVpos): m/z = 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 11A

4-Cloro-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo



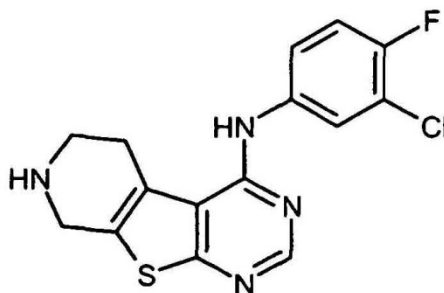
Al sulfolano (3,19 l) se le añadió cloruro de fosforilo (785 g, 5,12 mol) a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (518 g, 5,12 mol) gota a gota con enfriamiento en baño de agua. Se añadió 4-oxo-3,5,6,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(4H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 10A (525,5 g, 1,706 mol) y más sulfolano (1,34 l), y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se le añadió trietilamina (967 g, 9,56 mol). Se añadió una solución acuosa semisaturada de cloruro de sodio (10 l) mientras se enfriaba la mezcla con un baño helado. Tras agitar a ta durante 2 h, se recogió el precipitado mediante filtración con succión y se lavó tres veces con agua (1,5 l). Se secó el residuo dando 517 g (93 %) del compuesto del título.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,44 (s, 9H), 3,07-3,12 (m, 2H), 3,71 (t, 2H), 4,75 (s, 2H), 8,86 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 2,66 min; EM (IEVpos): m/z = 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12A

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



- 25 Se disolvió 4-cloro-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 11A (407,5 g, 1,251 mol) en 2-propanol (5,7 l). Se añadió 3-cloro-4-fluoroanilina (191,2 g, 1,313 mol) y una solución 4 M de cloruro de hidrógeno gaseoso en dioxano (17,4 ml, 63 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 días. La suspensión espesa se diluyó a continuación con más 2-propanol (1 l), y se añadió más cloruro de hidrógeno 4 M en

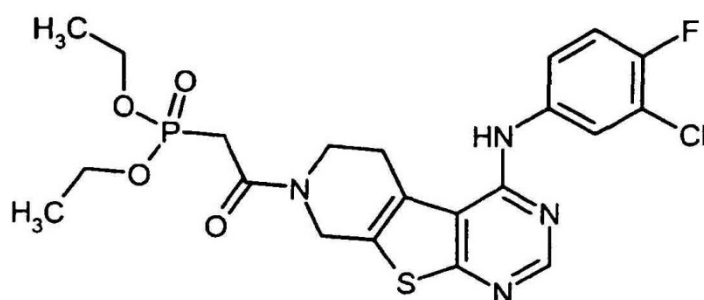
dioxano (695 ml, 2,5 mol). La mezcla se calentó de nuevo a 80 °C durante 3 h. A continuación se eliminó el disolvente en vacío y el residuo se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (12 l). El precipitado se recogió mediante filtración con succión y se lavó con agua. El producto se secó durante 2 días a 50 °C, a continuación se trituró con metil terc-butil éter y se recogió mediante filtración con succión dando 397 g (95 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,62 (s ancho, 1H), 3,01-3,11 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,66 (ddd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,25 (s ancho, 1H), 8,42 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,78 min; EM (IEVpos): m/z = 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13A

- 10 (2-{4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il}-2-oxoetil)fosfonato de dietilo



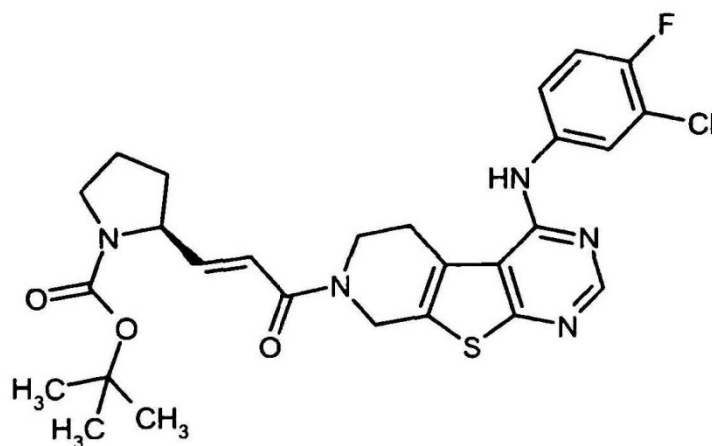
- 15 Se disolvió N-(3-cloro-4-fluorofenil)5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 12A (3,00 g, 8,96 mmol) y ácido (dietoxifosforil)acético (2,46 g, 12,5 mmol) en DMF (60 ml). Se añadió DIPEA (3,47 g, 26,9 mmol) y TBTU (4,32 g, 13,4 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se concentró en vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se extrajo con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo vacío. El residuo se trituró con metil terc-butil éter. El precipitado se recogió mediante filtración con succión dando 4,31 g (94 %) del compuesto del título como cristales blancos.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,19 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 3,18-3,23 (m, 1H), 3,28-3,36 (m, 3H), 3,84 (t, 1H), 3,89 (t, 1H), 3,98-4,11 (m, 4H), 4,81 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 7,42 (dt, 1H), 7,59-7,68 (m, 1H), 7,90 (ddd, 1H), 8,34-8,40 (m, 1H), 8,46 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,13 min; EM (IEVpos): m/z = 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 14A

- 25 (2,S)-2-[(1E)-3-{4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno-[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il}-3-oxoprop-1-en-1-il] pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

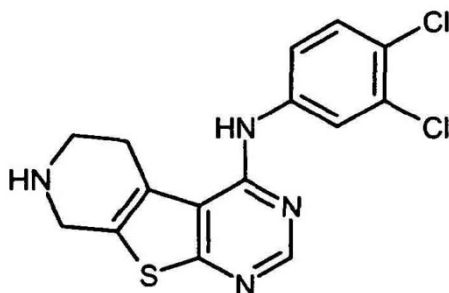


Se enfrió una solución de (2-{4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il}-2-oxoetil)fosfonato de dietilo del Ejemplo 13A (644 mg, 1,26 mmol) en THF (2,5 ml) hasta -78 °C. Se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 50 mg, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Posteriormente, se añadió gota a gota una solución de (2S)-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 1,26 mmol) en THF (2,5 ml). La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió metanol y se eliminó el disolvente bajo vacío. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa y el compuesto del título cristalizó a partir de PE/MTBE dando 397 mg (56 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,30-1,45 (m, 9H), 1,69 a 1,85 (m, 3H), 1,99-2,12 (m, 1H), 3,20-3,41 (m, 4H), 3,80-3,95 (m, 2H), 4,30-4,43 (m, 1H), 4,80-4,99 (m, 2H), 6,42-6,55 (m, 1H), 6,56-6,67 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,58-7,68 (m, 1H), 7,86-7,94 (m, 1H), 8,30-8,40 (m, 1H), 8,46 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,38 min; EM (IEVpos): m/z = 558 [M+H]⁺.

Ejemplo 15A

N-(3,4-Diclorofenil)5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno-[2,3-d]pirimidin-4-amina



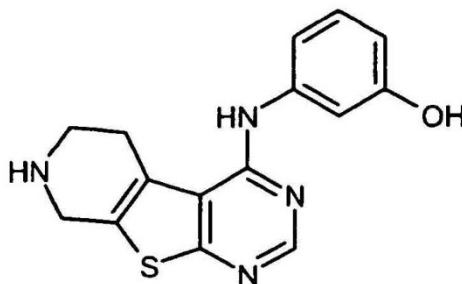
Se disolvió 4-cloro-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 11A (407,5 g, 1,251 mol) en 2-propanol (5,7 l). Se añadió 3,4-dicloroanilina (213,8 g, 1,313 mol) y una solución de cloruro de hidrógeno gaseoso 4 M en dioxano (17,4 ml, 63 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 días. A continuación, la suspensión espesa se diluyó con más 2-propanol (1 l) y se añadió más cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (695 ml, 2,5 mol). La mezcla se calentó de nuevo a 80 °C durante 3 h. A continuación se eliminó el disolvente en vacío y el residuo se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (12 l). El precipitado se recogió mediante filtración con succión y se lavó con agua. El producto se secó durante 2 días a 50 °C, a continuación se trituró con metil terc-butil éter y se recogió mediante filtración con succión dando 413 g (92 %) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,61 (s ancho, 1H), 3,00-3,11 (m, 4H), 3,96 (s, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,34 (s ancho, 1H), 8,47 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,87 min; EM (IEVpos): m/z = 351 [M+H]⁺.

Ejemplo 16A

3-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol



Se disolvió 4-cloro-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 11A (1,00 g, 3,07 mol) en 2-propanol (10 ml). Se añadió 3-aminofenol (352 mg, 3,22 mmol) y una solución de cloruro de hidrógeno gaseoso 4 M en dioxano (38 µl, 0,15 mmol), a continuación la mezcla se calentó a 80 °C durante 20 h. Posteriormente, se añadió más cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1,54 ml, 6,14 mmol) y la mezcla se calentó durante otras 3 h. El precipitado se recogió mediante filtración con succión dando 1,21 g del compuesto del título como la sal clorhidrato. Se disolvió una cantidad analítica en solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, que a

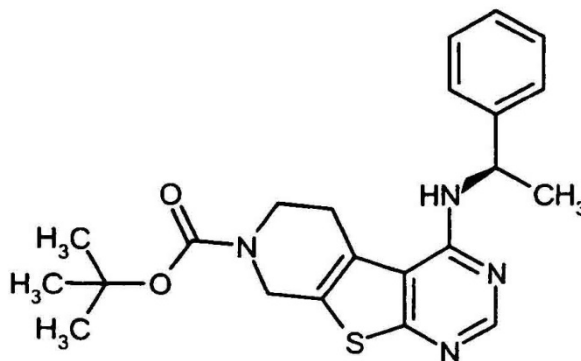
continuación se concentró en vacío. El precipitado se recogió mediante filtración con succión y se secó para dar el producto en forma de base libre.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,60 (s ancho, 1H), 3,00-3,10 (m, 4H), 3,32 (s, 2H), 6,50 (dd, 1H), 7,3-7,7 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 8,01 (s ancho, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,39 (s ancho, 1H).

- 5 CL/EM (procedimiento 3): T_r = 0,96 min; EM (IEVpos): m/z = 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 17A

4-[[[(1R)-1-feniletil]amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno-[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo



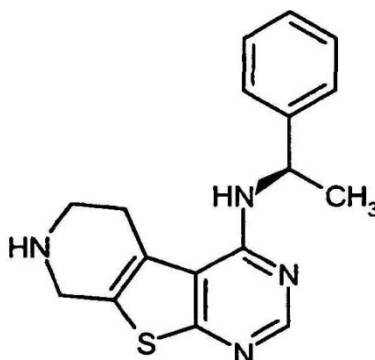
- 10 Se disolvió 4-cloro-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 11A (500 mg, 1,54 mmol) en 2-metoxietanol (5 ml), y se añadió (R)-metilbencilamina (223 mg, 1,84 mmol) y trietilamina (621 mg, 6,14 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 3:1) dando 474 mg (75 %) del compuesto del título.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,44 (s, 9H), 1,56 (d, 3H), 3,13-3,19 (m, 2H), 3,64-3,76 (m, 2H), 4,57-4,69 (m, 2H), 5,46 (quint., 1H), 6,52 (d, 1H), 7,21 (tt, 1H), 7,31 (t, 2H), 7,45 (d, 2H), 8,24 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 2,77 min; EM (IEVpos): m/z = 411 $[\text{M}]^+$.

Ejemplo 18A

N-[(1R)-1-Feniletil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



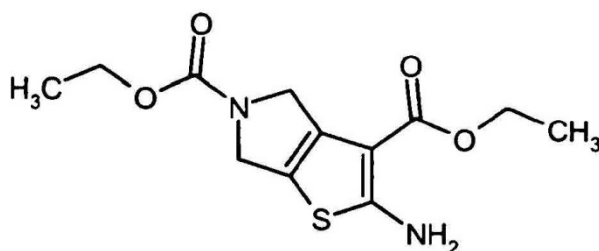
- 20 Se disolvió 4-[[[(1R)-1-feniletil]amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno-[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 17A (413 mg, 1,00 mmol) en 2-propanol (4 ml), y se añadió cloruro de hidrógeno gaseoso 4 M en dioxano (0,5 ml, 2 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. Se añadió más solución de cloruro de hidrógeno (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante otros 30 minutos. Posteriormente, la solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó bajo vacío. El producto se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 10:1) dando 244 mg (78 %) del compuesto del título.
- 25

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,56 (d, 3H), 2,77 (s ancho, 1H), 3,03 (s, 4H), 3,90 (s, 2H), 5,46 (quint., 1H), 6,40 (d, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,31 (t, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 8,21 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,17 min; EM (IEVpos): m/z = 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 19A

- 5 2-Amino-4,6-dihidro-5H-tieno[2,3-c]pirrol-3,5-dicarboxilato de dietilo



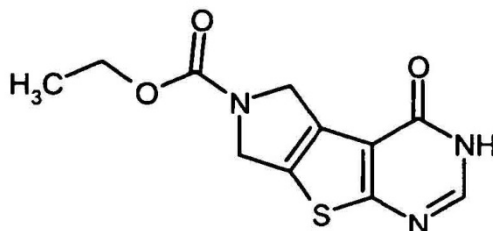
- 10 Se enfriaron 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de etilo (14,0 g, 89,1 mmol), cianoacetato de etilo (10,1 g, 89,1 mmol) y azufre (2,86 g, 89,1 mmol) en etanol (44 ml) a 0-5 °C y se les añadió gota a gota trietilamina (9,01 g, 89,1 mmol). Posteriormente, la mezcla se calentó a t_a y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó bajo vacío y a continuación se aisló el producto mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1) dando 4,04 g (15 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,18-1,26 (m, 6H), 4,05-4,13 (m, 2H), 4,12-4,19 (m, 2H), 4,35-4,43 (m, 4H), 7,34-7,38 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,07 min; EM (IEVpos): m/z = 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 15 **Ejemplo 20A**

4-Oxo-3,4,5,7-tetrahidro-6H-pirrol[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



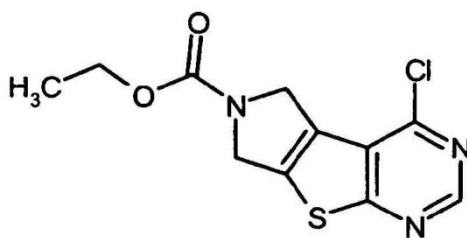
- 20 Se disolvió 2-amino-4,6-dihidro-5H-tieno[2,3-c]pirrol-3,5-dicarboxilato de dietilo del Ejemplo 19A (3,60 g, 12,7 mmol) en formamida (72 ml) y se añadió formiato de amonio (2,11 g, 20,3 mmol). La mezcla se calentó a 140 °C durante la noche, a continuación se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo vacío. Se recogió el precipitado presente en la fase acuosa mediante filtración con succión y se combinó con los extractos orgánicos. El producto se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 100:3) y posteriormente se trituró con metil terc-butil éter dando 1,74 g (52 %) del compuesto del título.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,21-1,27 (m, 3H), 4,08-4,16 (m, 2H), 4,59-4,70 (m, 4H), 8,10 (s, 1H), 12,61 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,65 min; EM (IEVpos): m/z = 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 21A

4-Cloro-5,7-dihidro-6H-pirrol[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



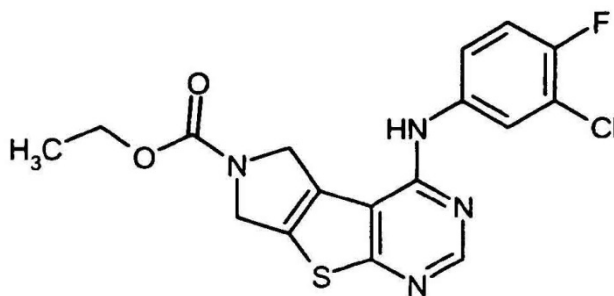
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 11A, se hizo reaccionar 4-oxo-3,4,5,7-tetrahidro-6H-pirroló[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo del Ejemplo 20A (1,70 g, 6,41 mmol) con cloruro de fosforilo dando 1,23 g (67 %) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,23-1,28 (m, 3H), 4,16 (q, 2H), 4,79-4,87 (m, 4H), 8,92 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,04 min; EM (IEVpos): m/z = 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22A

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirroló[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

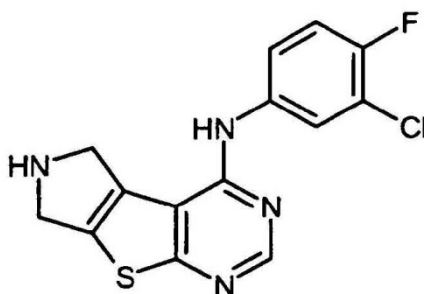


- 10 Se disolvió el 4-cloro-5,7-dihidro-6H-pirroló[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo del Ejemplo 21A (250 mg, 0,88 mmol) en 2-propanol (2 ml). Se añadió 3-cloro-4-fluoroanilina (135 mg, 0,93 mmol) y una solución de cloruro de hidrógeno gaseoso 4 M en dioxano (11 μl , 0,04 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. El precipitado se recogió mediante filtración con succión dando 419 mg del producto bruto (pureza del 70 %, rendimiento del 83 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

- 15 CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,28 min; EM (IEVpos): m/z = 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 23A

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3',4':4,5]tieno-[2,3-d]pirimidin-4-amina



- 20 A una solución de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirroló[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo del Ejemplo 22A (413 mg, 1,05 mmol) en etanol (4 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 10 M (2 ml) y la mezcla se agitó durante 14 horas a 80 °C. Posteriormente, se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo vacío. El residuo se trituró con metil terc-butil éter y se recogió el precipitado mediante filtración con

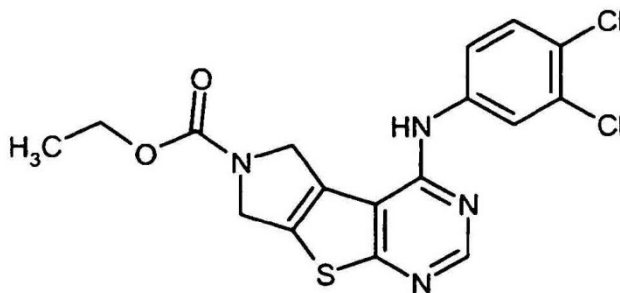
succión dando 126 mg (38 %) del compuesto del título. El licor madre se concentró en vacío y se purificó por medio de HPLC preparativa dando otros 35 mg (10 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): δ = 3,60 (s ancho, 1H), 4,18 (t, 2H), 4,38 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,66 (ddd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,42 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H).

- 5 CL/EM (procedimiento 6): T_r = 0,88 min; EM (IEVpos): m/z = 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 24A

4-[(3,4-Diclorofenil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirroló[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

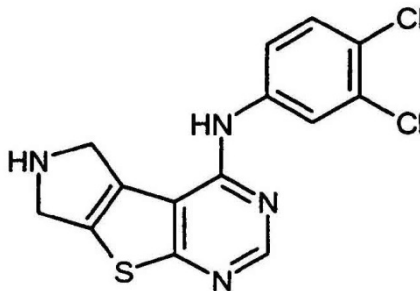


- 10 De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 22A, el compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-5,7-dihidro-6H-pirroló[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo del Ejemplo 21A (250 mg, 0,88 mmol) y 3,4-dicloroanilina (150 mg, 0,93 mmol) dando 324 mg (pureza del 64 %, rendimiento del 57 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,38 min; EM (IEVpos): m/z = 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 25A

- 15 N-(3,4-Diclorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



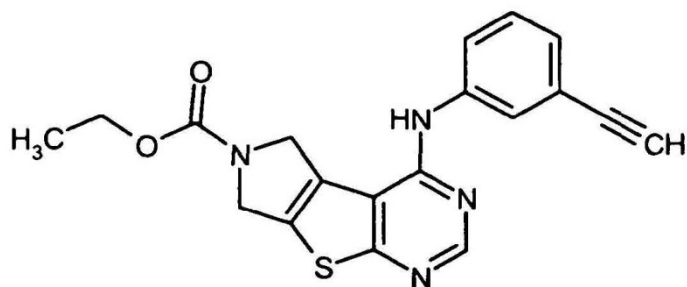
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 23A, se trató 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirroló[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo del Ejemplo 24A (324 mg, 0,79 mmol) con solución acuosa de hidróxido de potasio dando 157 mg (59 %) del compuesto del título.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,72 (s ancho, 1H), 4,19 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,49 (s ancho, 2H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,44 min; EM (IEVpos): m/z = 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 26A

4-[(3-Etinilfenil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirroló[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



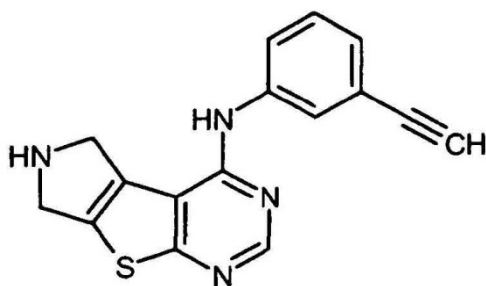
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 22A, se hicieron reaccionar 4-cloro-5,7-dihidro-6H-pirrol[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo del Ejemplo 21A (235 mg, mmol 0,83) y 3-etinilanilina (102 mg, 0,87 mmol) dando 211 mg (67 %) del compuesto del título,.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,23-1,29 (m, 3H), 4,12-4,20 (m, 2H), 4,20-4,22 (m, 1H), 4,72-4,78 (m, 2H), 5,00 (t, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H), 7,75-7,81 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 2,56 min; EM (IEVpos): m/z = 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 27A

N-(3-Etinilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



10

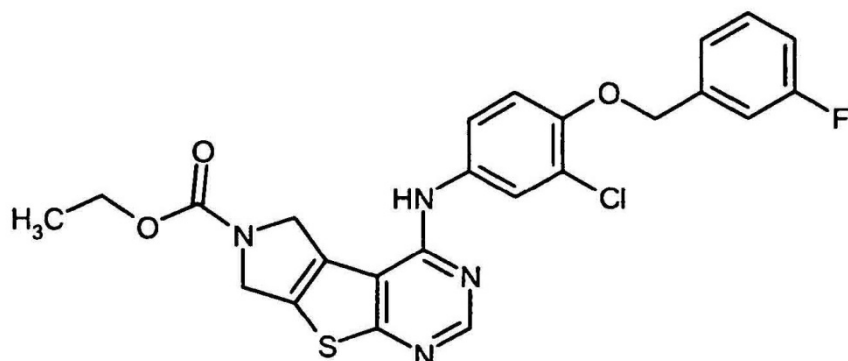
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 23A, se hizo reaccionar 4-[(3-etinilfenil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrol[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo del Ejemplo 26A (180 mg, 0,49 mmol) dando 41 mg (25 %) del compuesto del título.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,70 (s ancho, 1H), 4,17-4,19 (m, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,38-4,41 (m, 2H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,82-7,85 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,17 min; EM (IEVpos): m/z = 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 28A

4-({3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3',4':4,5]tieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



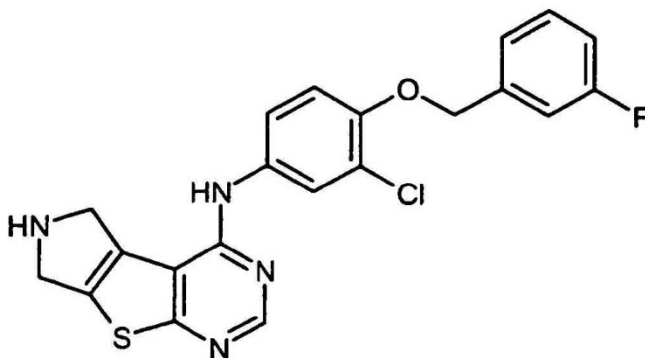
20

De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 22A, el compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo del Ejemplo 21A (100 mg, 0,35 mmol) y 3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina del Ejemplo 4A (93 mg, 0,37 mmol) dando 157 mg (pureza del 72 %, rendimiento del 65 %), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

- 5 CL/EM (procedimiento 6): $T_r = 2,40$ min; EM (IEVpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 29A

N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



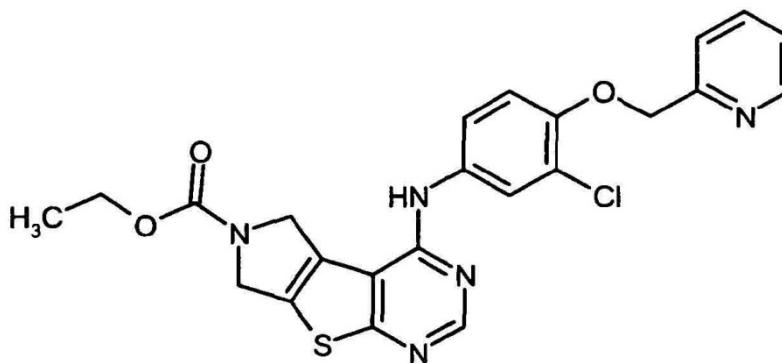
- 10 De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 23A, se hizo reaccionar 4-[(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo del Ejemplo 28A (157 mg, 0,314 mmol) dando 51 mg (38 %) del compuesto del título.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,68$ (s ancho, 1H), 4,17 (t, 2H), 4,36 (t, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,18 (dt, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,47 (dt, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,29 (s ancho, 1H), 8,38 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): $T_r = 1,30$ min; EM (IEVpos): $m/z = 427$ $[M+H]^+$.

- 15 **Ejemplo 30A**

4-[(3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

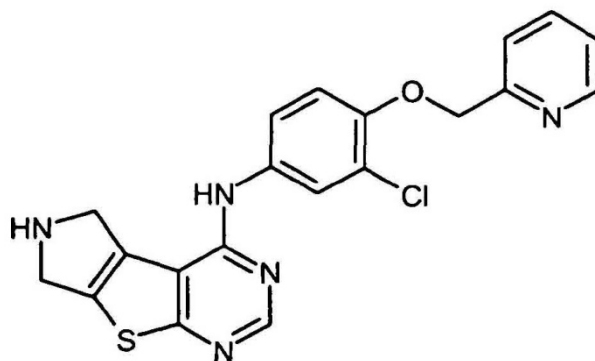


- 20 De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 22A, se hicieron reaccionar 4-cloro-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo del Ejemplo 21A (100 mg, 0,35 mmol) y 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina del Ejemplo 6A (87 mg, 0,37 mmol) dando 158 mg de un producto bruto (pureza del 72 %, rendimiento del 67 %) del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin otra purificación.

CL/EM (procedimiento 6): $T_r = 1,92$ min; EM (IEVpos): $m/z = 482$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 31A

N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



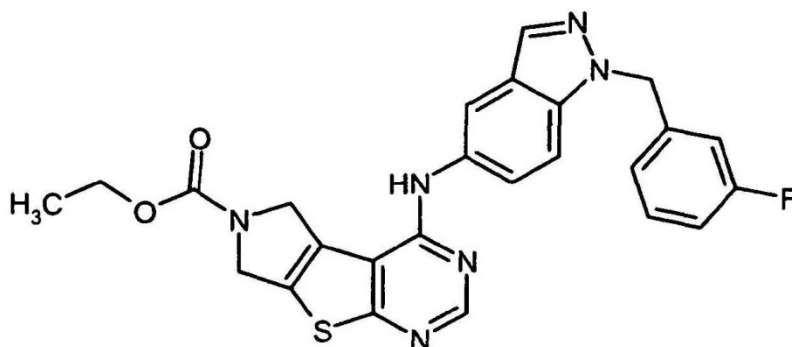
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 23A, se hizo reaccionar 4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-5,7-dihidro-6H-pirroló[3',4':4,5]-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo del Ejemplo 30A (158 mg, 0,237 mmol) dando 43 mg (44 %) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 3,63 (s ancho, 1H), 4,17 (t, 2H), 4,36 (t, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,8 (dt, 1H), 8,28 (s ancho, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,58-8,61 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,74 min; EM (IEVpos): m/z = 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 32A

4-[[1-(3-Fluorobencil)-1H-indazol-5-il]amino]-5,7-dihidro-6H-pirroló[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



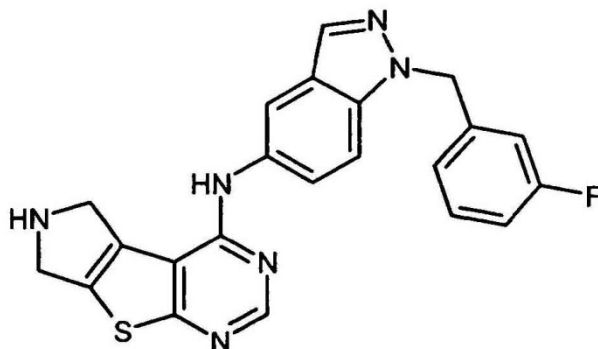
10

De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 22A, se hicieron reaccionar 4-cloro-5,7-dihidro-6H-pirroló[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo del Ejemplo 21A (100 mg, mmol 0,35) y 1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-amina del Ejemplo 8A (89 mg, 0,37 mmol) dando 120 mg (68 %) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,25 min; EM (IEVpos): m/z = 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 33A

N-[1-(3-Fluorobencil)-1H-indazol-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirroló[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



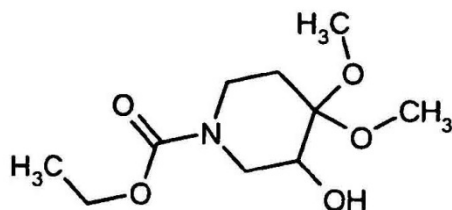
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 23A, se hizo reaccionar 4-[[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]amino]-5,7-dihidro-6H-pirrol[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo del Ejemplo 32A (118 mg, 0,17 mmol) dando 60 mg (83 %) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,80 (s ancho, 1H), 4,17 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 5,70 (s, 2H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,41 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,01 min; EM (IEVpos): m/z = 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 34A

3-Hidroxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de etilo

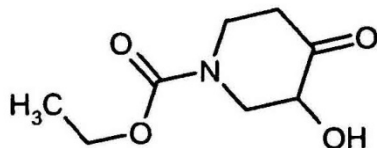


10 Se disolvió polvo de hidróxido de potasio (3,97 g, 60,2 mmol) en metanol (50 ml) y se enfrió a 0-5 °C. Se añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de etilo (4,29 g, 25,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió una solución de yodo (7,00 g, 27,6 mmol) en metanol (50 ml) en un plazo de 2 h. La reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 4 h. A continuación, la mezcla se concentró bajo vacío, se trituró el residuo con tolueno y se filtró. El disolvente se eliminó bajo vacío dando 5,40 g de un aceite color naranja (pureza del 91 %, rendimiento del 84 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

15 CG/EM (procedimiento 1): T_r = 5,78 min; EM (IEVpos): m/z = 233 $[\text{M}]^+$.

Ejemplo 35A

3-Hidroxi-4-oxopiperidin-1-carboxilato de etilo

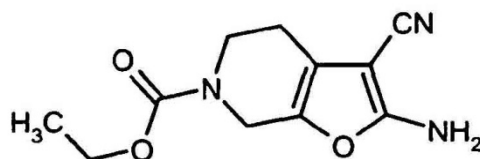


20 Se disolvió 3-hidroxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de etilo del Ejemplo 34A (5,00 g, 21,4 mmol) en THF (50 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (15,9 ml, 214 mmol). La mezcla se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, se eliminó el disolvente bajo vacío. Se añadió dos veces tolueno, que de nuevo se eliminó bajo vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo vacío dando 4,70 g (95 %) de un aceite, que se usó sin otra purificación.

25 CG/EM (procedimiento 1): T_r = 4,93 min; EM (IEVpos): m/z = 187 $[\text{M}]^+$.

Ejemplo 36A

2-Amino-3-ciano-4,7-dihidrofuro-[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de etilo



30 Se disolvió 3-hidroxi-4-oxopiperidin-1-carboxilato de etilo del Ejemplo 35 A (4,00 g, 21,4 mmol) en etanol (10 ml) y se añadió propanodinitrilo (1,41 g, 21,4 mmol). En un plazo de 10 minutos se añadió gota a gota dietilamina (1,56 g, 21,4 mmol), mientras se mantenía la temperatura por debajo de 35 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se

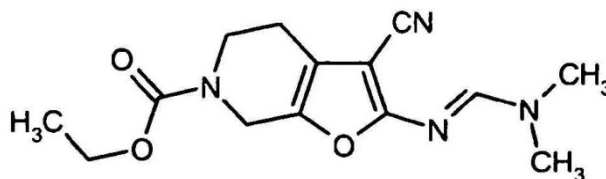
agitó durante 20 horas a ta. El precipitado se recogió mediante filtración con succión y se lavó con etanol y éter dietílico dando 2,00 g (39 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,19 (t, 3H), 2,32-2,38 (m, 2H), 3,57 (t, 2H), 4,07 (q, 2H), 4,24 (s ancho, 2H), 7,34 (s, 2H).

5 CG/EM (procedimiento 1): T_r = 7,92 min; EM (IEVpos): m/z = 235 $[\text{M}]^+$.

Ejemplo 37A

3-Ciano-2-[[1E-(dimetilamino)metiliden]amino]-4,7-dihidrofuro-[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de etilo



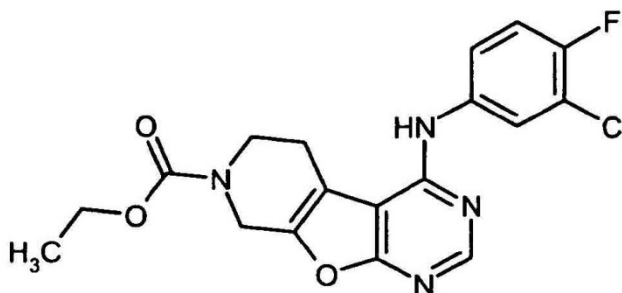
10 Se calentó 2-amino-3-ciano-4,7-dihidrofuro-[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de etilo del Ejemplo 36A (7,00 g, 29,8 mmol) en dimetilacetal de dimetilformamida (14,7 ml, 110 mmol) durante 30 minutos a 110 °C. A continuación, la mezcla se concentró en vacío y se trituró el residuo con éter de petróleo, se decantó el disolvente y se repitió la trituración. A continuación, se trituró el sólido restante con éter dietílico/éter de petróleo (1:1) y se recogió el precipitado mediante filtración con succión dando 8,5 g (98 %) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,20 (t, 3H), 2,40-2,46 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 4,08 (q, 2H), 4,33 (s ancho, 2H), 8,22 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,61 min; EM (IEVpos): m/z = 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 38A

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]furo-[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de etilo



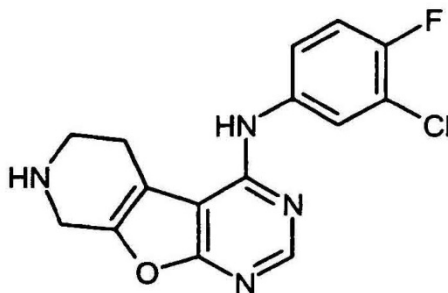
20 Se calentaron 3-ciano-2-[[1E-(dimetilamino)metilideno]amino]-4,7-dihidrofuro-[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de etilo del Ejemplo 37A (1,20 g, 4,14 mmol) y 3-cloro-4-fluoroanilina (1,20 g, 8,27 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (20 ml) y ácido acético (10 ml) en un horno de microondas durante 30 minutos a 160 °C. A continuación, la mezcla se concentró en vacío, se diluyó con agua, se alcalinizó con solución acuosa de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El residuo se trituró con diclorometano y se dejó en reposo durante 20 h. El precipitado se recogió mediante filtración con succión. Posteriormente, se trituró el sólido con metanol. Los cristales se recogieron mediante filtración con succión y se lavaron con éter dietílico dando 360 mg (22 %) del compuesto del título. Se obtuvo un segundo lote de 159 mg (10 %) a partir del licor madre tras la purificación por medio de HPLC preparativa.

30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,23 (t, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,71 (t, 2H), 4,12 (q, 2H), 4,62 (s ancho, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,91-7,96 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,70 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 2,08 min; EM (IEVpos): m/z = 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 39A

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]furo-[2,3-d]pirimidin-4-amina



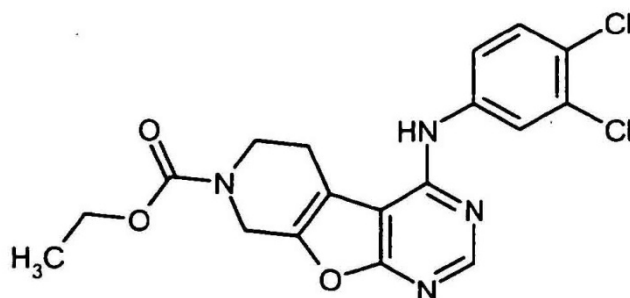
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 23A, se hizo reaccionar 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]furo-[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de etilo del Ejemplo 38A (1,00 g, 2,56 mmol) dando 775 mg (95 %) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,67 (s ancho, 1H), 2,95 (t, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,66 (ddd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,57 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,24 min; EM (IEVpos): m/z = 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 40A

4-[(3,4-Diclorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]furo-[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de etilo



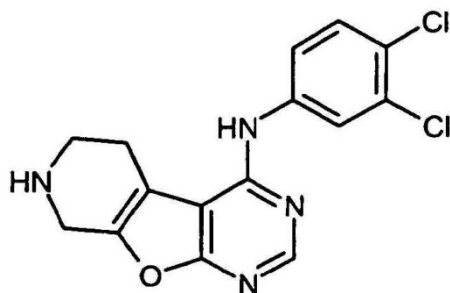
- 10 Se calentaron 3-ciano-2-[[[1E-(dimetilamino)metilideno]amino]-4,7-dihidrofuro-[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de etilo del Ejemplo 37A (1,00 g, 4,14 mmol) y 3,4-dicloroanilina (1,12 g, 6,89 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (20 ml) y ácido acético (2 ml) durante 20 horas bajo reflujo. A continuación, la mezcla se concentró a la mitad en vacío y se calentó durante 20 horas más. Posteriormente, se diluyó con agua, se alcalinizó con solución acuosa de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El residuo se trituró con metanol. El precipitado se recogió mediante filtración con succión dando 542 mg (34 %) del compuesto del título. Se obtuvo un segundo lote de 50 mg (4 %) a partir del licor madre tras la purificación por HPLC preparativa.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,23 (t, 3H), 2,95-3,00 (m, 2H), 3,71 (t, 2H), 4,12 (q, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,76 (s ancho, 1H).

20 CL/EM (procedimiento 4): T_r = 2,86 min; EM (IEVpos): m/z = 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 41A

N-(3,4-Diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]furo[2,3-d]pirimidin-4-amina



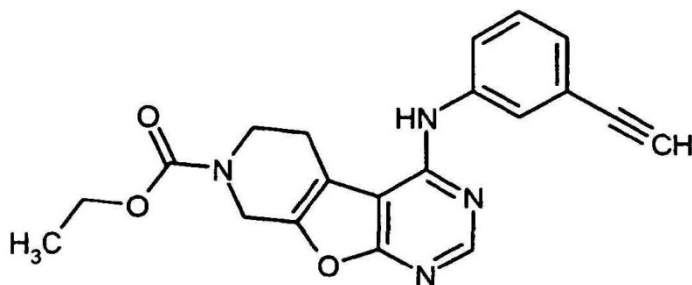
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 23A, se hizo reaccionar 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]furo-[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de etilo del Ejemplo 40A (288 mg, 0,71 mmol) dando 203 mg (82 %) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,70 (s ancho, 1H), 2,82-2,87 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,83-3,85 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,66 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,56 min; EM (IEVpos): m/z = 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 42A

4-[(3-Etinilfenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]furo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de etilo



- 10 De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 38 A, el compuesto del título se preparó a partir de 3-ciano-2-[[1E-(dimetilamino)metilideno]amino]-4,7-dihidrofuro-[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de etilo del Ejemplo 37A (1,20 g, 4,14 mmol) y 3-etinilanilina (968 mg, 8,27 mmol) dando 443 mg (28 %).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,23 (t, 3H), 2,92-2,98 (m, 2H), 3,70 (t, 2H), 4,12 (q, 2H), 4,19 (s, 1H), 4,62 (s ancho, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,80-7,83 (m, 1H), 8,38-8,40 (m, 1H), 8,64 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,95 min; EM (IEVpos): m/z = 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 43A

N-(3-etinilfenil) 5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]furo[2,3-d] pirimidin-4-amina



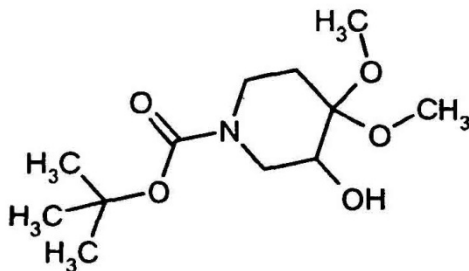
- 20 De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 23A, se hizo reaccionar 4-[(3-etinilfenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]furo-[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de etilo del Ejemplo 42A (863 mg, 2,38 mmol) dando 485 mg (68 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,61 (s ancho, 1H), 2,80-2,85 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,82-3,84 (m, 2H), 4,19 (s, 1H), 7,18 (dt, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,82-7,85 (m, 1H), 8,35-8,36 (m, 1H), 8,52 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,15 min; EM (IEVpos): m/z = 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 44A

5 3-Hidroxi-4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

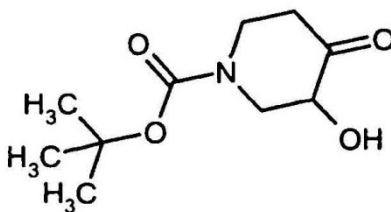


Se disolvió polvo de hidróxido de potasio (4,75 g, 72,0 mmol) en metanol (60 ml) y se enfrió a 0-5 °C. Se añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,98 g, 30,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió una solución de yodo (8,38 g, 33,0 mmol) en metanol (60 ml) en un plazo de 2 horas. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. A continuación, la solución se concentró en vacío, se trituró el residuo con tolueno y se filtró. El disolvente se eliminó bajo vacío dando 5,24 g de un aceite marrón (pureza del 88 %, rendimiento del 59 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

CG/EM (procedimiento 1): T_r = 5,78 min; EM (DCI): m/z = 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 45A

15 3-Hidroxi-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

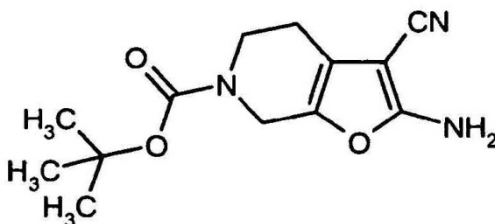


Se disolvió 3-hidroxi-4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 44A (5,24 g, 20,1 mmol) en acetona (100 ml) y se añadió ácido p-toluenosulfónico (173 mg, 1,00 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 días, a continuación se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en metil terc-butil éter y se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo vacío dando 4,67 g de un aceite (pureza del 64 %, rendimiento del 69 %), que se usó en la siguiente etapa sin otra purificación.

CG/EM (procedimiento 1): T_r = 4,95 min; EM (IEVpos): m/z = 159 $[\text{M}-\text{tBu}]^+$.

Ejemplo 46A

25 2-Amino-3-ciano-4,7-dihidrofuro[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo



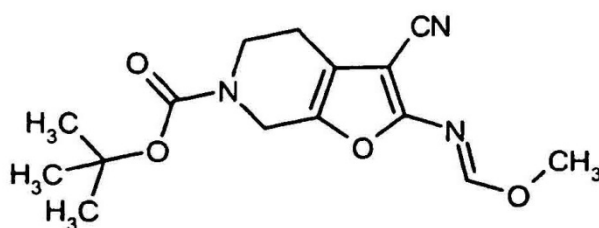
Se disolvió 3-hidroxi-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 45A (3,88 g, pureza del 64 %, 11,5 mmol) en etanol (10 ml) y se añadió propanodinitrilo (758 mg, 11,5 mmol). En un plazo de 10 minutos se añadió gota a gota dietilamina (0,84 g, 11,5 mmol), mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a ta. El disolvente se eliminó bajo vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1). El producto se trituró con éter de petróleo/metil terc-butil éter (3:1) dando 1,45 g (47 %) del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,41 (s, 9H), 2,31-2,36 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 4,19 (s, 2H), 7,33 (s, 2H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,05 min; EM (IEVpos): m/z = 206 [M-tBu] $^+$.

10 Ejemplo 47A

3-Ciano-2-[(1-metoximetiliden)amino]-4,7-dihidrofuro-[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo

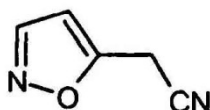


Se calentó 2-amino-3-ciano-4,7-dihidrofuro[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 46A (200 mg, 0,76 mmol) en ortoformiato de trimetilo (1,7 ml) durante 15 min a 100 °C. Se eliminaron los volátiles en vacío y el producto bruto se usó en la siguiente etapa sin otra purificación.

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 2,06 y 2,10 min; EM (IEVpos): m/z = 306 [M+H] $^+$.

Ejemplo 48A

Isoxazol-5-ilacetonnitrilo



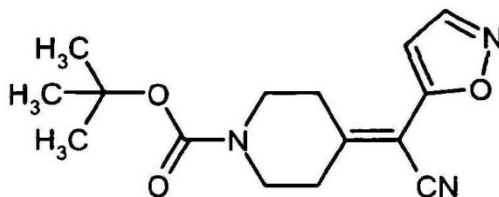
Se disolvió 5-(bromometil)isoxazol [P. DeShong, J. A. Cipollina, N. K. Lowmaster, J. Org. Chem. 1988, 53, 1356-1364] (42 g, 259 mmol) en DMSO (420 ml). Se añadió agua (145 ml) y se enfrió la mezcla con un baño helado. Se añadió cianuro de potasio (21,9 g, 337 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente, se diluyó con agua (2 l) y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo (1 l cada vez). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1) dando 15,5 g (55 %) del producto del título como un aceite.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 4,45 (s, 2H), 6,52-6,54 (m, 1H), 8,60 (d, 1H).

CG/EM (procedimiento 1): T_r = 3,13 min; EM (IEVpos): m/z = 108 [M] $^+$.

30 Ejemplo 49A

4-[Ciano(isoxazol-5-il)metiliden]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



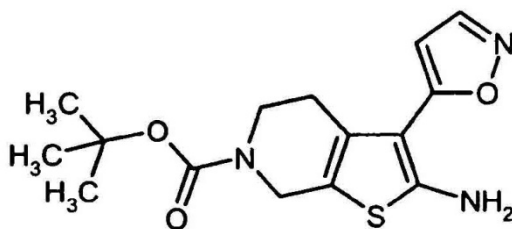
Se calentó una mezcla de isoxazol-5-ilacetoniitrilo de Ejemplo 48A (3,00 g, 27,8 mmol), 4-oxo-piperidin-1-carboxilato de de terc-butilo (5,53 g, 27,8 mmol) y acetato de amonio (4,28 g, 55,5 mmol) en tolueno (50 ml) durante 8 horas bajo reflujo. Posteriormente, la mezcla se extrajo con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1) para dar un aceite, que precipitó tras un tratamiento con éter de petróleo/metil terc-butil éter dando 4,38 g (54,6 %) del compuesto del título como cristales amarillentos.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 2,73-2,79 (m, 4H), 3,47 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 6,79 (d, 1H), 8,73 (d, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,14 min; EM (IEVpos): m/z = 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 50A

2-Amino-3-isoxazol-5-il-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo



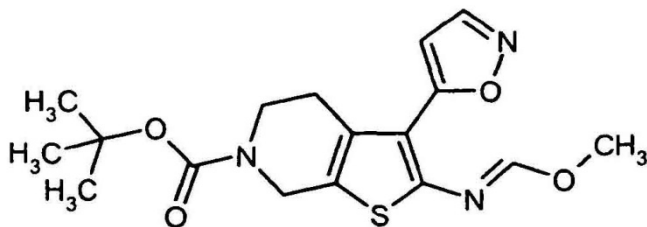
A una solución de 4-[ciano(isoxazol-5-il)metiliden]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 49A (2,10 g, 7,26 mmol) en etanol (5,0 ml) se le añadió azufre (233 mg, 7,26 mmol) y trietilamina (734 mg, 7,26 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 horas a ta. El precipitado se recogió mediante filtración con succión y se lavó con éter dietílico dando 916 mg (39 %) del compuesto del título. Se concentró el licor madre en vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC preparativa dando un segundo lote de 454 mg (19 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 2,60-2,66 (m, 2H), 3,57 (t, 2H), 4,32 (s, 2H), 6,34 (s, 2H), 6,42 (d, 1H), 8,52 (d, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,14 min; EM (IEVpos): m/z = 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 51A

3-Isioxazol-5-il-2-[(1E)-metoximetiliden]amino-4,7-dihidrotieno-[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo

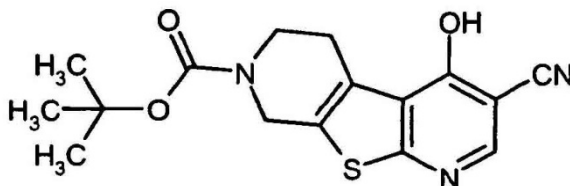


Se calentó 2-amino-3-isoxazol-5-il-4,7-dihidrotieno-[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 50A (1,76 g, 5,48 mmol) en ortoformiato de trimetilo (12 ml) durante 15 min a 100 °C. A continuación, la mezcla se concentró en vacío y se trituró el residuo con diclorometano para dar cristales de color rojizo que se recogieron mediante filtración con succión dando 1,70 g (85 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,43 (s, 9H), 2,80-2,85 (m, 2H), 3,60 a 3,65 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,58 (d, 1H).

Ejemplo 52A

3-Ciano-4-hidroxi-5,8-dihidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo



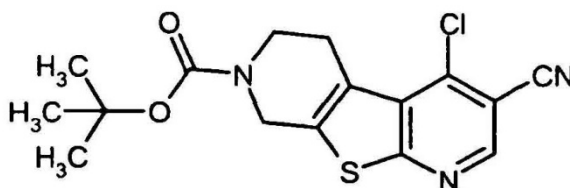
5 A una suspensión de 3-isoxazol-5-il-2-[(1E)-metoximetiliden]amino}-4,7-dihidrotieno-[2,3-c]piridindin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 51 A (1,80 g, 4,95 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió una solución de metanolato de sodio en metanol 5,4 M (25 ml, 135 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación, se concentró en vacío. Se añadió agua y se neutralizó la mezcla con ácido clorhídrico diluido acuoso. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 9:1) dando 1,00 g (56 %) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 2,95-3,00 (m, 2H), 3,59 (t, 2H), 4,55 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 13,38 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,92 min; EM (IEVpos): m/z = 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 53A

15 4-Cloro-3-ciano-5,8-dihidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo



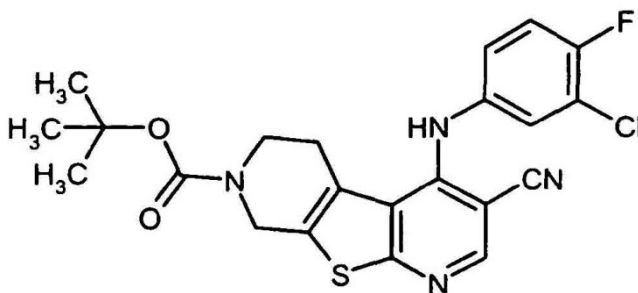
20 Al sulfolano (10 ml) se le añadió cloruro de fosforilo (1,39 g, 9,05 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (0,92 g, 9,05 mmol) gota a gota con enfriamiento. Se añadió 3-ciano-4-hidroxi-5,8-dihidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 52A (1,00 g, 3,02 mol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se añadió trietilamina (2,3 ml). Se añadió una solución acuosa semisaturada de cloruro de sodio (10 l) mientras se enfriaba con un baño helado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo vacío. Se añadió tolueno y se lavó la mezcla con agua. La fase orgánica se secó otra vez sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo vacío. Tras la cristalización, el producto se trituró con agua, se recogió mediante filtración con succión y se secó dando 543 mg (51 %) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,44 (s, 9H), 3,13-3,18 (m, 2H), 3,68-3,73 (m, 2H), 4,74-4,76 (m, 2H), 8,93 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 2,28 min; EM (IEVpos): m/z = 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 54A

30 4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-3-ciano-5,8-dihidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo

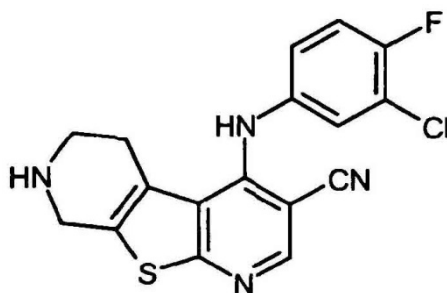


A una solución de 4-cloro-3-ciano-5,8-dihidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 53A (150 mg, 0,43 mmol) en una mezcla desgasificada de DMF (1,5 ml) y THF (1,5 ml) se le añadió 3-cloro-4-fluoroanilina (62 mg, 0,43 mmol), XPHOS (4,1 mg, 0,009 mmol), carbonato de cesio (196 mg, 0,60 mmol) y tris (dibencilidenacetona)dipaladio(0) (24 mg, 0,026 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó bajo vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 50:1) dando 190 mg (pureza del 70 %, rendimiento del 68 %) del compuesto del título, que se utilizó en la siguiente etapa sin otra purificación.

CL/EM (procedimiento 3): $T_r = 2,62$ min; EM (IEVpos): $m/z = 459$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 55A

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-carbonitrilo



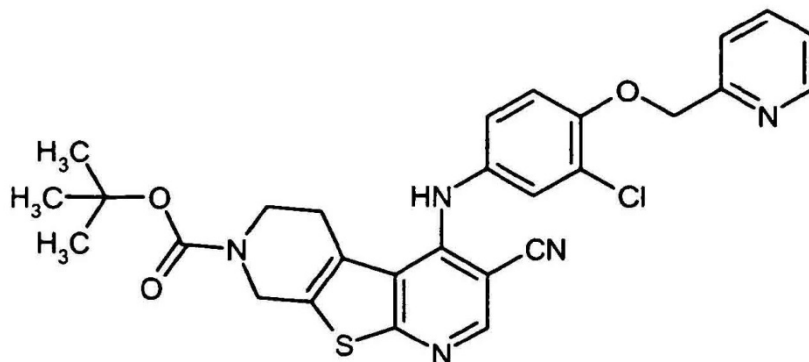
Se disolvió 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-3-ciano-5,8-dihidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 54A (250 mg, 0,365 mmol) en 2-propanol (2 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno gaseoso en dioxano 4 M (0,18 ml, 0,72 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se eliminó el disolvente y se trató el residuo con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (5 ml). Se recogió el precipitado mediante filtración con succión, se lavó con agua y se secó en vacío dando 138 mg (99 %) del compuesto del título.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,00$ - $3,05$ (m, 2H), $3,13$ - $3,17$ (t, 2H), $4,22$ (s, 2H), $7,03$ (ddd, 1H), $7,25$ (dd, 1H), $7,34$ (t, 1H), $8,62$ (s, 1H), $8,81$ (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): $T_r = 0,79$ min; EM (IEVpos): $m/z = 359$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 56A

4-[(3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino]-3-ciano-5,8-dihidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo



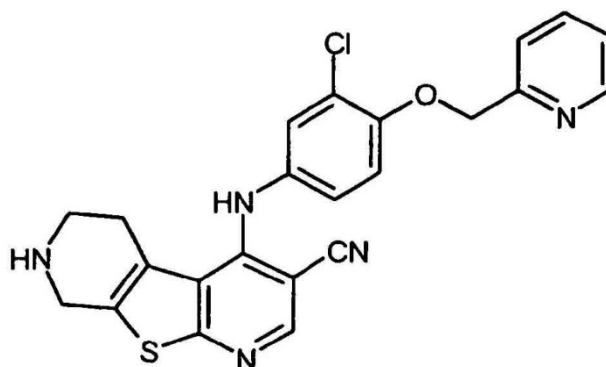
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 54A, el compuesto del título se sintetizó a partir de 4-cloro-3-ciano-5,8-dihidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 53A (190 mg, 0,54 mmol) y 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina del Ejemplo 6A (127 mg, 0,54 mmol) dando 215 mg (pureza del 88 %, rendimiento del 64 %), que se utilizó sin otra purificación.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 2,93-3,01 (m, 2H), 3,58 (t, 2H), 4,67 (s ancho, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,55-7,58 (d, 1H), 7,87 (dt, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,57-8,60 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,37 min; EM (IEVpos): m/z = 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 57A

4-[[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-carbonitrilo



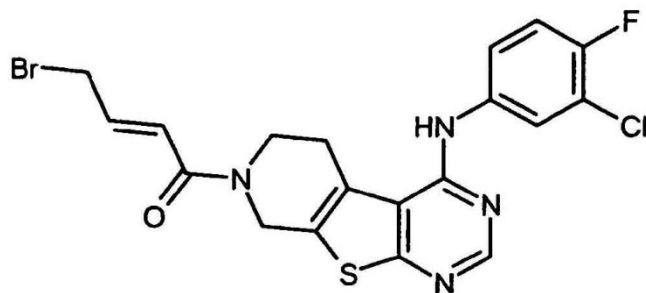
Se disolvió 4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-5,8-dihidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 56A (210 mg, 0,34 mmol) en 2-propanol y se añadió cloruro de hidrógeno gaseoso en dioxano 4 M (0,17 ml, 0,67 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. El precipitado se recogió por medio de filtración con succión y se disolvió en solución acuosa diluida de hidróxido de sodio. Se añadió algo de metanol y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El compuesto del título se hizo cristalizar a partir de diclorometano/éter dietílico dando 116 mg (77 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,75 (s ancho, 1H), 2,85-2,90 (m, 2H), 2,91-2,96 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,02 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,87 (dt, 1H), 8,40 (s ancho, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,59 (m, 1H).

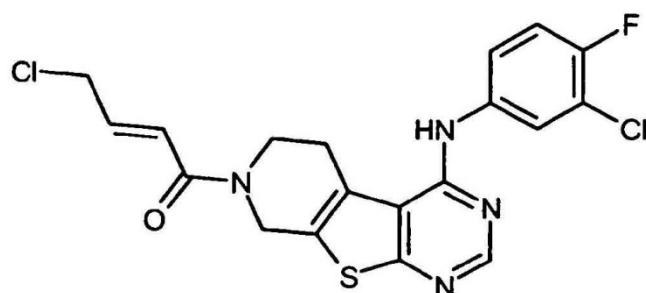
CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,33 min; EM (IEVpos): m/z = 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 58A

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



y

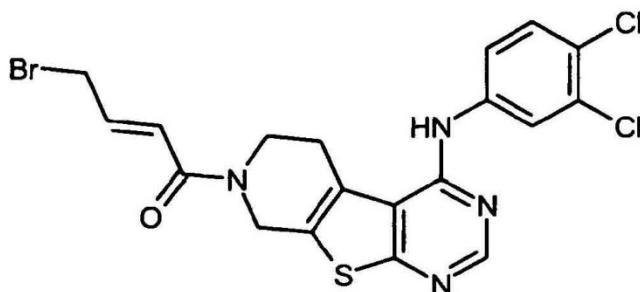


Se agitó ácido (2E)-4-bromobut-2-enoico (1,48 g, 7,17 mmol) en cloruro de tionilo (10 ml, 137 mmol) durante 4 h. A continuación, la mezcla se concentró en vacío. Se añadió tolueno dos veces y nuevamente se eliminó bajo vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano (14 ml). Esta solución se añadió a una solución de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 12A (2,00 g, 5,97 mmol) y DIPEA (1,93 g, 14,9 mmol) en DMF (35 ml) a -10 °C. La mezcla se agitó durante 1,5 horas a -10 °C y posteriormente durante 15 horas a ta. A continuación, se diluyó la mezcla con agua. Se añadió acetato de etilo y se recogió el precipitado mediante filtración con succión dando 1,50 g de un sólido, que se identificó por medio de CL/EM como una mezcla del compuesto alílico con bromo y el compuesto alílico con cloro. Se usó en la siguiente etapa sin otra purificación ni separación.

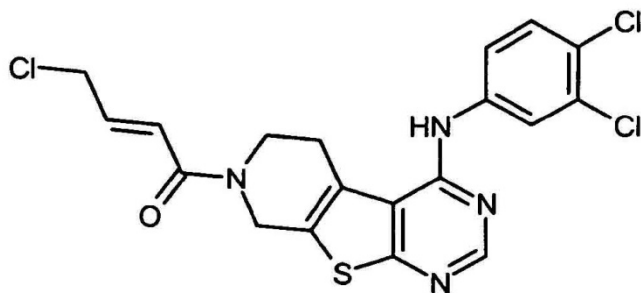
CL/EM (procedimiento 4): $T_r = 2,62$ min; EM (IEVpos): $m/z = 437$ $[M_{Cl}+H]^+$; $T_r = 2,66$ min; EM (IEVpos): $m/z = 481$ $[M_{Br}+H]^+$.

Ejemplo 59A

7-[(2E)-4-Bromobut-2-enil]-N-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina y 7-[(2E)-4-clorobut-2-enil]-N-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



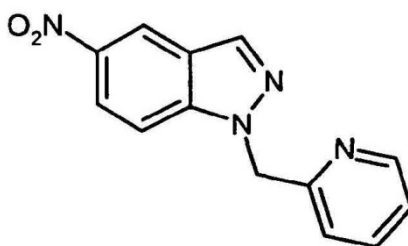
y



- Se disolvió ácido (2E)-4-bromobut-2-enoico (1,33 g, 6,83 mmol) en éter de petróleo (25 ml). Se añadió cloruro de tionilo (2,65 ml, 36,6 mmol), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 4 h. A continuación, la mezcla se concentró bajo vacío. Se añadió tolueno y nuevamente se eliminó bajo vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (14 ml).
 5 Esta solución se añadió a una solución de N-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno-[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 15A (2,00 g, 5,69 mmol) y DIPEA (1,25 g, 9,68 mmol) en DMF (20 ml) a -10 °C. La mezcla se calentó hasta t_a y se agitó durante la noche. El precipitado se recogió mediante filtración con succión y se lavó con agua dando 1,52 g de un sólido, que se utilizó en la etapa siguiente sin otra purificación ni separación.

Ejemplo 60A

- 10 5-Nitro-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol



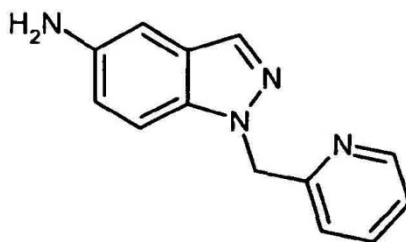
- Se disolvió 5-nitroindazol (10,0 g, 61,3 mmol) en THF (100 ml) y se añadió clorhidrato de 2-(clorometil)-piridina (8,60 g, 52,4 mmol) y carbonato de potasio (24,4 g, 184 mmol). La mezcla se calentó durante 4 h a 75 °C. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 1:1 hasta acetato de etilo) dando 6,73 g (43 %) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,77 (s, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (dt, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,74 (d, 1H).

- 20 CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,95 min; EM (IEVpos): m/z = 255 [M+H]⁺.

Ejemplo 61A

1-(Piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-amina



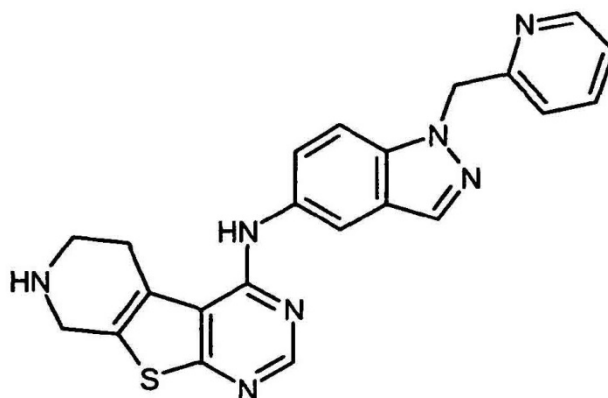
- Se agitó una solución del compuesto del Ejemplo 60A (6,73 g, 26,5 mmol) en etanol (70 ml) con dióxido de platino (200 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante 3 horas. Se eliminó el catalizador por filtración con succión y el disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se trituró con metil terc-butil éter y se recogió el producto mediante filtración con succión dando 5,1 g (86 %) en forma de cristales blancos.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 4,83 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,76-6,83 (m, 3H), 7,26 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,51 (d, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,25 min; EM (IEVpos): m/z = 225 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 62A

- 5 N-[1-(Piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4',3':4,5]tieno[2,3-d]-pirimidin-4-amina



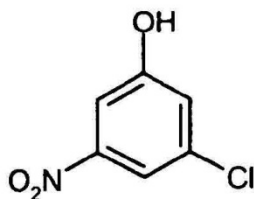
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 12A a partir de 4-cloro-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 11A (4,84 g, 14,5 mmol) y 1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-amina del Ejemplo 61A (3,50 g, 15,6 mmol) dando 4,39 g (71 %).

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,61 (s ancho, 1H), 3,02-3,06 (m, 2H), 3,09-3,14 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,72 (dt, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,51-8,53 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,61 min; EM (IEVpos): m/z = 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 63A

- 15 3-Cloro-5-nitrofenol



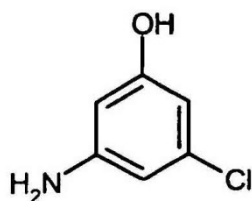
- 20 A una mezcla de 1,3-dicloro-5-nitrobenceno (5,00 g, 26,0 mmol), hidróxido de potasio (3,44 g, 52,1 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (539 mg, 0,52 mmol) y 2-(di-terc-butil-fosfino)-2,4,6-triisopropilbifenilo (885 mg, 2,08 mmol) se le añadió una mezcla desgasificada de dioxano (25 ml) y agua (15 ml). La mezcla se calentó durante 30 min a 80 °C, a continuación se diluyó con agua/acetato de etilo y se acidificó con ácido clorhídrico diluido. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 3:1). A continuación, se trituró el producto con éter de petróleo/ metil
- 25 terc-butil éter y se recogió por filtración con succión dando 3,06 g (66 %) del compuesto del título en forma de cristales amarillentos.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,27 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,69 (t, 1H), 10,97 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 2,06 min; EM (IEVpos): m/z = 174 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 64A

3-Amino-5-clorofenol



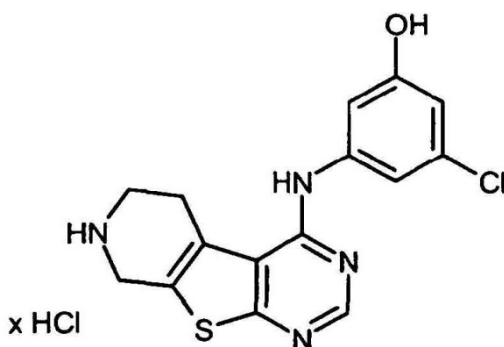
5 Se calentó 3-cloro-5-nitrofenol del Ejemplo 63A (3,00 g, 17,3 mmol) y polvo de cinc (5,65 g, 86,4 mmol) en etanol (80 ml) a 60 °C, y se añadió gota a gota una solución de cloruro de amonio (1,85 g, 34,6 mmol) en agua (16 ml). La reacción se agitó durante 3 horas más a 60 °C. A continuación, se filtró a través de Celite® y se eliminó el disolvente bajo vacío. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo vacío. El residuo se trituró con DCM y el precipitado se recogió mediante filtración con succión dando 1,97 g (77 %) del compuesto del título en forma de cristales amarillentos.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 5,25 (s ancho, 2H), 5,92 (d, 2H), 6,03 (t, 1H), 9,29 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,07 min; EM (IEVpos): m/z = 144 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 65A

Clorhidrato de 3-cloro-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol



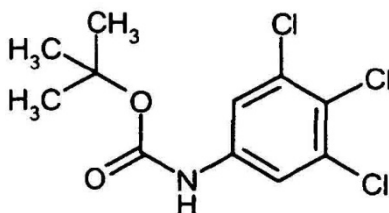
15 Se disolvió 4-cloro-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 11A (3,24 g, 9,95 mmol) en 2-propanol (40 ml). Se añadieron 3-amino-5-clorofenol (1,50 g, 10,4 mmol) del Ejemplo 64A y una solución de cloruro de hidrógeno gaseoso 4 M en dioxano (124 μl , 0,50 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 20 h. Posteriormente, se añadió más cloruro de hidrógeno en dioxano (5,0 ml, 20 mmol) y la mezcla se calentó durante otras 3 horas. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración con succión dando 3,63 g (99 %) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,46 (s, 4H), 4,50 (s ancho, 3H), 6,57 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 8,51 (s ancho, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,83 (s ancho, 2H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 0,76 min; EM (IEVpos): m/z = 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 66A

(3,4,5-Triclorofenil)carbamato de terc-butilo



25 Se disolvió 3,4,5-tricloroanilina (2,00 g, 10,2 mmol) en THF (23 ml) y se añadió trietilamina (2,58 g, 25,5 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (2,44 g, 11,2 mmol) y DMAP (124 mg, 1,02 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a ta. Se añadió más dicarbonato de di-terc-butilo (889 mg, 4,07 mmol) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante la

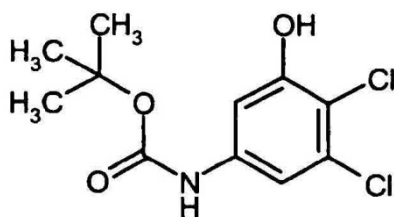
noche. A continuación, se eliminó el disolvente bajo vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó bajo vacío y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 3:1) dando 2,81 g (82 %) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,48 (s, 9H), 7,71 (s, 2H), 9,86 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,57 min; EM (IEVpos): m/z = 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 67A

(3,4-Dicloro-5-hidroxifenil)carbamato de terc-butilo



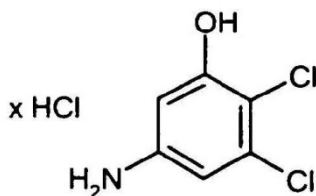
- 10 De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 63A, se hizo reaccionar (3,4,5-triclorofenil)carbamato de terc-butilo del Ejemplo 66A (3,98 g, 13,4 mmol) con hidróxido de potasio (1,77 g, 26,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche y posteriormente a 90 °C durante 3 h. El producto se aisló por HPLC preparativa dando 760 mg (20 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,47 (s, 9H), 7,16 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 9,53 (s, 1H), 10,55 (s ancho, 1H).

- 15 CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,23 min; EM (IEVneg): m/z = 276 $[\text{MH}]^-$.

Ejemplo 68A

Clorhidrato de 5-amino-2,3-diclorofenol



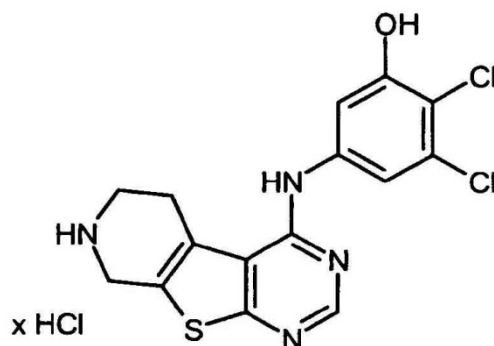
- 20 Se disolvió (3,4-dicloro-5-hidroxifenil)carbamato de terc-butilo del Ejemplo 67A (960 mg, 3,45 mmol) en 2-propanol (16 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno gaseoso 4 M en dioxano (5,0 ml, 20 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1,5 horas. Posteriormente, se eliminó el disolvente bajo vacío dando 700 mg (90 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 6,73 (s, 2H), 7,40 (s ancho, 3H), 10,9 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 3): T_r = 1,54 min; EM (IEVpos): m/z = 178 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 69A

- 25 Clorhidrato de 2,3-dicloro-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol



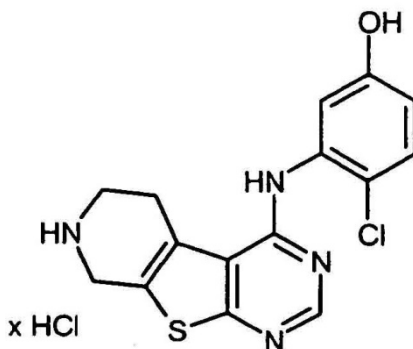
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 65A a partir de 4-cloro-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 11A (300 mg, 0,92 mmol) y clorhidrato de 5-amino-2,3-diclorofenol del Ejemplo 68A (296 mg, 1,38 mmol) dando 395 mg (99 %).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,46 (s, 4H), 4,46 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,62 (s ancho, 1H), 9,88 (s ancho, 2H), 10,75 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,30 min; EM (IEVpos): m/z = 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 70A

Clorhidrato de 4-cloro-3-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol



10

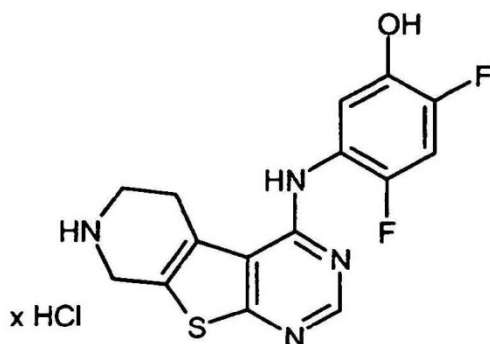
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita para el ejemplo 65A a partir de 4-cloro-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 11A (2,16 g, 6,63 mmol) y 3-amino-4-clorofenol (1,00 g, 6,97 mmol) dando 2,26 g (87 %).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,34-3,50 (m, 4H), 4,46 (s ancho, 2H), 6,55 (s ancho, 1H), 6,70 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 8,46 (s ancho, 2H), 10,04 (s ancho, 2H).

CL/EM (procedimiento 3): T_r = 1,12 min; EM (IEVpos): m/z = 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 71A

Clorhidrato de 2,4-difluoro-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol



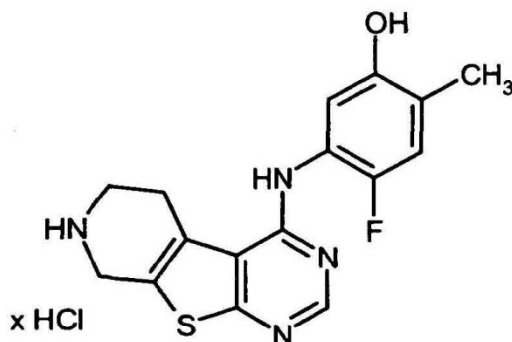
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 65 a partir de 4-cloro-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 11A (4,00 g, 12,3 mmol) y 5-amino-2,4-difluorofenol (1,87 g, 12,9 mmol) dando 740 mg (16 %).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,36-3,41 (m, 2H), 3,47-3,51 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,28 (t, 1H), 8,34 (s ancho, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,59 (s ancho, 2H), 9,95 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 3): T_r = 1,05 min; EM (IEVpos): m/z = 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 72A

Clorhidrato de 4-fluoro-2-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol



10

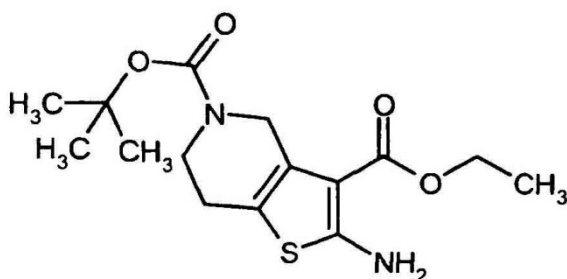
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 65A a partir de 4-cloro-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 11A (2,20 g, 6,75 mmol) y 5-amino-4-fluoro-2-metilfenol (1,00 g, 7,09 mmol) dando 2,69 g (100 %).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,13 (s, 3H), 3,38-3,43 (m, 2H), 3,44-3,50 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,25 (s ancho, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 8,38 (s, 2H), 9,88 (s ancho, 2H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 0,71 min; EM (IEVpos): m/z = 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 73A

3-Etil-2-amino-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-3,5(4H)-dicarboxilato de 5-terc-butilo



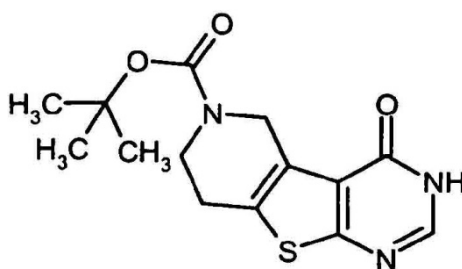
Se enfrió una mezcla de 3-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,93 g, 24,7 mmol), cianoacetato de etilo (2,80 g, 24,7 mmol) y azufre (0,79 g, 24,7 mmol) en etanol (10 ml) a -5 °C. Se añadió trietilamina (1,81 g, 24,7 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación, el disolvente se eliminó en vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1). El producto obtenido de esta manera se purificó además por medio de HPLC preparativa dando 780 mg (9 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,26 (t, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,45-2,55 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 4,16 (q, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,33 (s, 2H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,27 min; EM (IEVpos): m/z = 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 74A

4-Oxo-3,4,7,8-tetrahidropirido[3',4':4,5]tieno-[2,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo



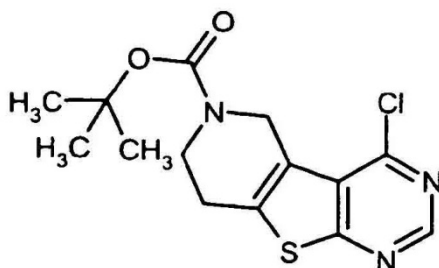
Se disolvió 3-etil-2-amino-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-3,5(4H)-dicarboxilato de 5-terc-butilo del Ejemplo 73A (780 mg, 2,39 mmol) en DMF (8 ml) y se añadió acetato de formamida (373 mg, 3,58 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. A continuación, el disolvente se eliminó en vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo vacío. El residuo se trituró con metil terc-butil éter y se recogió el precipitado mediante filtración con succión dando 414 mg (56 %) del compuesto del título como un sólido de color bronce. Se concentró el licor madre y se purificó mediante HPLC preparativa dando un segundo lote de 36 mg (5 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,43 (s, 9H), 2,80-2,85 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 4,67 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 12,48 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,99 min; EM (IEVpos): m/z = 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 75A

4-Cloro-7,8-dihidropirido[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 80A a partir de 4-oxo-3,4,7,8-tetrahidropirido[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 74A (193 mg, 0,63 mmol) dando 125 mg (61 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,44 (s, 9H), 2,97-3,02 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 4,87 (s, 2H), 8,88 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 2,54 min; EM (IEVpos): m/z = 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 76A

N-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



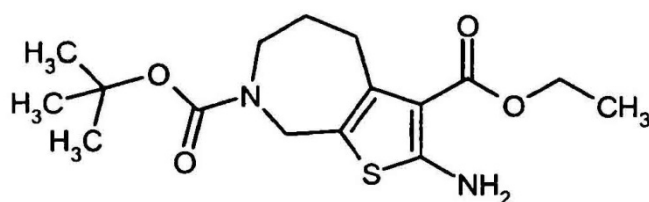
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 12A a partir de 4-cloro-7,8-dihidropirido[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 75A (122 mg, 0,37 mmol) y 3,4-dicloroanilina (64 mg, 0,39 mmol) dando 127 mg (91 %).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,7 (s ancho, 1H), 2,78-2,83 (m, 2H), 3,03 (t, 2H), 4,27 (s, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,48 (s, 1H).

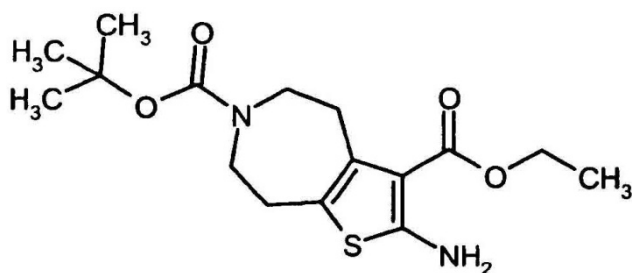
CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,37 min; EM (IEVpos): m/z = 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 77A

- 10 3-Etil-2-amino-4,5,6,8-tetrahidro-7H-tieno[2,3-c]azepin-3,7-dicarboxilato de 7-terc-butilo y 3-etil-2-amino-4,5,7,8-tetrahidro-6H-tieno[2,3-d]azepin-3,6-dicarboxilato de 6-terc-butilo



y

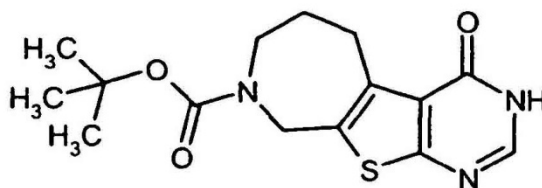


- 15 Se enfrió una mezcla de 4-oxoazepan-1-carboxilato de terc-butilo [véase documento WO 2006/029154, Ejemplo 1b)] (13,7 g, 64,2 mmol), cianoacetato de etilo (7,27 g, 64,2 mmol) y azufre (2,06 g, 64,2 mmol) en etanol (32 ml) a -5°C . Se añadió trietilamina (6,50 g, 64,2 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación, se eliminó el disolvente en vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: DCM/metanol 50:1). El producto obtenido de esta manera se purificó además por medio de HPLC preparativa dando 12,5 g (57 %) de una mezcla inseparable de los dos compuestos de título regioisoméricos que se usaron como tales en la siguiente etapa sintética.

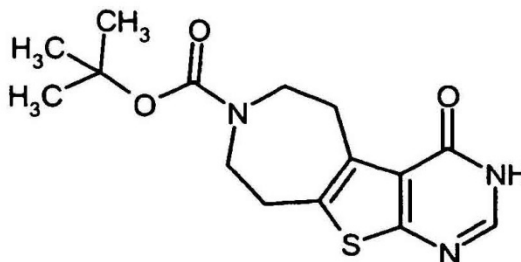
- 20 CL/EM (procedimiento 4): T_r = 2,48 min; EM (IEVpos): m/z = 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 78A y Ejemplo 79 A

4-Oxo-3,4,5,6,7,9-hexahidro-8H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-8-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 78A) y 4-oxo-3,4,5,6,8,9-hexahidro-7H-pirimido[5',4':4,5]tieno-[2,3-d]azepin-7-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 79A)



y



- Se disolvió la mezcla de 3-etil-2-amino-4,5,6,8-tetrahidro-7H-tieno[2,3-c]azepin-3,7-dicarboxilato de 7-terc-butilo y 3-etil-2-amino-4,5,7,8-tetrahidro-6H-tieno[2,3-d]azepin-3,6-dicarboxilato de 6-terc-butilo del Ejemplo 77A (12,5 g, 36,8 mmol) en DMF (120 ml) y se añadió acetato de formamidina (5,75 g, 55,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. A continuación, se eliminó el disolvente en vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo vacío. El aceite restante de color naranja se trituró con metil terc-butil éter y el precipitado se recogió mediante filtración con succión dando 8,23 g de un sólido de color bronce. El licor madre se concentró y se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: DCM/metanol 100:1) dando un segundo lote (0,74 g). Los regioisómeros se separaron por medio de HPLC preparativa dando 7,35 g (62 %) de 4-oxo-3,4,5,6,7,9-hexahidro-8H-pirrido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-8-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 78A) y 1,35 g (11 %) de 4-oxo-3,4,5,6,8,9-hexahidro-7H-pirrido[5',4':4,5]tieno-[2,3-d]azepin-7-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 79A).

Ejemplo 78A:

- RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,33 y 1,36 (s, $\Sigma 9\text{H}$), 1,67-1,79 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,63-3,68 (m, 2H), 4,48 y 4,50 (s, $\Sigma 2\text{H}$), 8,03 (s, 1H), 12,38 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 3): T_r = 1,81 min; EM (IEVpos): m/z = 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

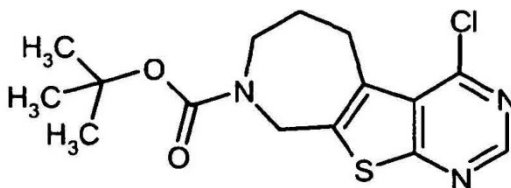
Ejemplo 79A:

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 2,95-3,01 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 4H), 8,02 (s, 1H), 12,37 (s ancho, 1H).

- CL/EM (procedimiento 3): T_r = 1,85 min; EM (IEVpos): m/z = 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 80A

4-Cloro-5,6,7,9-tetrahidro-8H-pirido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-8-carboxilato de terc-butilo



- Al sulfolano (20 ml) se le añadió cloruro de fosforilo (7,40 g, 48,3 mmol). Se añadió trietilamina (4,88 g, 48,3 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió 4-oxo-3,4,5,6,7,9-hexahidro-8H-pirido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-8-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 78A (5,17 g, 16,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 2 horas a 65 °C. La mezcla se enfrió a continuación hasta ta y se añadió trietilamina (7,0 ml). Se diluyó con tolueno y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió solución acuosa

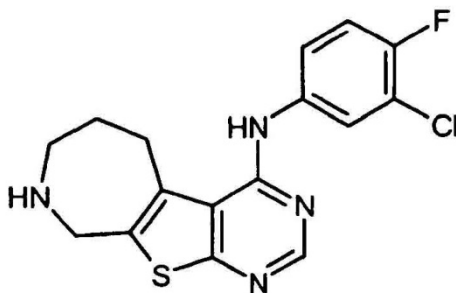
semisaturada de cloruro de sodio y la mezcla se agitó durante 20 min. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se trituró con metil terc-butil éter y se recogió el precipitado mediante filtración con succión dando 4,40 g (80 %) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,31 y 1,36 (s, $\Sigma 9\text{H}$), 1,86-2,00 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,67-3,72 (m, 2H), 4,67 y 4,70 (s, $\Sigma 2\text{H}$), 8,85 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 2,11 min; EM (IEVpos): m/z = 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 81A

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-4-amina

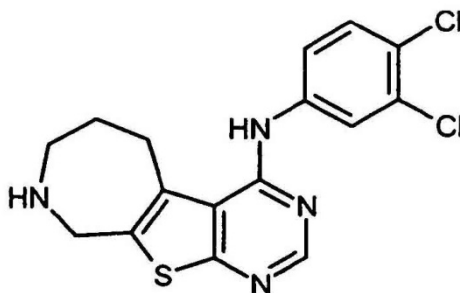


10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 12A a partir de 4-cloro-5,6,7,9-tetrahidro-8H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-8-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 80A (349 mg, 0,40 mmol) y 3-cloro-4-fluoroanilina (61 mg, 0,42 mmol) dando 169 mg (pureza del 68 %, rendimiento del 82 %), que se usó sin otra purificación.

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 0,98 min; EM (IEVpos): m/z = 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 82A

N-(3,4-Diclorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-4-amina



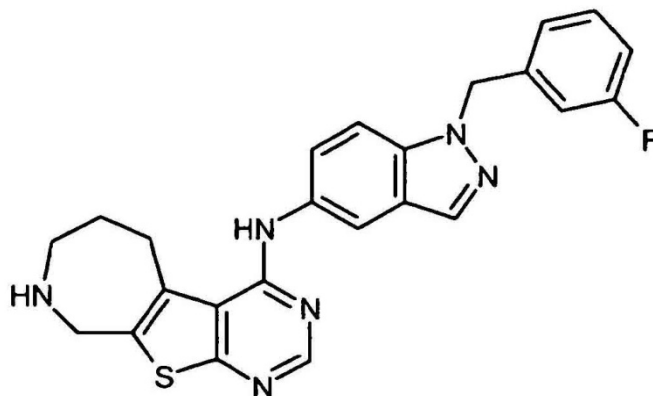
20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 12A a partir de 4-cloro-5,6,7,9-tetrahidro-8H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-8-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 80A (1,74 g, 5,11 mmol) y 3,4-dicloroanilina (870 mg, 5,37 mmol) dando 820 mg (44 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,76-1,84 (m, 2H), 2,56 (s ancho, 1H), 3,07 (dd, 2H), 3,22-3,26 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,42 min; EM (IEVpos): m/z = 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 83A

25 N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]-azepin-4-amina

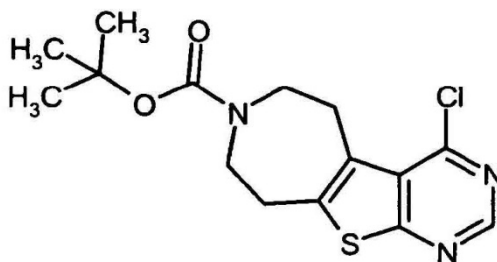


5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 12A a partir de 4-cloro-5,6,7,9-tetrahidro-8H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-8-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 80A (200 mg, 0,59 mmol) y 1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-amina del Ejemplo 8A (149 mg, 0,62 mmol) dando 213 mg (pureza del 77 %, rendimiento del 63 %), que se usó sin otra purificación.

CL/EM (procedimiento 4): $T_r = 1,41$ min; EM (IEVpos): $m/z = 445$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 84A

4-Cloro-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-d]azepin-7-carboxilato de terc-butilo



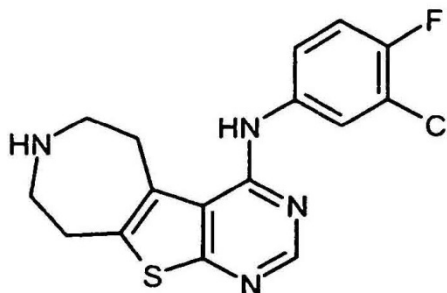
10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 80A a partir de 4-oxo-3,4,5,6,8,9-hexahidro-7H-pirimido[5',4':4,5]tieno-[2,3-d]azepin-7-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 79A (1,35 g, 4,20 mmol) dando 1,37 g (96 %).

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,39$ (s, 9H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,36-3,45 (m, 2H), 3,60-3,66 (m, 2H), 3,68-3,73 (m, 2H), 8,84 (s, 1H).

15 CL/EM (procedimiento 4): $T_r = 2,49$ min; EM (IEVpos): $m/z = 340$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 85A

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]tieno-[2,3-d]azepin-4-amina



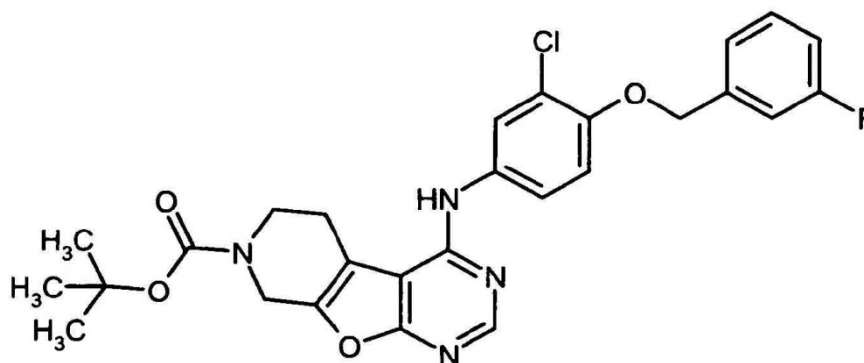
20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 12A a partir de 4-cloro-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-d]azepin-7-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 84A (680 mg, 2,00 mmol) y 3-cloro-4-fluoroanilina (306 mg, 2,10 mmol) dando 419 mg (60 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,73 (s ancho, 1H), 2,87-2,94 (m, 4H), 2,96-3,01 (m, 2H), 3,19-3,24 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,65 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,78 min; EM (IEVpos): m/z = 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 86A

- 5 4-({3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]furo-[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo

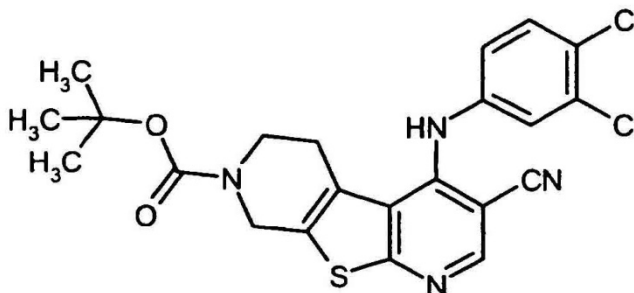


- 10 Se calentaron 3-ciano-2-[(1-metoximetiliden)amino]-4,7-dihidrofuro[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 47A (134 mg, 0,44 mmol) y 3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina del Ejemplo 4A (221 mg, 0,88 mmol) en metanol (3,0 ml) en un horno de microondas durante 1 h a 160 °C. El compuesto del título se aisló por medio de HPLC preparativa dando 18 mg (8 %).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 3,05 min; EM (IEVpos): m/z = 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 87A

3-Ciano-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-5,8-dihidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo



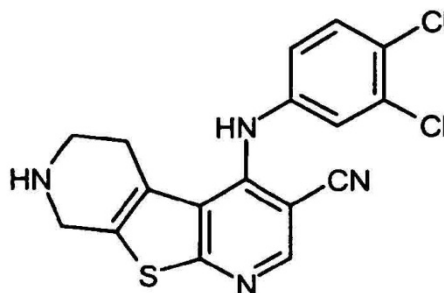
- 15 De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 54A, el compuesto del título se sintetizó a partir de 3,4-dicloroanilina (116 mg, 0,72 mmol) y 4-cloro-3-ciano-5,8-dihidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,72 mmol) del Ejemplo 53A dando 207 mg (61 %).

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,41 (s, 9H), 2,80-2,95 (m, 2H), 3,57 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,92 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,96 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,51 min; EM (IEVpos): m/z = 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 88A

4-[(3,4-Diclorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-carbonitrilo



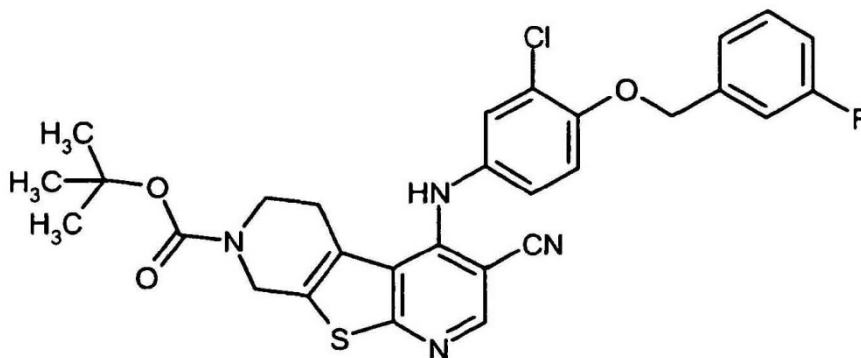
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 55 A, el compuesto del título se obtuvo por medio de desprotección de la amina protegida con Boc del Ejemplo 87A (200 mg, 0,42 mmol) dando 157 mg (99 %).

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,65 (s ancho, 1H), 2,76-2,81 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,88 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,88 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,10 min; EM (IEVpos): m/z = 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 89A

4-({3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)-3-ciano-5,8-dihidrotieno-[2,3-b:5,4-c']dipiridin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo



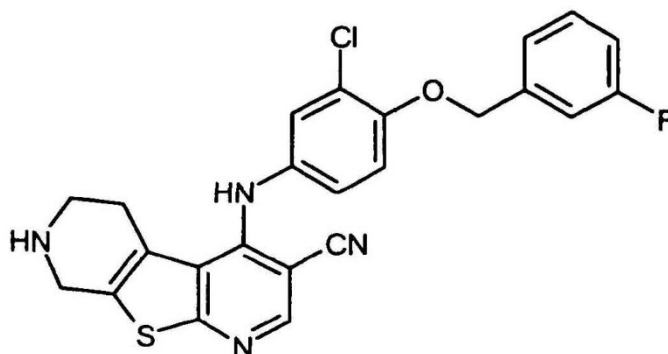
10 De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 54A, el compuesto del título se sintetizó a partir de 3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina del Ejemplo 4A (180 mg, 0,72 mmol) y 4-cloro-3-ciano-5,8-dihidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,72 mmol) del Ejemplo 53A dando 258 mg (64 %).

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,44 (s, 9H), 2,95-3,03 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,48 (dt, 1H), 8,50-8,53 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 2,64 min; EM (IEVpos): m/z = 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 90A

4-({3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-carbonitrilo



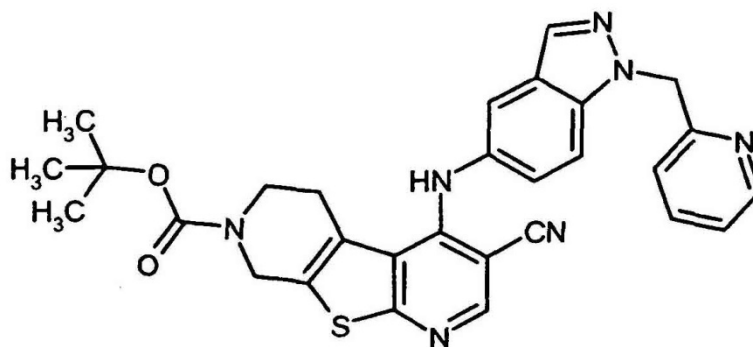
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 55A, el compuesto del título se obtuvo por desprotección de la amina protegida con Boc del Ejemplo 89A (250 mg, 0,44 mmol) dando 170 mg (83 %).

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,62 (s ancho, 1H), 2,84-2,89 (m, 2H), 2,90-2,95 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,42-7,48 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,70 min; EM (IEVpos): m/z = 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 91A

10 3-Ciano-4-[[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]-5,8-dihidrotieno-[2,3-b:5,4-c']dipiridin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo



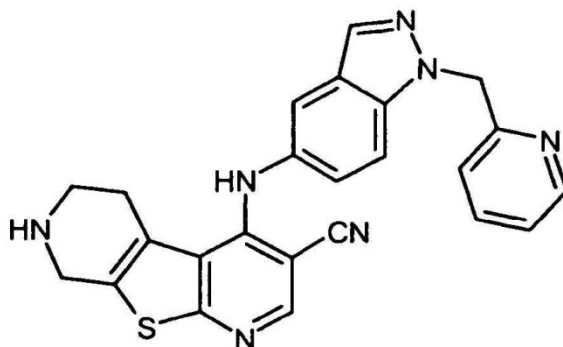
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 54A, el compuesto se sintetizó a partir de 4-cloro-3-ciano-5,8-dihidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 53A (220 mg, 0,63 mmol) y 1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-amina del Ejemplo 61A (141 mg, 0,63 mmol) dando 177 mg (52 %).

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,40 (s, 9H), 2,98 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 4,67 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 6,84-6,91 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,51-8,55 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 2,01 min; EM (IEVpos): m/z = 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 92A

4-[[1-Piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b:5,4-c']-dipiridin-3-carbonitrilo



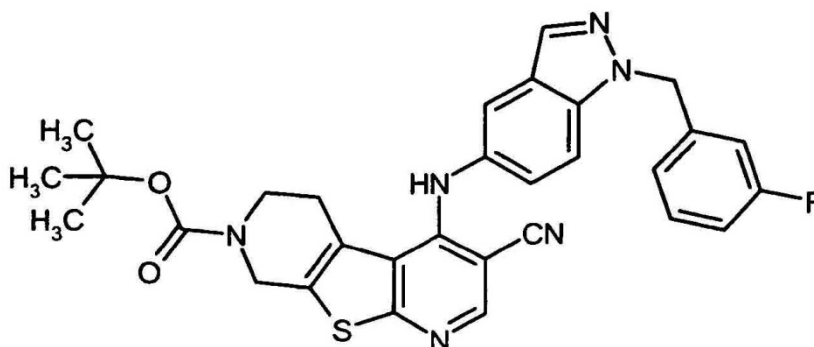
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 55 A, el compuesto del título se obtuvo por desprotección de la amina protegida con Boc del Ejemplo 91A (170 mg, 0,32 mmol) dando 135 mg (98 %).

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,56 (s ancho, 1H), 2,91 (s, 4H), 3,95 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,69 (dt, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,41-8,43 (m, 2H), 8,51-8,53 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,69 min; EM (IEVpos): m/z = 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 93A

3-Ciano-4-[[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]amino]-5,8-dihidrotieno[2,3-b:5,4-c']-dipiridin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo



10

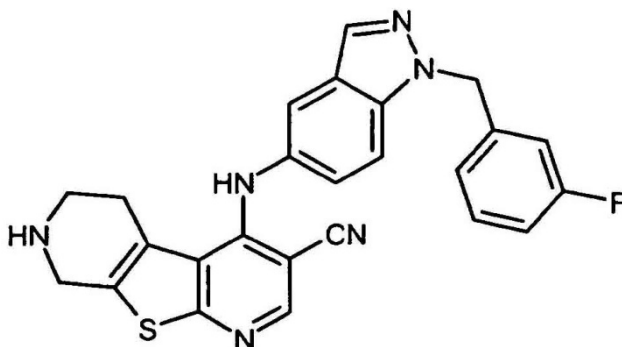
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 54A, el compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-amino del Ejemplo 8A (138 mg, 0,57 mmol) y 4-cloro-3-ciano-5,8-dihidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,57 mmol) del Ejemplo 53A dando 234 mg (74 %).

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,39 (s, 9H), 2,94-3,05 (m, 2H), 3,57 (t, 2H), 4,67 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,6-7,12 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,53 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 2,38 min; EM (IEVpos): m/z = 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 94A

4-[[1-(3-Fluorobencil)-1H-indazol-5-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b:5,4-c']-dipiridin-3-carbonitrilo



De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 55 A, el compuesto del título se obtuvo por desprotección de la amina protegida con Boc del Ejemplo 93A (230 mg, 0,42 mmol) dando 185 mg (98 %).

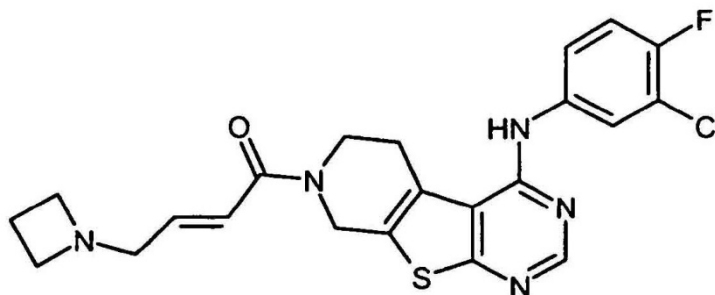
5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,54 (s ancho, 1H), 2,92 (s, 4H), 3,95 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,08 (dt, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,34 (dt, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,40-8,41 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,48 min; EM (IEVpos): m/z = 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1

10 7-[(2E)-4-Azetidin-1-ilbut-2-enil]-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



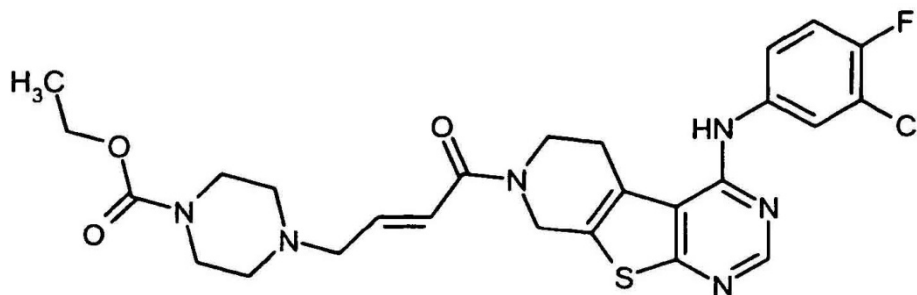
15 A una suspensión del Ejemplo 58A (176 mg, 0,40 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió azetidina (28 mg, 0,48 mmol) y DIPEA (52 mg, 0,40 mmol), y la mezcla se agitó a ta durante 15 h. A continuación, se diluyó con metil terc-butil éter, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó bajo vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC preparativa dando 80 mg (43 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,95-2,04 (m, 2H), 3,20-3,34 (m, 6H), 3,83-3,96 (m, 2H), 4,83-4,98 (m, 2H), 6,57-6,65 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,87-7,94 (m, 1H), 8,34 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,70 min; EM (IEVpos): m/z = 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2

20 4-[(2E)-4-{4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]-pirimidin-7(6H)-il}-4-oxobut-2-en-1-il]piperazin-1-carboxilato de etilo



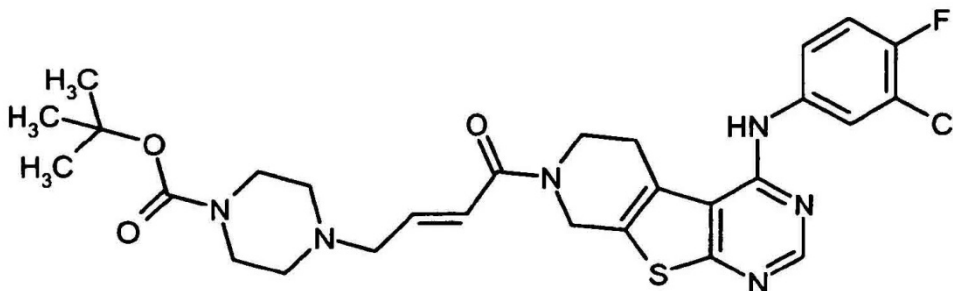
A una suspensión del Ejemplo 58A (100 mg, 0,23 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió piperazin-1-carboxilato de etilo (72 mg, 0,46 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación, se purificó directamente por medio de HPLC preparativa. El producto cristalizó a partir de diclorometano dando 67 mg (52 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,17 (t, 3H), 2,31-2,39 (m, 4H), 3,12-3,19 (m, 2H), 3,21-3,32 (m, 2H), 3,34-3,40 (m, 4H), 3,84-3,96 (m, 2H), 4,03 (q, 2H), 4,83-4,99 (m, 2H), 6,64-6,82 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,59-7,68 (m, 1H), 7,87-7,94 (m, 1H), 8,32-8,36 (m, 1H), 8,46 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,77 min; EM (IEVpos): m/z = 559 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3

4-[(2E)-4-{4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il}-4-oxobut-2-en-1-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



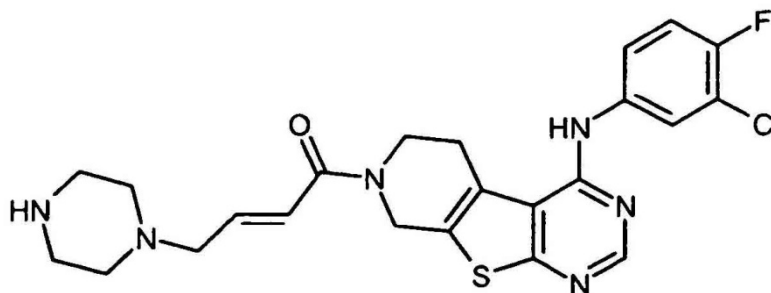
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 2, se preparó el compuesto del título a partir del Ejemplo 58A (200 mg, 0,46 mmol) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 0,92 mmol) dando 182 mg (68 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,39 (s, 9H), 2,30-2,37 (m, 4H), 3,12-3,18 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 6H), 3,85-3,96 (m, 2H), 4,84-4,98 (m, 2H), 6,65-6,81 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 6,59-7,68 (m, 1H), 7,87-7,95 (m, 1H), 8,31-8,38 (m, 1H), 8,46 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,16 min; EM (IEVpos): m/z = 587 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-piperazin-1-ilbut-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



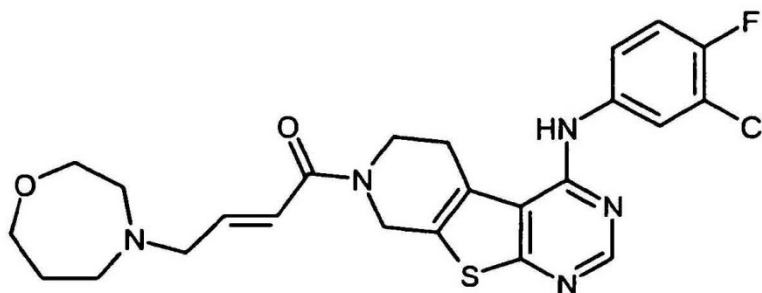
A una solución de 4-[(2E)-4-{4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido-[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il}-4-oxobut-2-en-1-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 3 (150 mg, 0,255 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió TFA (1,0 ml, 13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se eliminó bajo vacío. Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El residuo se hizo cristalizar a partir de diclorometano/éter dietílico dando 108 mg (87 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,28-2,36 (m, 4H), 2,50 (s ancho, 1H), 2,69-2,72 (m, 4H), 3,07-3,12 (m, 2H), 3,84-3,95 (m, 2H), 4,82-4,98 (m, 2H), 6,66-6,79 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,87-7,94 (m, 1H), 8,30-8,36 (m, 1H), 8,46 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 3): T_r = 1,57 min; EM (IEVpos): m/z = 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 5

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(1,4-oxazepan-4-il)but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



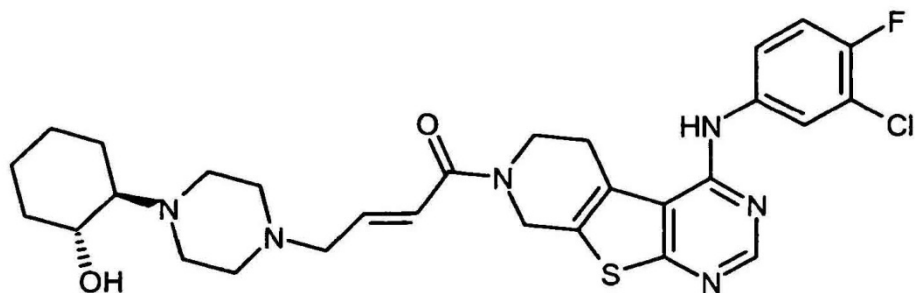
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título a partir del Ejemplo 58A (100 mg, 0,23 mmol) y clorhidrato de 1,4-oxazepan (63 mg, 0,46 mmol) dando 76 mg (66 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,76-1,85 (m, 2H), 2,58-2,68 (m, 4H), 3,20-3,30 (m, 4H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,85-3,96 (m, 2H), 4,84-4,99 (m, 2H), 6,68-6,81 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,87-7,95 (m, 1H), 8,32-8,37 (m, 1H), 8,46 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,15 min; EM (IEVpos): m/z = 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 6

trans-2-{4-[(2E)-4-{4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]-pirimidin-7(6H)-il}-4-oxobut-2-en-1-il]piperazin-1-il}ciclohexanol



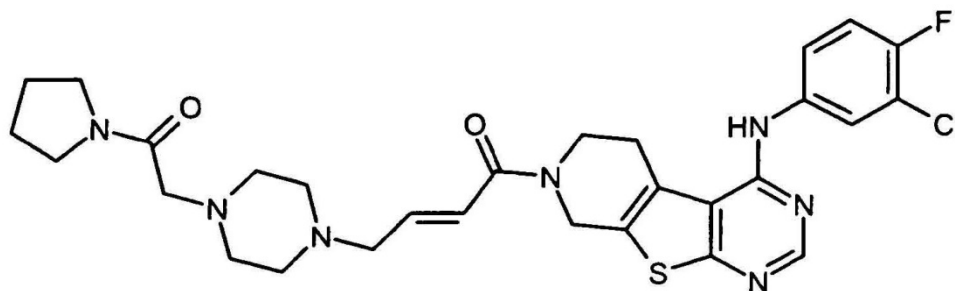
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 2, se preparó el compuesto del título a partir del Ejemplo 58A (100 mg, 0,23 mmol) y trans-piperazin-1-ilciclohexanol (84 mg, 0,46 mmol) dando 74 mg (55 %).

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,08-1,16 (m, 4H), 1,55-1,75 (m, 4H), 1,86-1,92 (m, 1H), 2,10-2,16 (m, 1H), 2,30-2,48 (m, 5H), 2,61-2,70 (m, 3H), 3,08-3,15 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,84-3,96 (m, 3H), 4,84-4,98 (m, 2H), 6,64-6,80 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,87-7,94 (m, 1H), 8,31-8,37 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,73 min; EM (IEVpos): m/z = 585 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7

10 N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-((2E)-4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)-piperazin-1-il]but-2-enoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



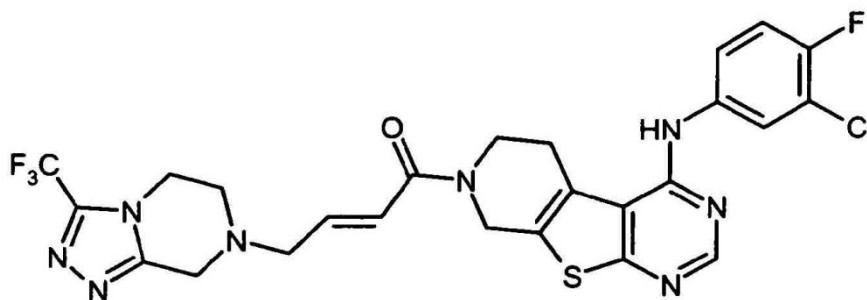
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 2, se preparó el compuesto del título a partir del Ejemplo 58 A (100 mg, 0,23 mmol) y 1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)-piperazina (90 mg, 0,46 mmol) dando 97 mg (71 %).

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,81-0,88 (m, 2H), 1,74 (quint., 2H), 1,84 (quint., 2H), 2,33-2,50 (m, 4H), 3,04-3,15 (m, 4H), 3,20-3,32 (m, 4H), 3,45 (t, 2H), 3,84-3,96 (m, 2H), 4,84-4,98 (m, 2H), 6,64-6,80 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,87-7,95 (m, 1H), 8,31-8,3 (m, 1H), 8,46 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,91 min; EM (IEVpos): m/z = 598 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8

20 N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-((2E)-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]but-2-enoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



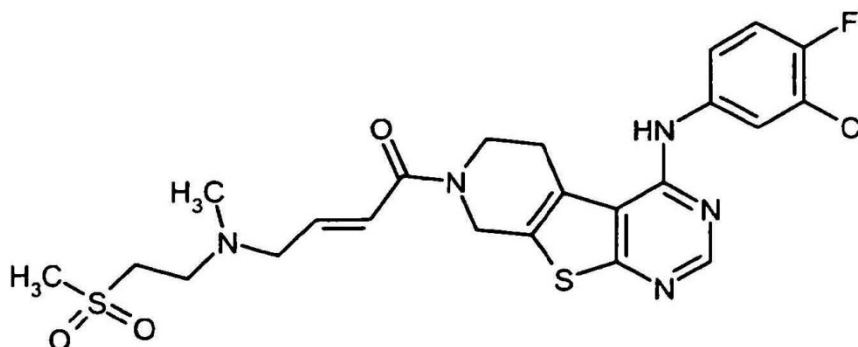
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 2, se preparó el compuesto del título a partir del Ejemplo 58 A (100 mg, 0,23 mmol) y clorhidrato de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (105 mg, 0,46 mmol) dando 82 mg (60 %).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,93-3,00 (m, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,86-3,99 (m, 4H), 4,16-4,22 (m, 2H), 4,86-5,01 (m, 2H), 6,69-6,92 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,88-7,94 (m, 1H), 8,35 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,16 min; EM (IEVpos): m/z = 593 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9

- 10 N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-{metil[2-(metilsulfonil)etil]amino}but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4',3':4,5]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



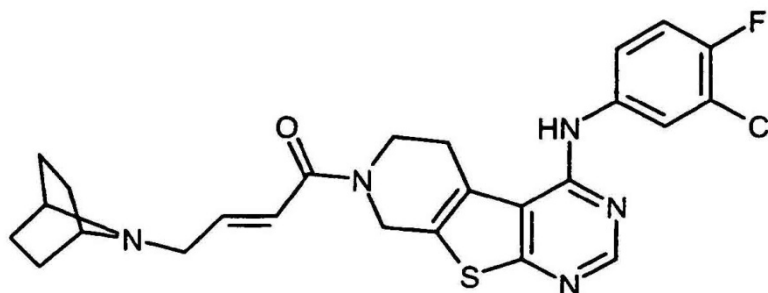
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 17, el compuesto del título se sintetizó a partir del Ejemplo 58A (80 mg, 0,18 mmol) y N-metil-2-(metilsulfonil)etanamina (92 mg, 0,37 mmol) dando 59 mg (58 %).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,19-2,25 (m, 3H), 2,72-2,80 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,18-3,33 (m, 6H), 3,85-3,99 (m, 2H), 4,85-5,00 (m, 2H), 6,64-6,85 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,59-7,68 (m, 1H), 7,87-7,95 (m, 1H), 8,34 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,59 min; EM (IEVpos): m/z = 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10

- 20 7-[(2E)-4-(7-Azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)but-2-enil]-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



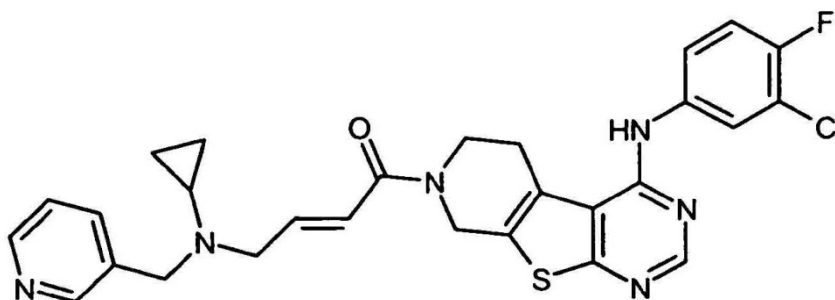
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título a partir del Ejemplo 58A (80 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano (49 mg, 0,37 mmol) dando 25 mg (27 %).

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,20-1,29 (m, 4H), 1,61-1,70 (m, 4H), 3,07-3,30 (m, 6H), 3,84-3,96 (m, 2H), 4,84-4,98 (m, 2H), 6,68-6,77 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,59-7,67 (m, 1H), 7,87-7,95 (m, 1H), 8,32-8,37 (m, 1H), 8,46 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,95 min; EM (IEVpos): m/z = 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11

10 N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-((2E)-4-[ciclopropil(piridin-3-ilmetil)amino]but-2-enoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



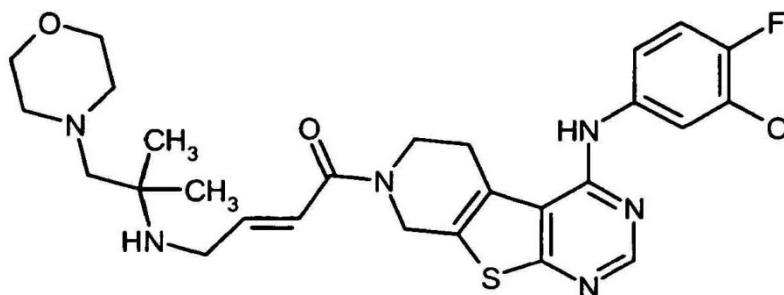
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 2, se preparó el compuesto del título a partir del Ejemplo 58A (100 mg, 0,23 mmol) y N-(piridin-3-ilmetil)ciclopropanamina (68 mg, 0,46 mmol) dando 22 mg (18 %).

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,27-0,32 (m, 2H), 0,41-0,47 (m, 2H), 1,84-1,91 (m, 1H), 3,21-3,30 (m, 4H), 3,72-3,76 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 2H), 4,84-4,96 (m, 2H), 6,64-6,83 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,60-7,71 (m, 2H), 7,87-7,94 (m, 1H), 8,32-8,37 (m, 1H), 8,44-8,50 (m, 3H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,39 min; EM (IEVpos): m/z = 549 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12

20 N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-((2E)-4-[(1,1-dimetil-2-morfolin-4-ilet)amino]but-2-enoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



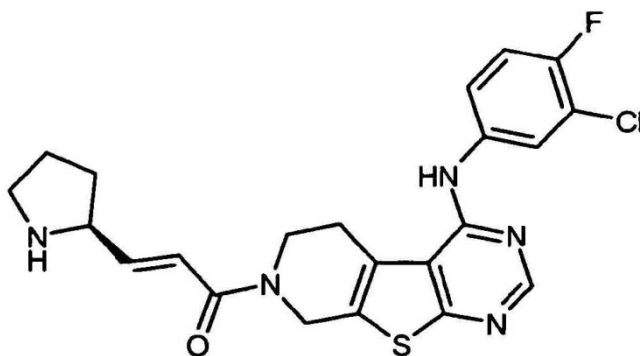
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 2, se preparó el compuesto del título a partir del Ejemplo 58A (100 mg, 0,23 mmol) y 2-metil-1-morfolin-4-ilpropan-2-amina (72 mg, 0,46 mmol) dando 14 mg (11 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,00 (s, 6H), 1,65 (s ancho, 1H), 2,20 (s, 2H), 3,20-3,35 (m, 6H), 3,54-3,58 (m, 4H), 3,84-3,95 (m, 2H), 4,83-4,97 (m, 2H), 6,60-6,83 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,88-7,94 (m, 1H), 8,32-8,37 (m, 1H), 8,46 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 3): T_r = 1,67 min; EM (IEVpos): m/z = 559 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-((2E)-3-[(2S)-pirrolidin-2-il]prop-2-enoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



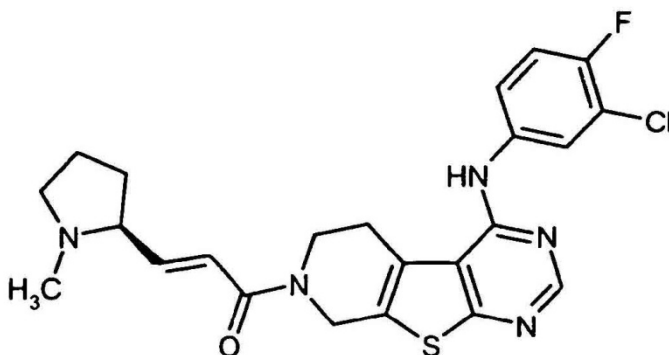
Se disolvió (2S)-2-[(1E)-3-{4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 14A (397 mg, 0,712 mmol) en 2-propanol (4 ml) y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno gaseoso 4 M en dioxano (0,36 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a 70 °C. A continuación, se eliminó el disolvente bajo vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa dando 139 mg (42 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,34-1,45 (m, 1H), 1,61-1,74 (m, 2H), 1,85-1,96 (m, 1H), 2,76-2,84 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 1H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,83-3,95 (m, 2H), 4,83-4,97 (m, 2H), 6,59-6,75 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,88-7,94 (m, 1H), 8,31-8,38 (m, 1H), 8,46 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,90 min; EM (IEVpos): m/z = 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 14

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-((2E)-3-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]prop-2-enoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



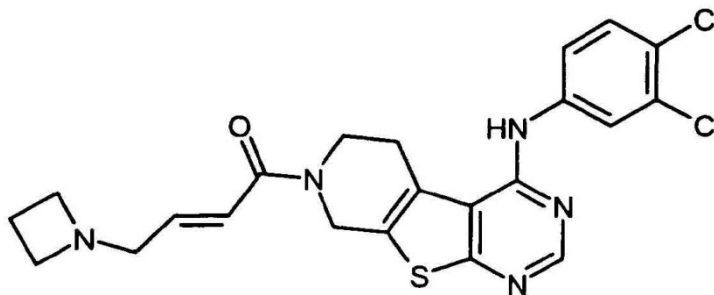
A una solución de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-((2E)-3-[(2S)-pirrolidin-2-il]prop-2-enoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 13 (60 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió carbonato de potasio (27 mg, 0,20 mmol) y yodometano (20 mg, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 10:1) dando 8 mg (13 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,50-1,61 (m, 1H), 1,66-1,80 (m, 2H), 1,90-2,03 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 4H), 2,73-2,82 (m, 1H), 2,97-3,05 (m, 1H), 3,84-3,97 (m, 2H), 4,85-5,00 (m, 2H), 6,52-6,60 (m, 1H), 6,65-6,76 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,88-7,94 (m, 1H), 8,32-8,37 (m, 1H), 8,46 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,93 min; EM (IEVpos): m/z = 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 15

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



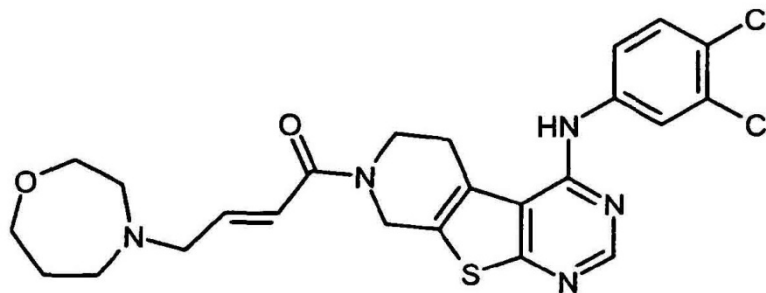
10 A una suspensión del Ejemplo 59A (100 mg, 0,20 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió azetidina (23 mg, 0,40 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h. A continuación, se diluyó con metil terc-butil éter, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó bajo vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC preparativa dando 12,4 mg (13 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,95-2,05 (m, 2H), 3,11-3,19 (m, 6H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,82-3,95 (m, 2H), 4,82-4,99 (m, 2H), 6,56-6,70 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,99-8,05 (m, 1H), 8,40-8,47 (m, 1H), 8,51 (s, 1H).

15 CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,63 min; EM (IEVpos): m/z = 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 16

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



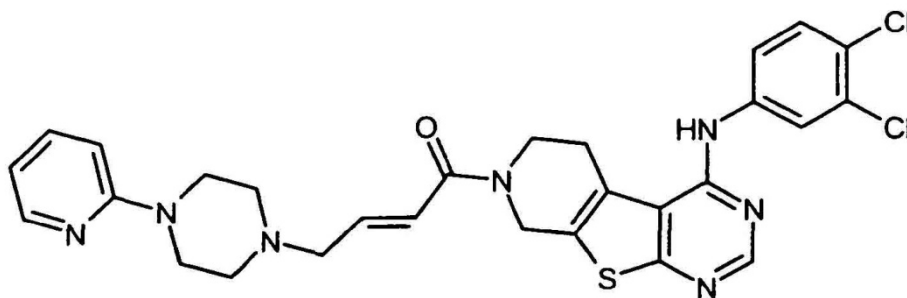
20 A una solución del Ejemplo 59A (100 mg, 0,201 mmol) en DMF (2 ml) y DIPEA (0,10 ml, 0,60 mmol) se le añadió clorhidrato de 1,4-oxazepan (55 mg, 0,40 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se calentó durante 1 hora a 50 °C. La mezcla de reacción se separó directamente por medio de HPLC preparativa. Se cristalizó el producto tras triturar con diclorometano. Se eliminó el disolvente bajo vacío dando 83 mg (80 %) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,76-1,85 (m, 2H), 2,58-2,67 (m, 4H), 3,20-3,32 (m, 4H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,84-3,96 (m, 2H), 4,87 (s ancho, 1H), 4,97 (s ancho, 1H), 6,68-6,81 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,98-8,05 (m, 1H), 8,40-8,47 (m, 1H), 8,51 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,67 min; EM (IEVpos): m/z = 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 17

30 N-(3,4-Diclorofenil)-7-[(2E)-4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



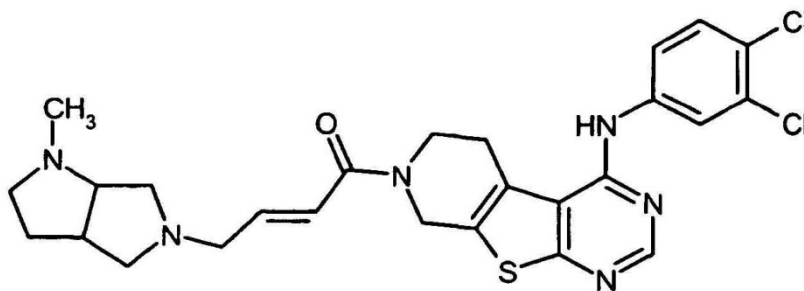
A una suspensión del Ejemplo 59A (80 mg, 0,16 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 1-piridin-2-il-piperazina (52 mg, 0,32 mmol), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se calentó a 50 °C durante 4 h. Tras la purificación por medio de HPLC preparativa, se cristalizó el producto tras triturar con diclorometano dando 74 mg (79 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,15-3,23 (m, 2H), 3,45-3,52 (m, 4H), 3,85-3,98 (m, 2H), 4,85-5,01 (m, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,71-6,85 (m, 3H), 7,52 (ddd, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,66-7,74 (m, 1H), 7,99-8,05 (m, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,42-8,48 (m, 1H), 8,51 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,36 min; EM (IEVpos): m/z = 580 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 18

N-(3,4-Diclorofenil)-7-[(2E)-4-(1-metilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

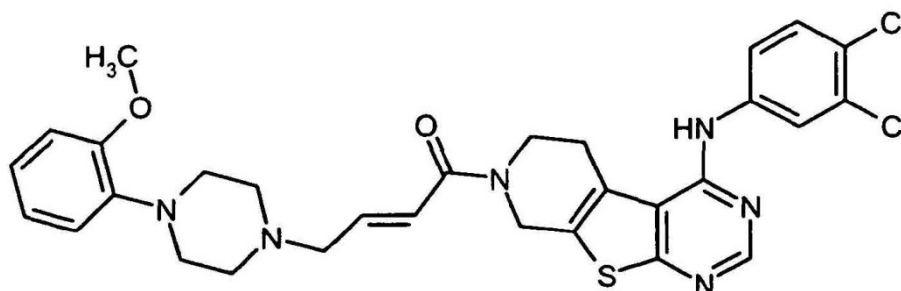


A una suspensión del Ejemplo 59A (80 mg, 0,16 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 1-metiloctahidropirrol[3,4-b]pirrol (41 mg, 0,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Tras la purificación por medio de HPLC preparativa, el compuesto del título se cristalizó a partir de diclorometano/éter de petróleo dando 12 mg (14 %).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,66 min; EM (IEVpos): m/z = 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 19

N-(3,4-Diclorofenil)-7-[(2E)-4-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



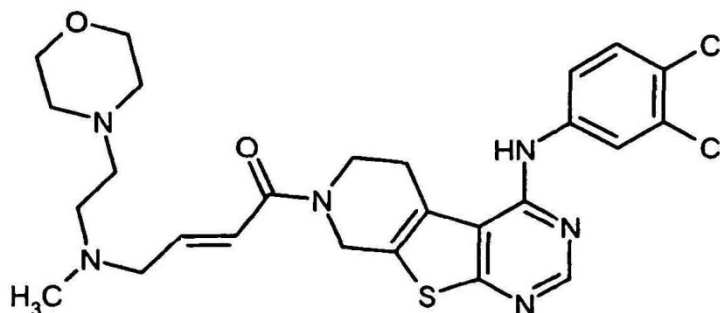
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 17, el compuesto del título se sintetizó a partir del Ejemplo 59A (80 mg, 0,16 mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (62 mg, 0,32 mmol) dando 71 mg (73 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,98 (s ancho, 4H), 3,17-3,29 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,85-3,98 (m, 2H), 4,85-5,02 (m, 2H), 6,70-6,81 (m, 2H), 6,83-6,97 (m, 4H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,98-8,06 (m, 1H), 8,41-8,48 (m, 1H), 8,51 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,53 min; EM (IEVpos): m/z = 609 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 20

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



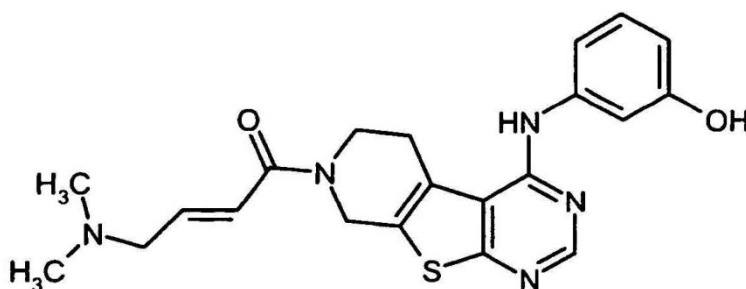
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 17, el compuesto del título se sintetizó a partir del Ejemplo 59A (80 mg, 0,16 mmol) y N-metil-2-morfolin-4-iletanamina (46 mg, 0,32 mmol) dando 62 mg (69 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,16-2,22 (s, 3H), 2,34-2,50 (m, 8H), 3,15-3,22 (m, 2H), 3,49-3,61 (m, 4H), 3,84-3,97 (m, 2H), 4,85-5,00 (m, 2H), 6,67-6,81 (m, 2H), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,66-7,74 (m, 1H), 7,98-8,05 (m, 1H), 8,40-8,48 (m, 1H), 8,51 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,27 min; EM (IEVpos): m/z = 561 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 21

3-((7-((2E)-4-(Dimetilamino)but-2-enoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)fenol



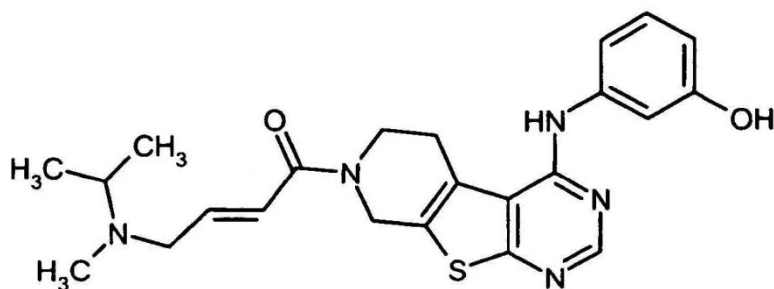
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89, el compuesto del título se preparó a partir de 3-(5,6,7,8-tetrahidropirido-[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol del Ejemplo 16A (52 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (41 mg, 0,25 mmol) dando 7 mg (9 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,17 (s, 6H), 3,02-3,10 (m, 2H), 3,19-3,30 (m, 2H), 3,83-3,96 (m, 2H), 4,82-4,99 (m, 2H), 6,48-6,52 (m, 1H), 6,65-6,79 (m, 2H), 7,00-7,07 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 8,13 (s ancho, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,64 min; EM (IEVpos): m/z = 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22

3-((7-((2E)-4-[Metil(1-metiletil)amino]but-2-enoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)fenol



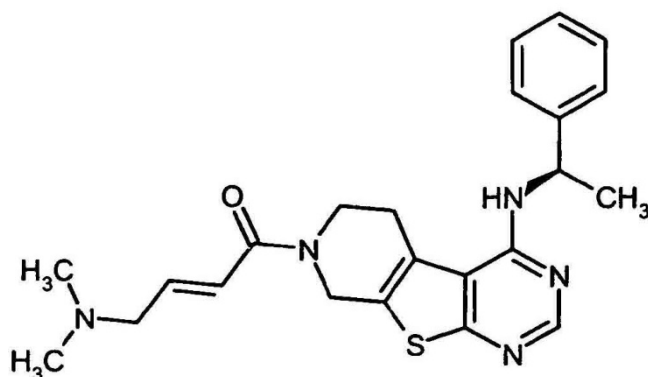
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89, el compuesto del título se preparó a partir de 3-(5,6,7,8-tetrahidropirido-[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol del Ejemplo 16A (100 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-enoico del Ejemplo 2A (68 mg, 0,35 mmol) dando 35 mg (31 %).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,96 (d, 6H), 2,08-2,13 (m, 3H), 2,73-2,84 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,83-3,95 (m, 2H), 4,82-4,98 (m, 2H), 6,48-6,52 (m, 1H), 6,65-6,80 (m, 2H), 7,00-7,07 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 8,13 (s ancho, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,69 min; EM (IEVpos): m/z = 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 23

- 10 7-[(2E)-4-(Dimetilamino)but-2-enoil]-N-[(1R)-1-feniletil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amina



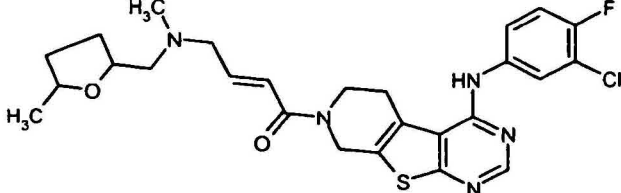
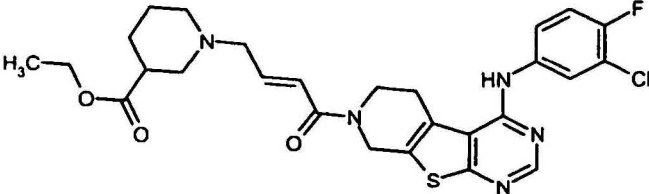
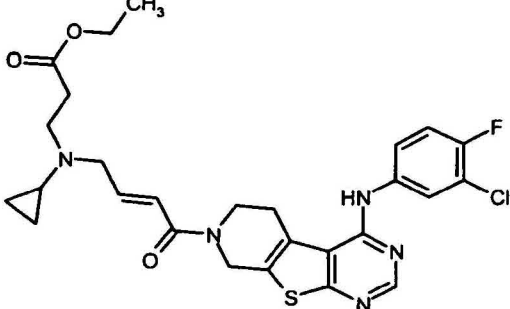
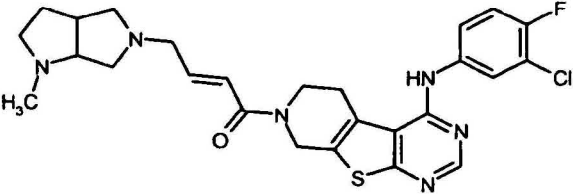
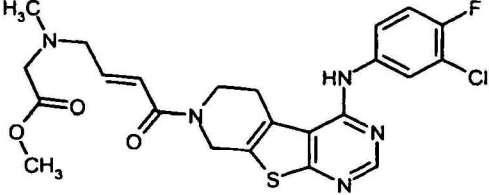
- 15 De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89, el compuesto del título se preparó a partir de N-[(1R)-1-feniletil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 18A (100 mg, 0,32 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (75 mg, 0,45 mmol) dando 23 mg (17 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,55 (d, 3H), 2,13-2,18 (m, 6H), 3,02-3,09 (m, 2H), 3,15-3,27 (m, 2H), 3,83-3,98 (m, 2H), 4,74-4,93 (m, 2H), 5,44 (quint, 1H), 6,46-6,54 (m, 1H), 6,65-6,79 (m, 2H), 7,15-7,26 (m, 1H), 7,31 (t, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 8,24 (s, 1H).

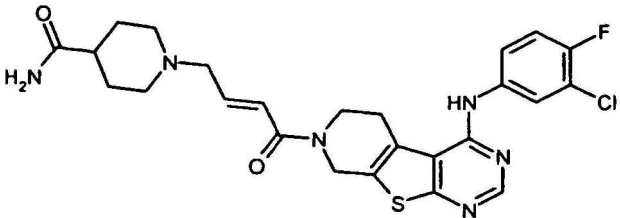
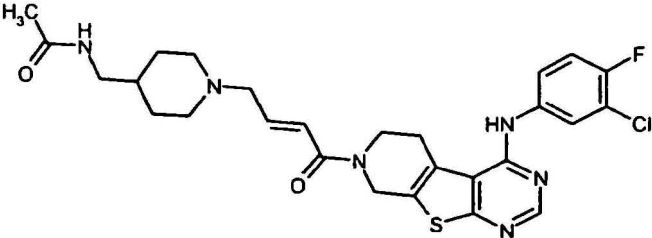
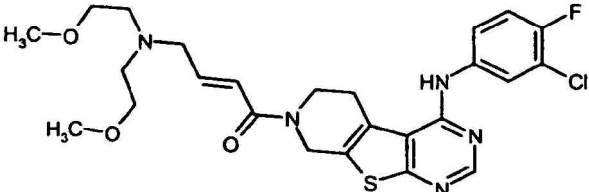
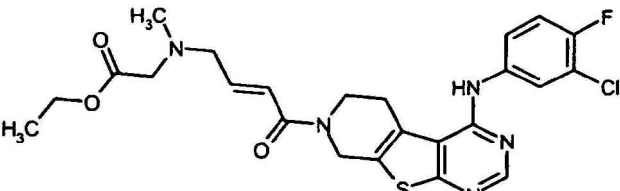
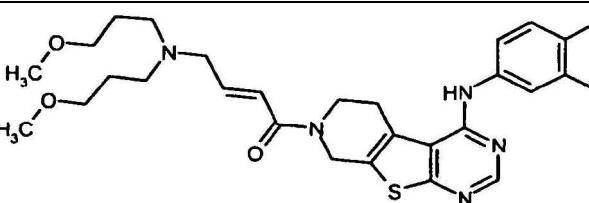
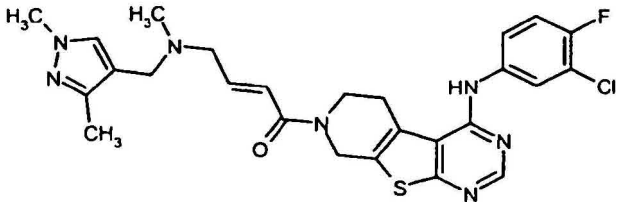
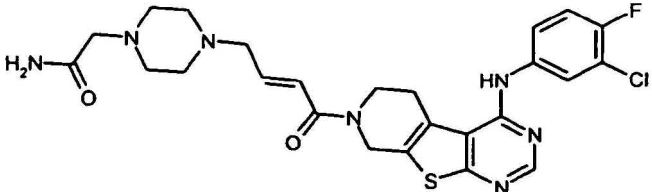
CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,85 min; EM (IEVpos): m/z = 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 Los siguientes ejemplos de la Tabla 1 se prepararon de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 2 a partir del Ejemplo 58A y la amina correspondiente:

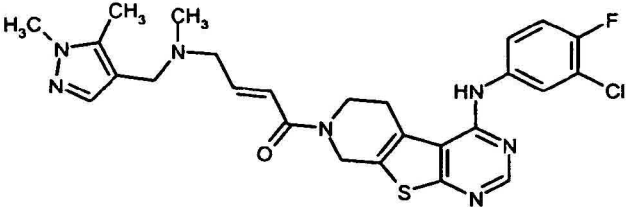
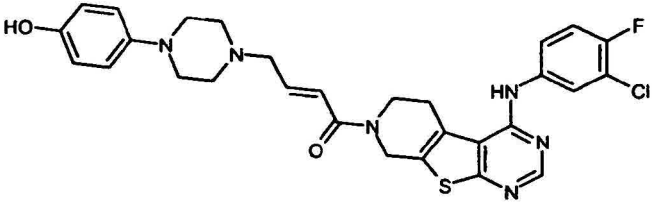
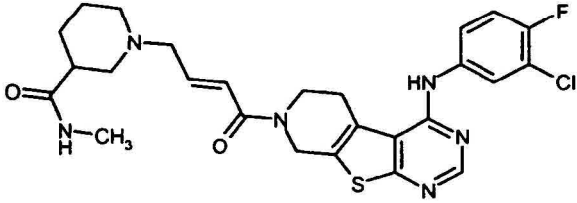
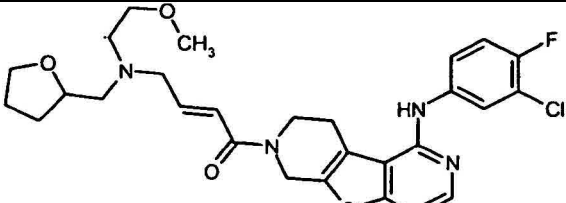
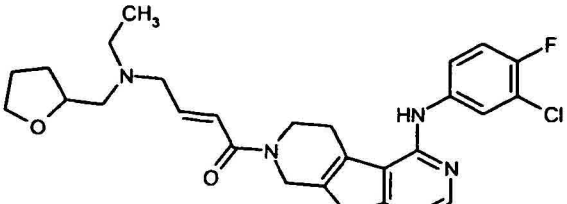
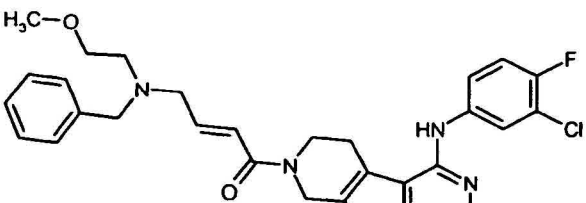
Tabla 1

Ejemplo	Estructura	CL/EM (procedimiento7) T _r [min]	CL/EM m/z [M+H] ⁺
24		1,81	530
25		1,81	558
26		1,84	558
27		1,69	527
28		1,75	504

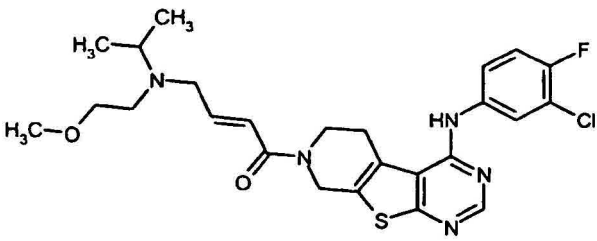
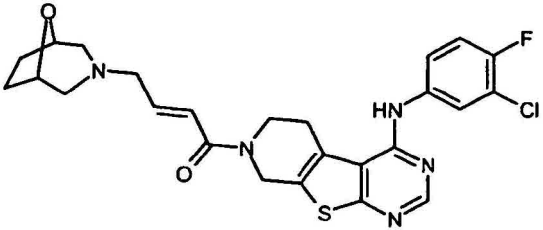
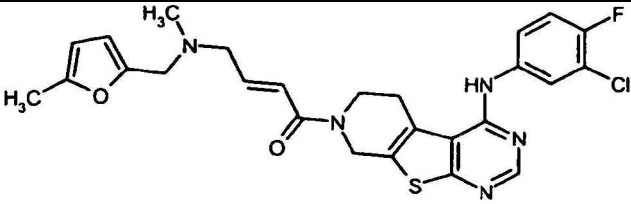
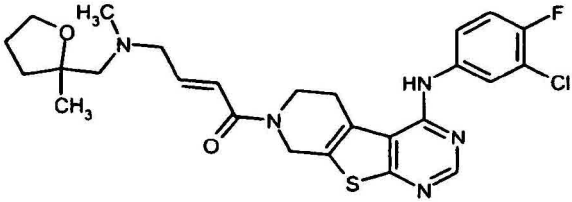
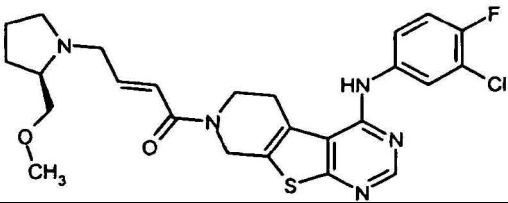
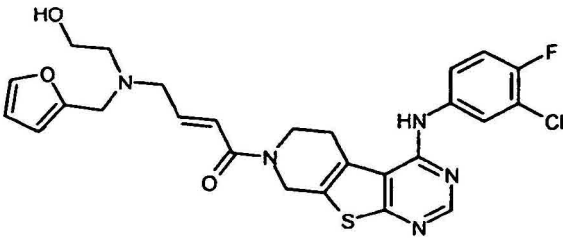
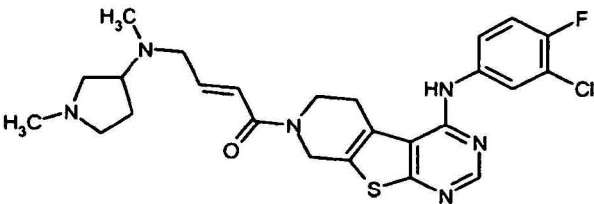
(continuación)

Ejemplo	Estructura	CL/EM (procedimiento7) T _r [min]	CL/EM m/z [M+H] ⁺
29		1,70	529
30		1,72	557
31		1,78	534
32		1,78	518
33		1,81	562
34		1,75	540
35		1,70	544

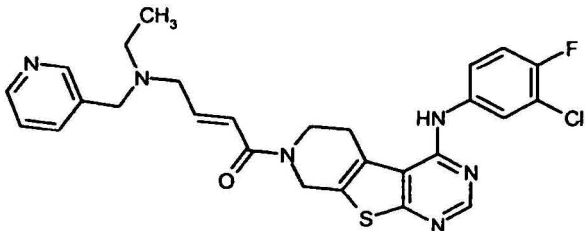
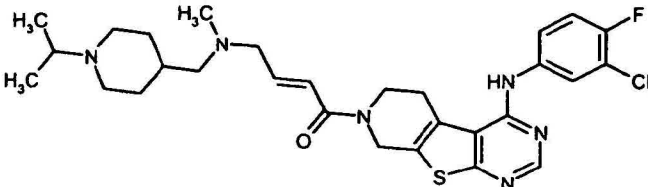
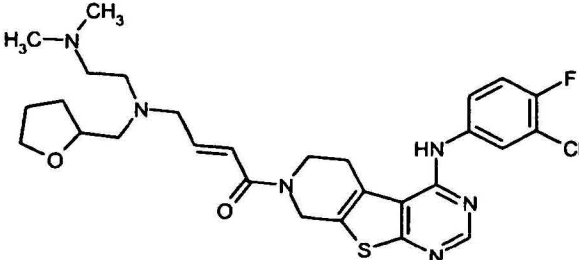
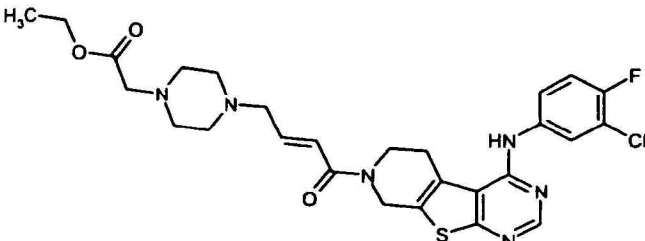
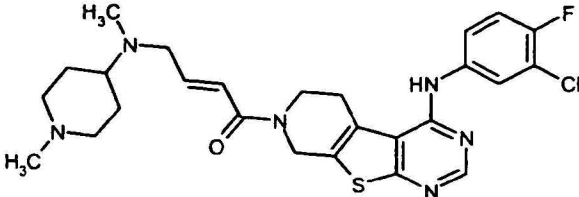
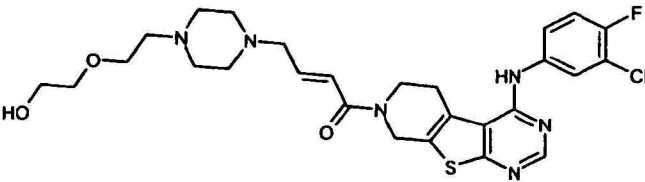
(continuación)

Ejemplo	Estructura	CL/EM (procedimiento7) T _r [min]	CL/EM m/z [M+H] ⁺
36		1,76	540
37		1,75	579
38		1,73	543
39		1,81	560
40		1,79	530
41		1,86	566

(continuación)

Ejemplo	Estructura	CL/EM (procedimiento7) T _r [min]	CL/EM m/z [M+H] ⁺
42		1,78	518
43		1,74	514
44		1,82	526
45		1,79	530
46		1,78	516
47		1,76	542
48		1,74	515

(continuación)

Ejemplo	Estructura	CL/EM (procedimiento7) T _r [min]	CL/EM m/z [M+H] ⁺
49		1,74	537
50		1,57	571
51		1,77	573
52		1,82	573
53		1,54	529
54		1,73	575

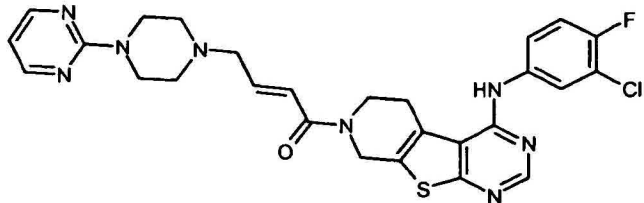
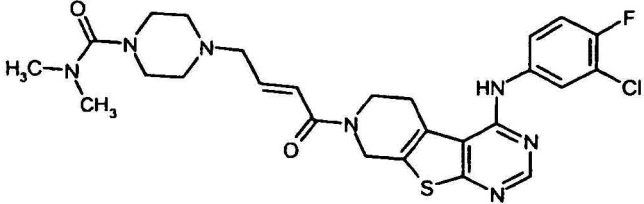
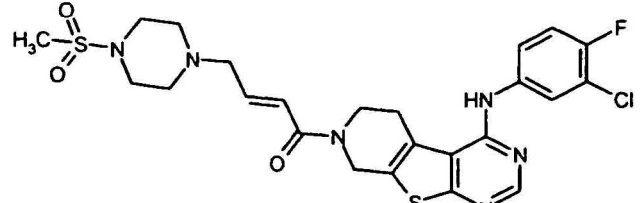
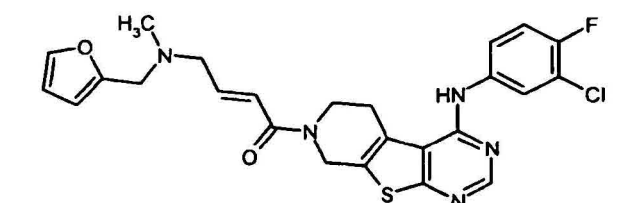
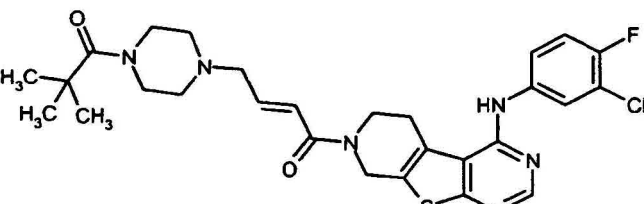
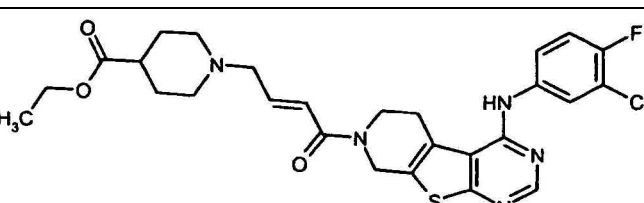
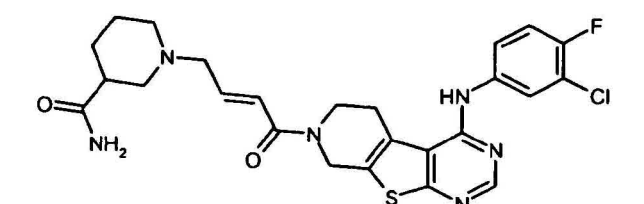
(continuación)

Ejemplo	Estructura	CL/EM (procedimiento7) T _r [min]	CL/EM m/z [M+H] ⁺
55		1,77	544
56		1,83	558
57		1,82	543
58		1,75	499
59		1,85	529
60		1,73	490
61		1,83	544

(continuación)

Ejemplo	Estructura	CL/EM (procedimiento7) T _r [min]	CL/EM m/z [M+H] ⁺
62		1,85	558
63		1,86	558
64		1,75	526
65		1,75	526
66		1,73	571
67		1,82	572
68		1,81	573

(continuación)

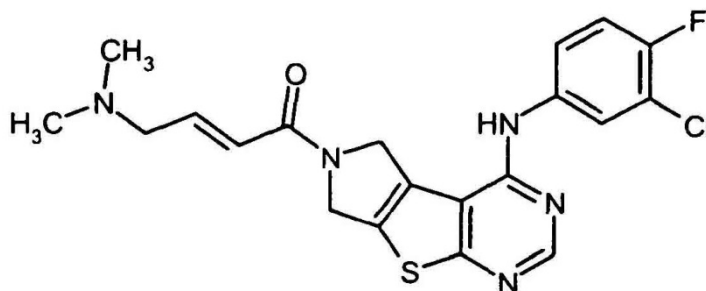
Ejemplo	Estructura	CL/EM (procedimiento7) T _r [min]	CL/EM m/z [M+H] ⁺
69		1,77	565
70		1,75	558
71		1,76	565
72		1,78	512
73		1,79	571
74		1,80	558
75		1,71	529

(continuación)

Ejemplo	Estructura	CL/EM (procedimiento7) T _r [min]	CL/EM m/z [M+H] ⁺
76		1,56	558
77		1,58	572
78		1,77	555
79		1,73	543
80		1,72	529

Ejemplo 81

5 N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enil]-6,7-dihidro-5H-pirroló-[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



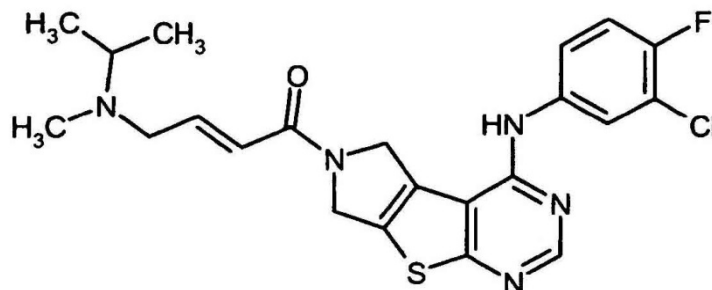
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89, se preparó el compuesto del título a partir de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 23A (60 mg, 0,19 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (43 mg, 0,26 mmol) dando 17 mg (21 %).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,19 (s, 6H), 3,07-3,12 (m, 2H), 4,82 (t, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,26 (t, 1H), 6,42-6,57 (m, 1H), 6,72-6,85 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,60-7,69 (m, 1H), 7,87-7,92 (m, 1H), 8,46-8,48 (m, 1H), 8,50-8,77 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,88 min; EM (IEVpos): m/z = 432 [M+H]⁺.

Ejemplo 82

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-[(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



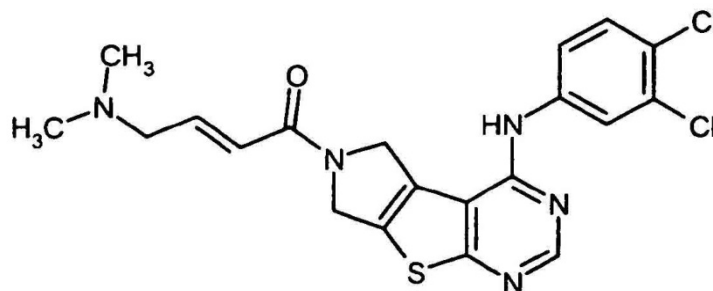
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89, se preparó el compuesto del título a partir de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 23A (60 mg, 0,19 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-enoico del Ejemplo 2A (51 mg, 0,26 mmol) dando 30 mg (35 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,98 (d, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,75-2,86 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 2H), 4,82 (s ancho, 1H), 5,06 (s ancho, 2H), 5,25 (s ancho, 1H), 6,42-6,57 (m, 1H), 6,71-6,84 (m, 1H), 7,39-7,51 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,87-7,94 (m, 1H), 8,43-8,54 (m, 1H), 8,69-8,75 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,92 min; EM (IEVpos): m/z = 460 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

N-(3,4-Diclorofenil)-6-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



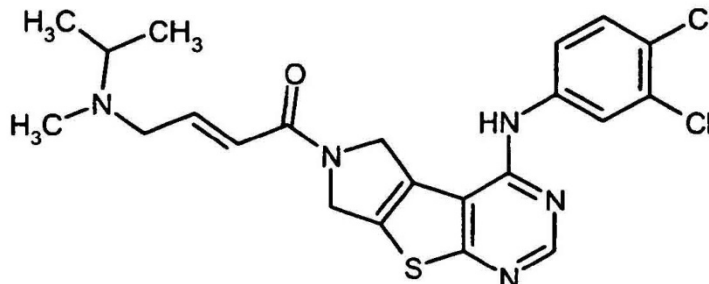
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89, se preparó el compuesto del título a partir de N-(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 25A (65 mg, 0,19 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (45 mg, 0,27 mmol) dando 24 mg (26 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,19 (s, 6H), 3,07-3,14 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,28 (s, 1H), 6,42-6,58 (m, 1H), 6,73-6,85 (m, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,68-7,76 (m, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 8,51 + 8,52 (s, Σ1H), 8,57 + 8,76 (s ancho, Σ1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,21 min; EM (IEVpos): m/z = 448 [M+H]⁺.

Ejemplo 84

N-(3,4-Diclorofenil)-6-[(2E)-4-[isopropil(metil)amino]but-2-enoil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



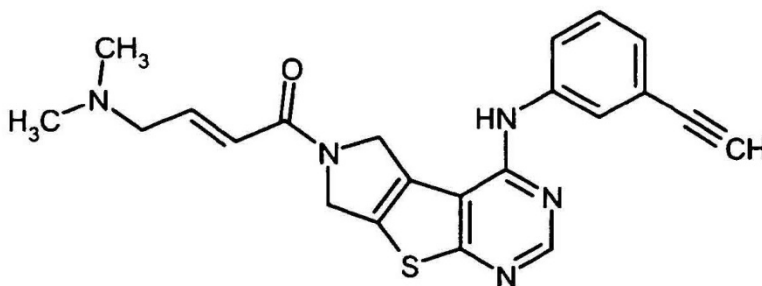
- 5 De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89, se preparó el compuesto del título a partir de N-(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 25A (65 mg, 0,19 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-enoico del Ejemplo 2A (52 mg, 0,27 mmol) dando 34 mg (37 %).

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,96-1,00 (m, 6H), 2,13 + 2,14 (s, Σ 3H), 2,77-2,85 (m, 1H), 3,17-3,23 (m, 2H), 4,82 (t, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,27 (t, 1H), 6,43-6,57 (m, 1H), 6,72-6,83 (m, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,68-7,77 (m, 1H), 8,01-8,04 (m, 1H), 8,52 + 8,53 (s, Σ 1H), 8,57 + 8,77 (s ancho, Σ 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,26 min; EM (IEVpos): m/z = 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 85

6-[(2E)-4-(Dimetilamino)but-2-enoil]-N-(3-etinilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



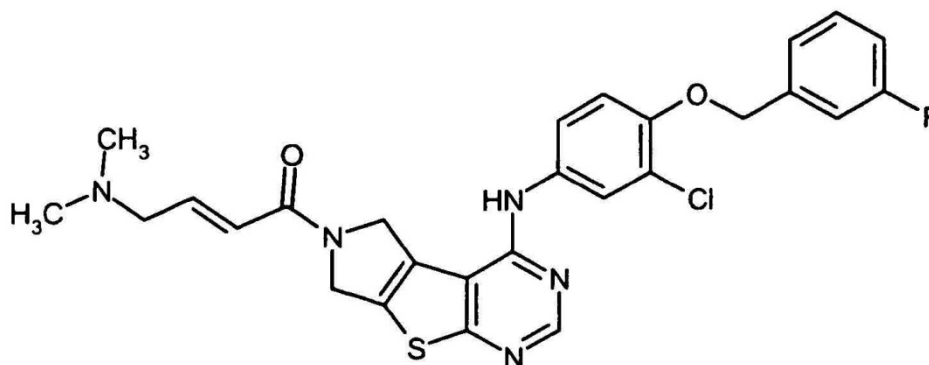
- 15 De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89, se preparó el compuesto del título a partir de N-(3-etinilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 27A (40 mg, 0,12 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (27 mg, 0,17 mmol) dando 11 mg (22 %).

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,19 (s, 6H), 3,07-3,13 (m, 2H), 4,82 (t, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,26 (t, 1H), 6,42-6,57 (m, 1H), 6,72-6,84 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,36-7,44 (m, 1H), 7,69-7,81 (m, 2H), 8,48 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,04 min; EM (IEVpos): m/z = 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 86

N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



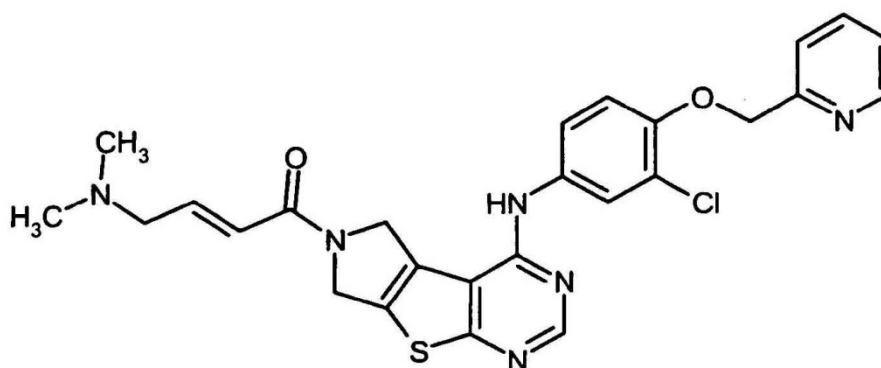
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89, se preparó el compuesto del título a partir de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-d]piridimidin-4-amina del Ejemplo 29A (46 mg, 0,11 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (25 mg, 0,15 mmol) dando 19 mg (33 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,15-2,19 (m, 6H), 3,09 (t, 2H), 4,80 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,22 (s, 1H), 5,25-5,29 (m, 2H), 6,42-6,55 (m, 1H), 6,72-6,84 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,43 + 8,62 (s ancho, Σ 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,38 min; EM (IEVpos): m/z = 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 87

N-[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-6-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



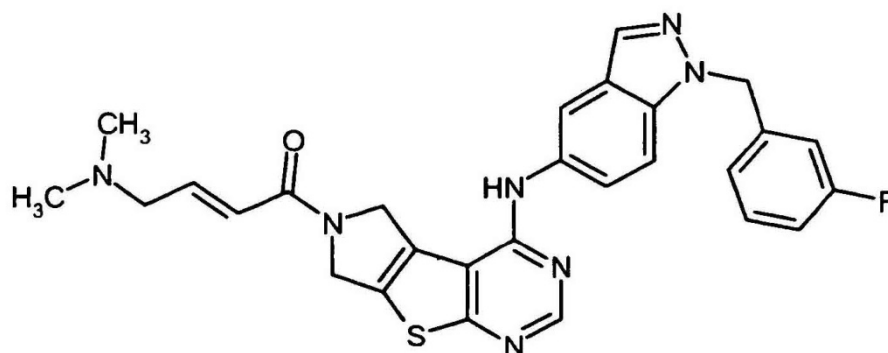
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89, se preparó el compuesto del título a partir de N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 31A (38 mg, 0,094 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-de(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (22 mg, 0,13 mmol) dando 18 mg (37 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,17-2,19 (m, 6H), 3,09 (t, 2H), 4,80 (t, 1H), 5,06 (s, 2H), 5,22 (t, 1H), 5,29-5,32 (m, 2H), 6,42-6,55 (m, 1H), 6,72-6,84 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H), 7,86-7,91 (m, 1H), 8,41-8,44 + 8,59-8,63 (m, Σ 3H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,08 min; EM (IEVpos): m/z = 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 88

6-[(2E)-4-(Dimetilamino)but-2-enoil]-N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



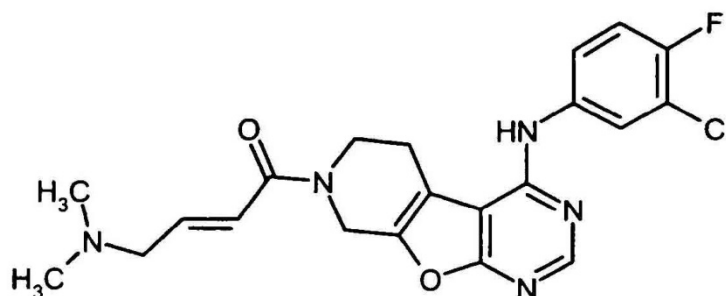
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89, se preparó el compuesto del título a partir de N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 33A (51 mg, 0,12 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (29 mg, 0,17 mmol) dando 30 mg (44 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,17 + 2,19 (s, $\Sigma 6\text{H}$), 3,06-3,10 (m, 2H), 4,80 (t, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,20 (t, 1H), 5,69-5,72 (m, 2H), 6,42-6,50 (m, 1H), 6,72-6,82 (m, 1H), 7,00-7,06 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,69-7,76 (m, 1H), 7,93-7,96 (m, 1H), 8,13-8,17 (m, 1H), 8,35 -8,37 (m, 1H), 8,60 + 8,76 (s, $\Sigma 1\text{H}$).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,52 min; EM (IEVpos): m/z = 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 89

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



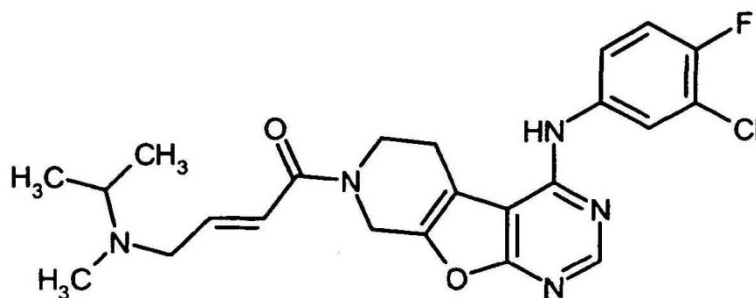
Se trató una suspensión de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]furo[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 39A (100 mg, 0,314 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (73 mg, 0,44 mmol) en THF (2 ml) con DIPEA (160 mg, mmol 1,26) y TBTU (150 mg, 0,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se purificó directamente por medio de HPLC preparativa. El producto cristalizó tras la trituración con éter dietílico, dando 76 mg (56 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,17 (s, 6H), 2,91-3,01 (m, 2H), 3,03-3,10 (m, 2H), 3,82-3,92 (m, 2H), 4,71-4,88 (m, 2H), 6,63-6,79 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,61-7,68 (m, 1H), 7,91-7,96 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,72 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,49 min; EM (IEVpos): m/z = 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 90

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]furo[2,3-d]pirimidin-4-amina



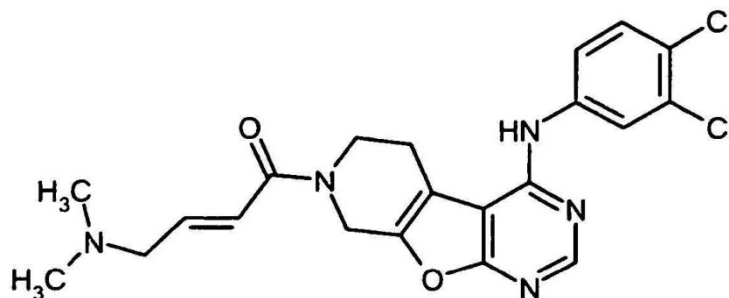
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89, se preparó el compuesto del título a partir de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]furo[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 39A (100 mg, 0,314 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-[metil(1-metil-etil)amino]but-2-enoico del Ejemplo 2A (85 mg, 0,44 mmol) dando 80 mg (53 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,98 (d, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,74-2,84 (m, 1H), 2,91-3,01 (m, 2H), 3,14-3,21 (m, 2H), 3,82-3,91 (m, 2H), 4,71-4,87 (m, 2H), 6,63-6,80 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,61-7,68 (m, 1H), 7,90-7,96 (m, 1H), 8,38-8,40 (m, 1H), 8,72 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,14 min; EM (IEVpos): m/z = 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 91

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



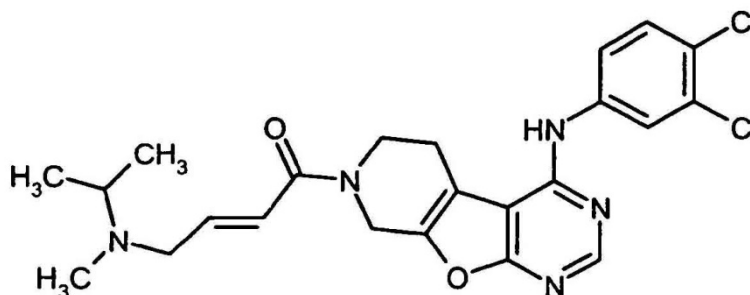
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89, se preparó el compuesto del título a partir de N-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]furo[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 41A (100 mg, 0,30 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (69 mg, 0,42 mmol) dando 75 mg (56 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,17 (s, 6H), 2,93-3,10 (m, 4H), 3,83-3,92 (m, 2H), 4,73-4,88 (m, 2H), 6,64-6,79 (m, 2H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,69-7,75 (m, 1H), 8,05 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,78 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,20 min; EM (IEVpos): m/z = 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 92

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



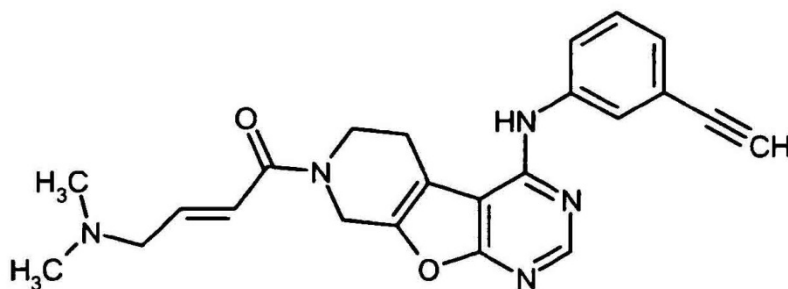
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89, se preparó el compuesto del título a partir de N-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]furo-[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 41A (100 mg, 0,30 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-enoico del Ejemplo 2A (81 mg, 0,42 mmol) dando 86 mg (61 %).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,98 (d, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,73-2,84 (m, 1H), 2,98-3,04 (m, 2H), 3,13-3,20 (m, 2H), 3,82-3,92 (m, 2H), 4,72-4,88 (m, 2H), 6,63-6,79 (m, 2H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,69-7,75 (m, 1H), 8,05 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,26 min; EM (IEVpos): m/z = 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 93

- 10 7-[(2E)-4-(Dimetilamino)but-2-enoil]-N-(3-etinilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]furo-[2,3-d]pirimidin-4-amina



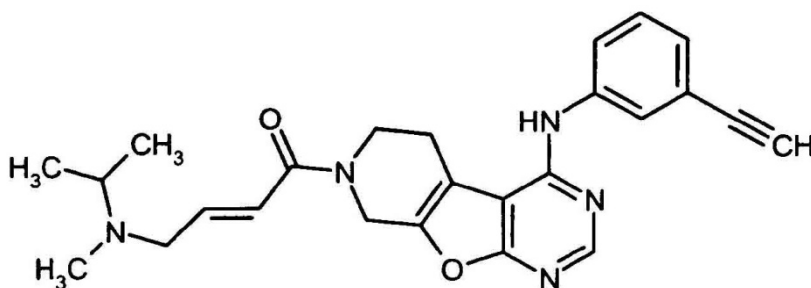
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89, se preparó el compuesto del título a partir de N-(3-etinilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]furo-[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 43A (100 mg, 0,344 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (80 mg, 0,48 mmol) dando 66 mg (46 %).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,17 (s, 6H), 2,90-3,01 (m, 2H), 3,04-3,10 (m, 2H), 3,82-3,91 (m, 2H), 4,19 (s, 1H), 4,72-4,88 (m, 2H), 6,63-6,80 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,69-7,75 (m, 1H), 7,80-7,84 (m, 1H), 8,39-8,40 (m, 1H), 8,66 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,00 min; EM (IEVpos): m/z = 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 94

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



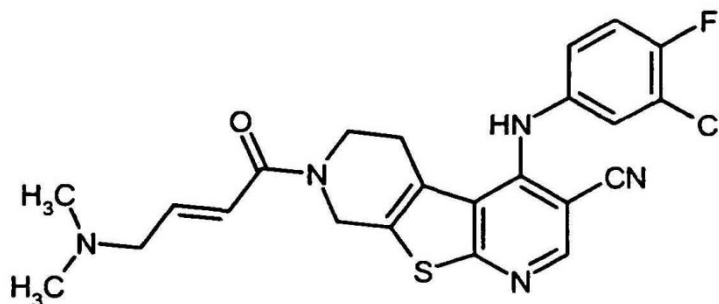
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89, se preparó el compuesto del título a partir de N-(3-etinilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]furo-[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 43A (100 mg, 0,344 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-enoico del Ejemplo 2A (93 mg, 0,48 mmol) dando 82 mg (55 %).

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,97 (d, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,73-2,83 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 2H), 3,14-3,20 (m, 2H), 3,81-3,90 (m, 2H), 4,19 (s, 1H), 4,71-4,87 (m, 2H), 6,63-6,79 (m, 2H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 7,80-7,83 (m, 1H), 8,38-8,40 (m, 1H), 8,66 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,55 min; EM (IEVpos): m/z = 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 95

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-carbonitrilo



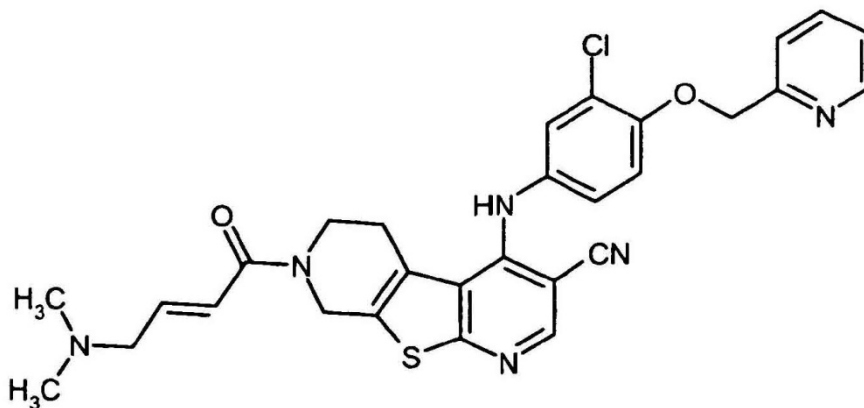
- 5 De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89, se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-carbonitrilo a partir de Ejemplo 55A (100 mg, 0,28 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (65 mg, 0,39 mmol) dando 53 mg (40 %).

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,15 (s, 6H), 2,97-3,06 (m, 4H), 3,75-3,88 (m, 2H), 4,84-5,01 (m, 2H), 6,62-6,74 (m, 2H), 6,98-7,08 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 8,59-8,63 (m, 1H), 8,73 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,89 min; EM (IEVpos): m/z = 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 96

4-[[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-carbonitrilo



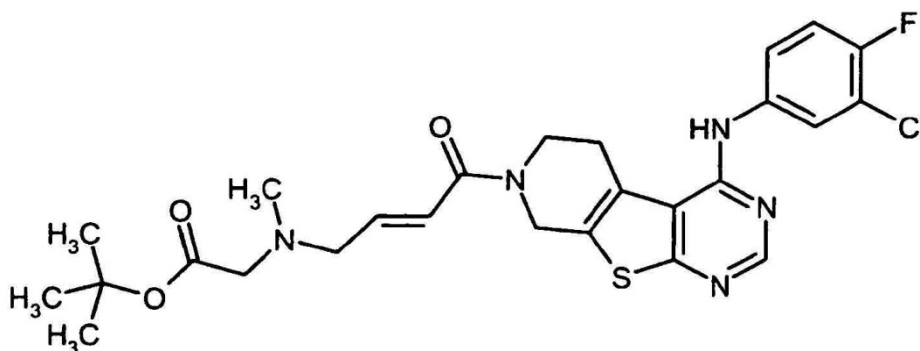
- 15 De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89, se preparó el compuesto del título a partir de 4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-carbonitrilo del Ejemplo 57A (100 mg, 0,22 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (52 mg, 0,31 mmol) dando 71 mg (53 %).

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,11 (s, 6H), 3,00-3,08 (m, 4H), 3,75-3,87 (m, 2H), 4,84-4,98 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,63-6,73 (m, 2H), 7,00-7,07 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,87 (dt, 1H), 8,48-8,60 (m, 3H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,87 min; EM (IEVpos): m/z = 559 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 97

- 25 N-[(2E)-4-{4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno-[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il}-4-oxobut-2-en-1-il]-N-metilglicinato de terc-butilo



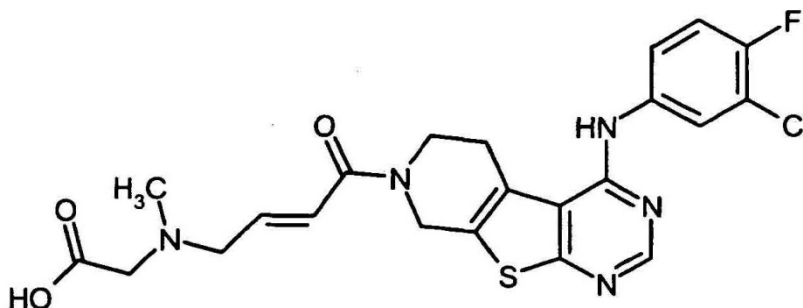
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 2, el compuesto del título se sintetizó a partir del Ejemplo 58A (150 mg, 0,34 mmol) y cloruro de 2-terc-butoxi-N-metil-2-oxoetanaminio (75 mg, 0,41 mmol) dando 64 mg (34 %).

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 2,29 (s, 3H), 3,15-3,19 (m, 2H), 4H bajo la señal de H_2O , 3,85-3,96 (m, 2H), 4,85-4,98 (m, 2H), 6,62-6,80 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,87-7,94 (m, 1H), 8,31-8,3 (m, 1H), 8,46 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,81 min; EM (IEVpos): m/z = 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 98

10 N-[(2E)-4-{4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobut-2-en-1-il]-N-metilglicina



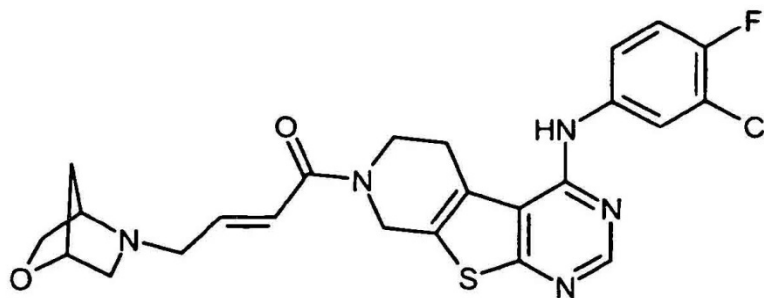
15 Se disolvió el compuesto del Ejemplo 97 (60 mg, 0,11 mmol) en DCM (1,0 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (0,30 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Posteriormente, se eliminó el disolvente bajo vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa dando 43 mg (78 %) del compuesto del título como cristales blancos.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,32-2,39 (m, 3H), 3,00-3,50 (m, 7H), 3,85-3,96 (m, 2H), 4,84-4,99 (m, 2H), 6,64-6,85 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,88-7,94 (m, 1H), 8,32-8,40 (m, 1H), 8,46 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,80 min; EM (IEVpos): m/z = 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 99

20 N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)but-2-en-1-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]dipiridin-4-amina



De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 1, se sintetizó el compuesto del título a partir del Ejemplo 58 A (150 mg, 0,34 mmol) y 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (41 mg, 0,41 mmol) en presencia de DIPEA (133 mg, 1,03 mmol) dando 50 mg (29 %).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,52-1,65 (m, 1H), 1,70-1,81 (m, 1H), 1H bajo la señal de DMSO, 2,71-2,81 (m, 2H), 3,40-3,56 (m, 4H), 3,80-3,97 (m, 4H), 4,35 (s ancho, 1H), 4,80-5,00 (m, 2H), 6,64-6,78 (m, 2H), 7,35-7,47 (m, 1H), 7,58-7,69 (m, 1H), 7,87-7,95 (m, 1H), 8,30-8,50 (m, 2H).

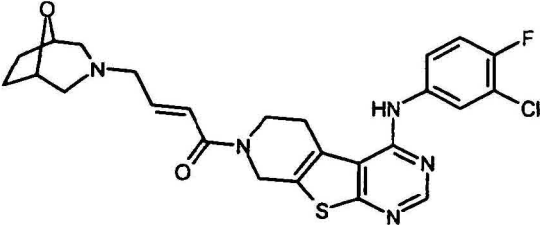
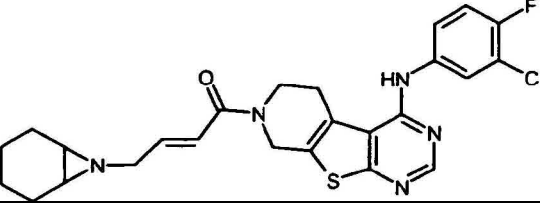
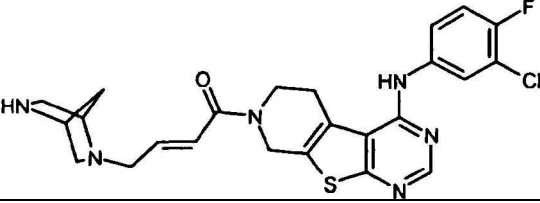
CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,52 min; EM (IEVpos): m/z = 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 Los siguientes ejemplos de la Tabla 2 se prepararon de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 1 a partir del Ejemplo 58A y la amina respectiva:

Tabla 2

Ejemplo	Estructura	CL/EM T_r [min] (procedimiento)	CL/EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
100		1,74 (3)	512
101		1,09 (2)	550
102		1,57 (4)	512
103		0,95 (2)	528

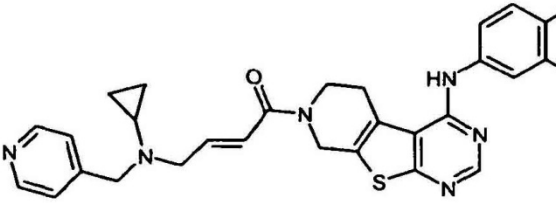
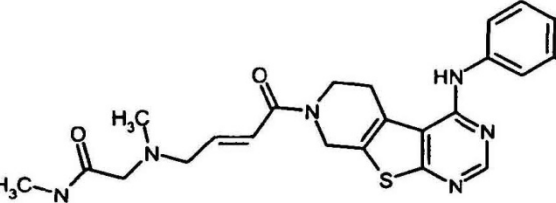
(continuación)

Ejemplo	Estructura	CL/EM T _r [min] (procedimiento)	CL/EM m/z [M+H] ⁺
104		0,93 (2)	514
105		1,23 (6)	498
106		1,31 (4)	499

Los siguientes ejemplos de la Tabla 3 se prepararon de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 2 a partir del Ejemplo 58A y la amina respectiva:

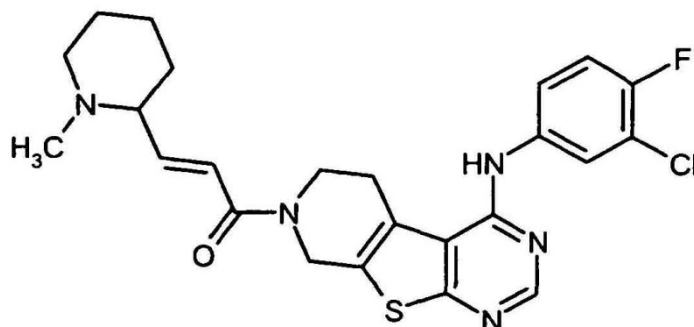
5

Tabla 3

Ejemplo	Estructura	CL/EM T _r [min] (procedimiento)	CL/EM m/z [M+H] ⁺
107		1,43 (6)	549
108		0,91 (2)	517

Ejemplo 109

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-3-(1-metilpiperidin-2-il)prop-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]dipiridin-4-amina



Se enfrió DMSO (122 mg, 1,56 mmol) en DCM (0,5 ml) a -78 °C y se añadió lentamente anhídrido de ácido trifluoroacético (246 mg, 1,17 mmol) en DCM (0,5 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 min. Posteriormente, se añadió gota a gota una solución de (1-metilpiperidin-2-il)metanol (101 mg, 0,78 mmol) en DCM (1,0 ml) y la mezcla se mantuvo a -78 °C durante 1 h. Se añadió trietilamina (99 mg, 0,98 mmol) y se calentó la mezcla lentamente hasta temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se diluyó con metil terc-butil éter/DCM (1:1) y se extrajo con ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se lavó dos veces con metil terc-butil éter, a continuación se alcalinizó con solución de carbonato de sodio y se extrajo con metil terc-butil éter. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó cuidadosamente bajo vacío. El residuo se disolvió en THF (1,0 ml) para dar la solución A.

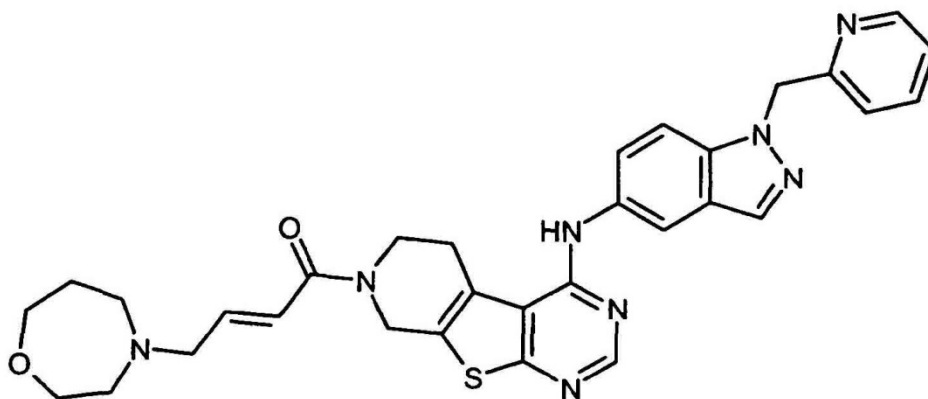
En un matraz distinto, se disolvió (2-{4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il}-2-oxoetil)fosfonato de dietilo del Ejemplo 13A (400 mg, 0,78 mmol) en THF (1,0 ml). La solución se enfrió a -78 °C y se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 31 mg, 0,78 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, a continuación se añadió lentamente la solución A. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió metanol y se eliminaron los disolventes bajo vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa dando 90 mg (24 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,17-1,40 (m, 2H), 1,40-1,62 (m, 3H), 1,63-1,72 (m, 1H), 2,06 y 2,09 (s, $\Sigma 3\text{H}$), 2,50-2,62 (m, 1H), 2,76-2,84 (m, 1H), 3,20-3,31 (m, 2H), 3,77-3,97 (m, 2H), 4,81-4,99 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,86-7,94 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,97 min; EM (IEVpos): m/z = 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 110

7-[(2E)-4-(1,4-Oxazepan-4-il)but-2-enil]-N-[1-(piridin-2-ilmetil)-H-indazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



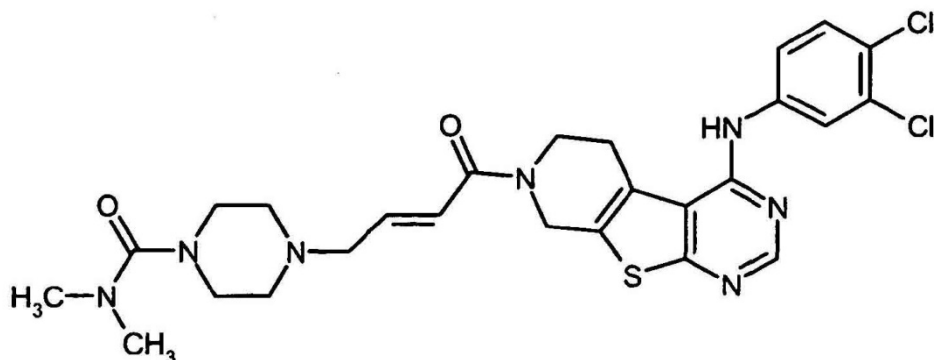
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 130 a partir de N-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 62A (100 mg, 0,24 mmol), ácido (2E)-4-bromobut-2-enoico (75 mg, 0,36 mmol) y clorhidrato de 1,4-oxazepan (53 mg, 0,39 mmol) dando 62 mg (42 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,77-1,85 (m, 2H), 2,59-2,67 (m, 4H), 3,02-3,14 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,59-3,63 (m, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,85-3,97 (m, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 6,67-6,81 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,73 (dt, 1H), 8,00-8,04 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,29-8,35 (m, 2H), 8,52 (d, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): $T_r = 0,75$ min; EM (IEVpos): $m/z = 581$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 111

4-[(2E)-4-{4-[(3,4-Diclorofenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il}-4-oxobut-2-en-1-il]-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida



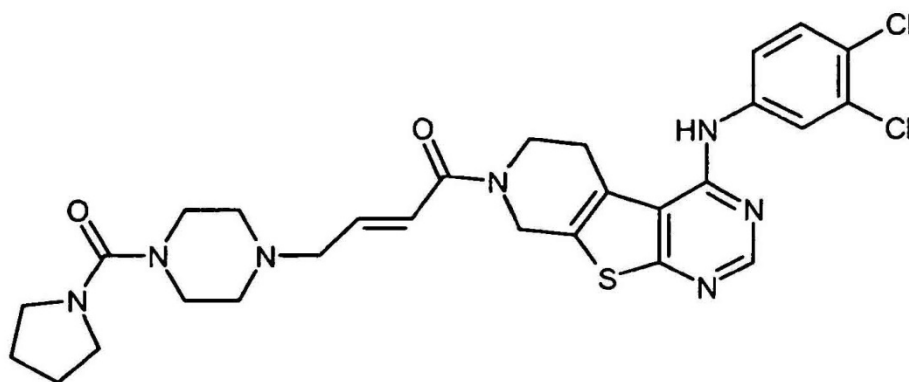
Se disolvió ácido (2E)-4-bromobut-2-enoico (106 mg, 0,64 mmol) y dimetilamida del ácido piperazin-1-carboxílico (107 mg, 0,68 mmol) en DCM (5,0 ml) y se añadió DIPEA (111 mg, 0,85 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, se añadió el compuesto del Ejemplo 15A (150 mg, 0,43 mmol), DIPEA (55 mg, 0,43 mmol) y EDCI (82 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó bajo vacío, y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa dando 59 mg (24 %) del compuesto del título.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,34$ - $2,42$ (m, 4H), $2,72$ (s, 6H), $3,08$ - $3,19$ (m, 6H), $3,21$ - $3,31$ (m, 2H), $3,84$ - $3,96$ (m, 2H), $4,87$ (s ancho, 1H), $4,97$ (s ancho, 1H), $6,65$ - $6,82$ (m, 2H), $7,60$ (d, 1H), $7,66$ - $7,73$ (m, 1H), $7,98$ - $8,05$ (m, 1H), $8,40$ - $8,47$ (m, 1H), $8,51$ (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): $T_r = 1,02$ min; EM (IEVpos): $m/z = 574$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 112

N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2E)-4-[4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-piperazin-1-il]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



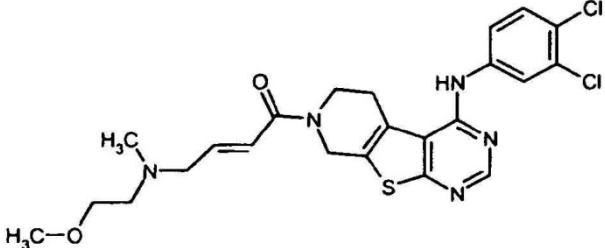
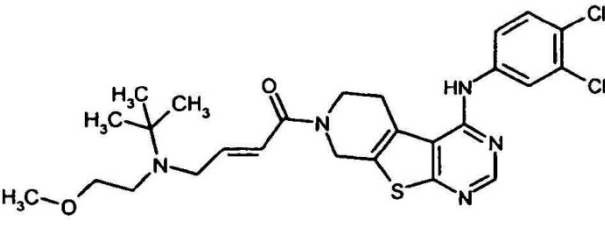
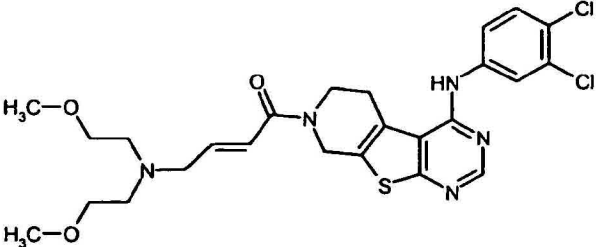
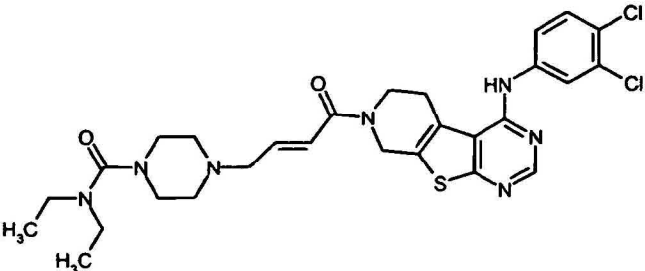
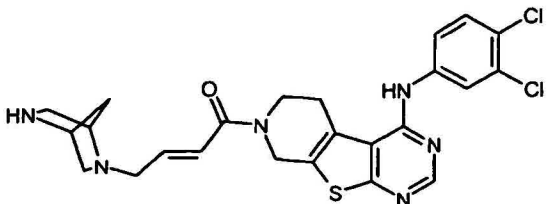
Se disolvió ácido (2E)-4-bromobut-2-enoico (106 mg, 0,64 mmol) y piperazin-1-il(pirrolidin-1-il)metanona (125 mg, 0,68 mmol) en DCM (5,0 ml) y se añadió DIPEA (111 mg, 0,85 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, se añadió el compuesto del Ejemplo 15A (150 mg, 0,43 mmol), DIPEA (55 mg, 0,43 mmol) y EDCI (82 mg, 0,43 mmol). La reacción se agitó a $50^\circ C$ durante la noche. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa dando 25 mg (10 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,70-1,76 (m, 4H), 2,34-2,42 (m, 4H), 3,13-3,19 (m, 6H), 3,22-3,27 (m, 6H), 3,84-3,96 (m, 2H), 4,85-4,99 (m, 2H), 6,65-6,82 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,98-8,05 (m, 1H), 8,40-8,47 (m, 1H), 8,51 (s, 1H).

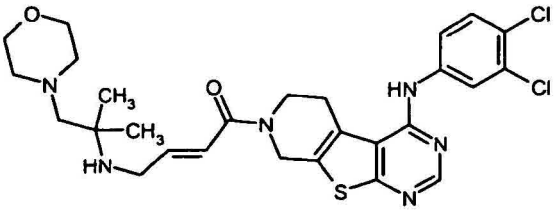
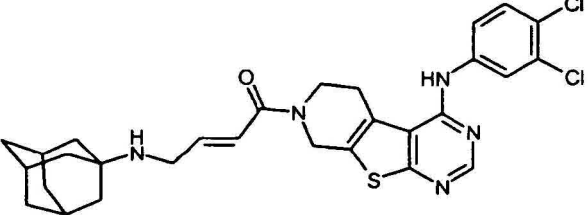
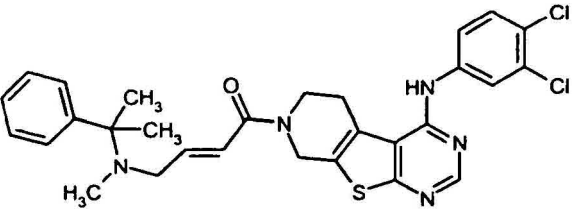
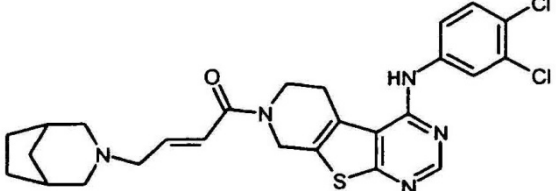
CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,36 min; EM (IEVpos): m/z = 600 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 Los siguientes ejemplos de la Tabla 4 se prepararon de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 17 a partir del Ejemplo 59A y la amina respectiva:

Tabla 4

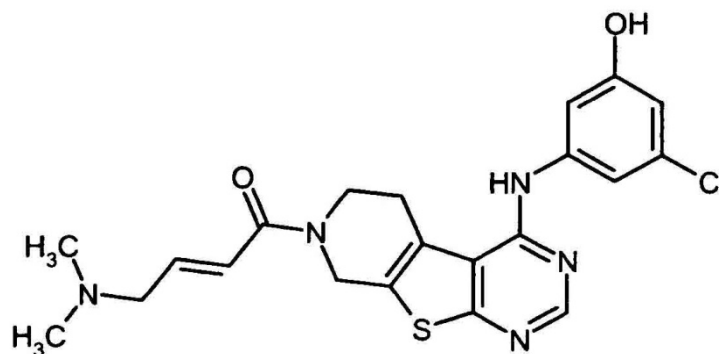
Ejemplo	Estructura	CL/EM Tr [min] (procedimiento)	CL/EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
113		1,61 (4)	506
114		1,69 (4)	548
115		1,67 (4)	550
116		1,43 (6)	602
117		0,92 (2)	515

(continuación)

Ejemplo	Estructura	CL/EM Tr [min] (procedimiento)	CL/EM m/z [M+H] ⁺
118		1,08 (2)	575
119		1,17 (2)	568
120		1,81 (4)	566
121		1,10 (2)	528

Ejemplo 122

3-Cloro-5-({7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)fenol



5

Se trató una solución de clorhidrato de 3-cloro-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol del Ejemplo 65A (150 mg, 0,41 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (94 mg, 0,57 mmol) en una mezcla de DMF (2 ml) y THF (4 ml) con DIPEA (263 mg, 2,03 mmol) y TBTU (197 mg, 0,61 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se purificó directamente por

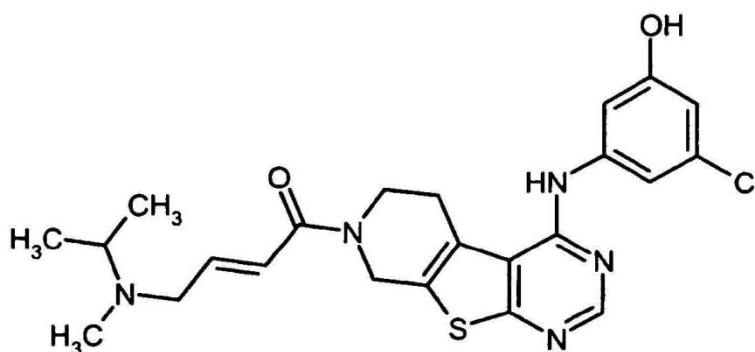
medio de HPLC preparativa. El producto se trituró con metil terc-butil éter y se recogió mediante filtración con succión dando 52 mg (29 %) como cristales de color bronce.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,14-2,19 (m, 6H), 3,04-3,10 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,82-3,95 (m, 2H), 4,84-4,99 (m, 2H), 6,51-6,53 (m, 1H), 6,65-6,79 (m, 2H), 7,16-7,25 (m, 2H), 8,22-8,27 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,91 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 0,99 min; EM (IEVpos): m/z = 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 123

3-Cloro-5-[(7-[(2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]fenol



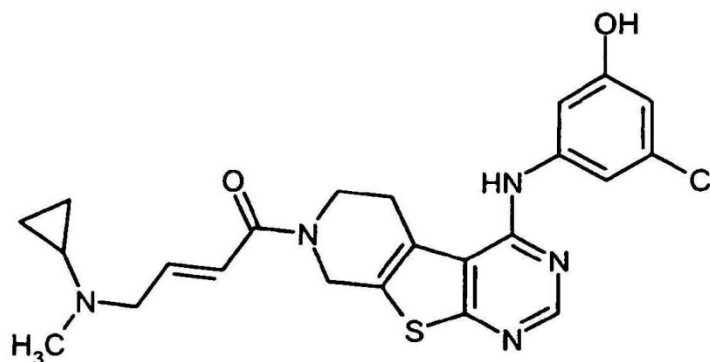
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 122 a partir de clorhidrato de 3-cloro-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol del Ejemplo 65A (100 mg, 0,27 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-enoico del Ejemplo 2A (73 mg, 0,38 mmol) dando 24 mg (19 %) como cristales de color bronce.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,97 (d, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,72-2,85 (m, 1H), 3,12-3,30 (m, 4H), 3,83-3,95 (m, 2H), 4,83-4,99 (m, 2H), 6,51-6,53 (m, 1H), 6,64-6,81 (m, 2H), 7,16-7,26 (m, 2H), 8,22-8,28 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,91 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,07 min; EM (IEVpos): m/z = 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 124

3-Cloro-5-[(7-[(2E)-4-[ciclopropil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]fenol



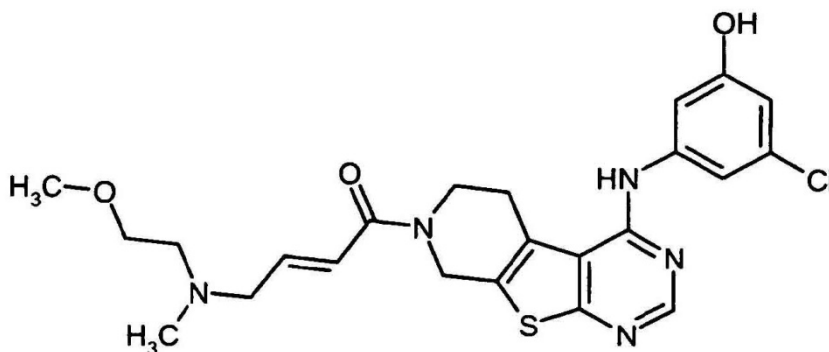
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 130, se preparó el compuesto del título a partir de ácido (2E)-4-bromobut-2-enoico (125 mg, 0,61 mmol), clorhidrato de 3-cloro-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol del Ejemplo 65A (150 mg, 0,41 mmol) y N-metilciclopropanamina (116 mg, 1,63 mmol) dando 10 mg (5 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,29-0,35 (m, 2H), 0,41-0,47 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 3,20-3,32 (m, 4H), 3,83-3,96 (m, 2H), 4,83-4,99 (m, 2H), 6,51-6,53 (m, 1H), 6,68-6,76 (m, 2H), 7,16-7,25 (m, 2H), 8,25 (s ancho, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,92 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): $T_r = 1,06$ min; EM (IEVpos): $m/z = 470$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 125

3-Cloro-5-[(7-[(2E)-4-[(2-metoxietil)(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]fenol



5

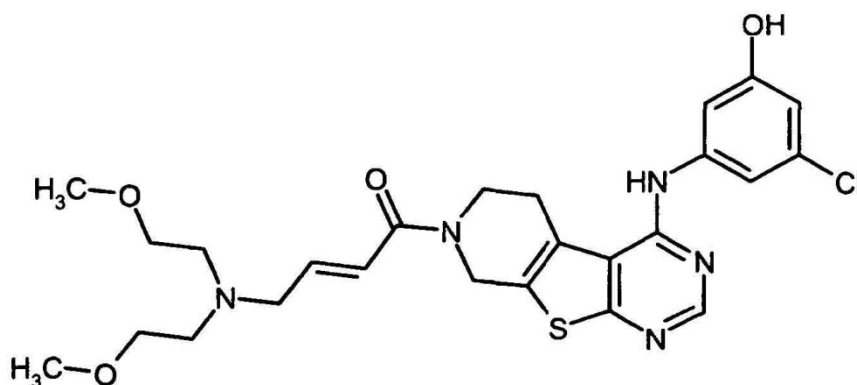
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 130, se preparó el compuesto del título a partir de ácido (2E)-4-bromobut-2-enoico (84 mg, 0,41 mmol), clorhidrato de 3-cloro-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol del Ejemplo 65A (100 mg, 0,27 mmol) y 2-metoxi-N-metil-etanamina (39 mg, 0,43 mmol) dando 24 mg (18 %).

- 10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,18-2,23$ (m, 3H), 3,15-3,35 (m, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,83-3,96 (m, 2H), 4,84-4,98 (m, 2H), 6,51-6,53 (m, 1H), 6,65-6,82 (m, 2H), 7,16-7,26 (m, 2H), 8,22-8,27 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,92 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): $T_r = 1,38$ min; EM (IEVpos): $m/z = 488$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 126

- 15 3-[(7-[(2E)-4-[Bis(2-metoxietil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-clorofenol



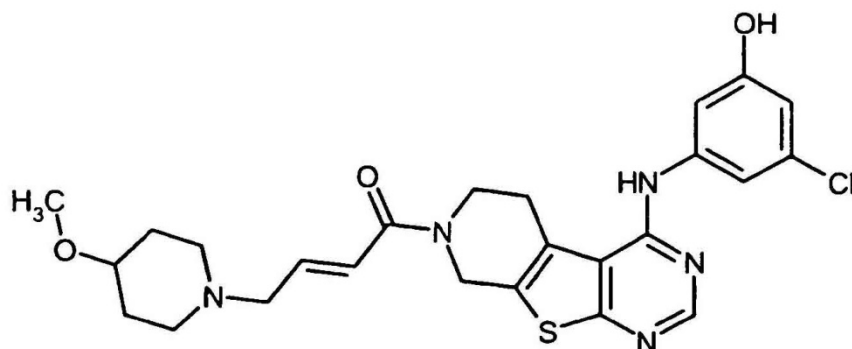
- 20 De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 130, se preparó el compuesto del título a partir de ácido (2E)-4-bromobut-2-enoico (84 mg, 0,41 mmol), clorhidrato de 3-cloro-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol del Ejemplo 65A (100 mg, 0,27 mmol) y bis (2-metoxietil)-amina (58 mg, 0,43 mmol) dando 42 mg (29 %).

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,60-2,67$ (m, 4H), 3,22-3,43 (m, 10H), 3,83-3,96 (m, 2H), 4,83-4,98 (m, 2H), 6,51-6,53 (m, 1H), 6,65-6,85 (m, 2H), 7,15-7,26 (m, 2H), 8,22-8,28 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,91 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): $T_r = 0,86$ min; EM (IEVpos): $m/z = 532$ $[M+H]^+$.

- 25 **Ejemplo 127**

3-Cloro-5-[(7-[(2E)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]fenol



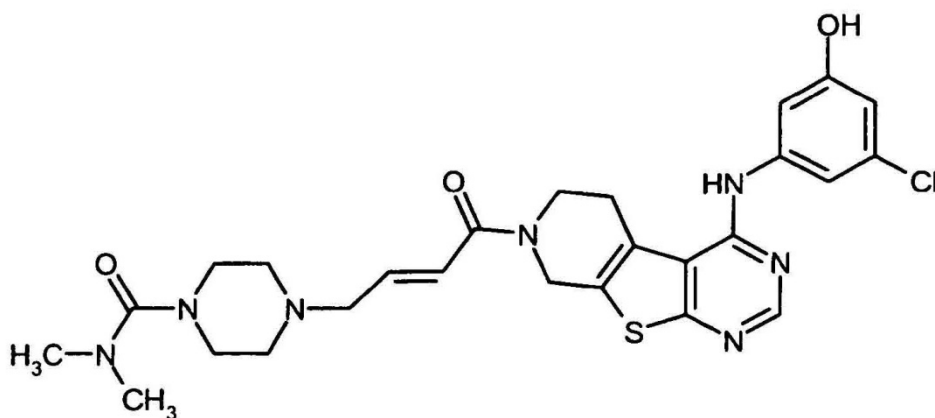
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 130, se preparó el compuesto del título a partir de ácido (2E)-4-bromobut-2-enoico (84 mg, 0,41 mmol), clorhidrato de 3-cloro-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol del Ejemplo 65A (100 mg, 0,27 mmol) y 4-metoxipiperidina (50 mg, 0,43 mmol) dando 33 mg (23 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,37-1,49 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 2,04-2,15 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 2H), 3,08-3,30 (m, 5H), 3,22 (s, 3H), 3,83-3,99 (m, 2H), 4,83-4,98 (m, 2H), 6,51-6,53 (m, 1H), 6,67-6,79 (m, 2H), 7,16-7,25 (m, 2H), 8,22-8,27 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,93 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,39 min; EM (IEVpos): m/z = 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 128

4-[(2E)-4-{4-[(3-Cloro-5-hidroxifenil)amino]-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il}-4-oxobut-2-en-1-il]-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida



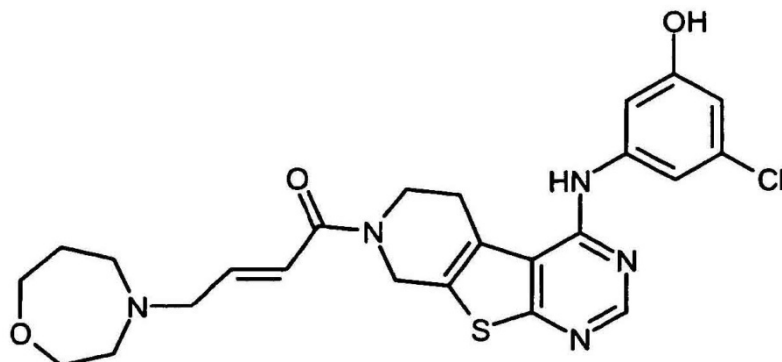
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 130, se preparó el compuesto del título a partir de ácido (2E)-4-bromobut-2-enoico (84 mg, 0,41 mmol), clorhidrato 3-cloro-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-amino)fenol del Ejemplo 65A (100 mg, 0,27 mmol) y N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida (68 mg, 0,43 mmol) dando 59 mg (38 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,34-2,42 (m, 4H), 2,72 (s, 6H), 3,05-3,30 (m, 8H), 3,83-3,97 (m, 2H), 4,84-4,98 (m, 2H), 6,51-6,53 (m, 1H), 6,65-6,82 (m, 2H), 7,16-7,26 (m, 2H), 8,13 y 8,24 (s ancho, $\Sigma 1\text{H}$), 8,46 y 8,50 (s ancho, $\Sigma 1\text{H}$), 9,93 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,83 min; EM (IEVpos): m/z = 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 129

3-Cloro-5-({7-[(2E)-4-(1,4-oxazepan-4-il)but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4',3':4,5]tieno-[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)fenol



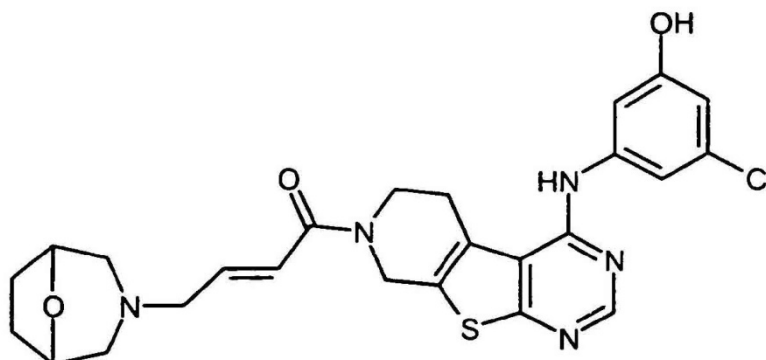
5 dando 30 mg (22 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,77-1,85 (m, 2H), 2,59-2,68 (m, 4H), 3,20-3,32 (m, 4H), 3,59-3,64 (m, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,83-3,96 (m, 2H), 4,84-4,98 (m, 2H), 6,51-6,53 (m, 1H), 6,68-6,81 (m, 2H), 7,16- 7,26 (m, 2H), 8,22-8,27 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,92 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): $T_r = 1,04$ min; EM (IEVpos): $m/z = 500$ $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 130

3-Cloro-5-[[7-[(2E)-4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4',3':4,5]tieno-[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]fenol



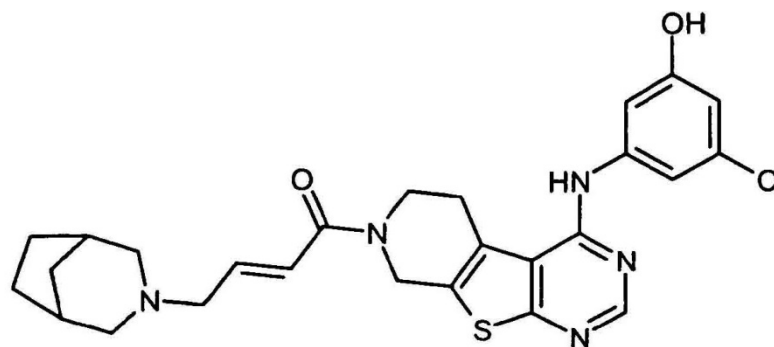
15 (130 mg, 0,87 mmol) en DCM (2,0 ml). Se añadió DIPEA (210 mg, 1,62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, se añadió clorhidrato de 3-cloro-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol del Ejemplo 65A (200 mg, 0,54 mmol), EDCI (104 mg, 0,54 mmol) y DIPEA (140 mg, 1,08 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y, tras la separación de la fase orgánica, se lavó con agua. El disolvente se eliminó bajo vacío y el
20 producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa dando 106 mg (38 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,68-1,76 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 2H), 2,48-2,58 (2H bajo la señal de DMSO), 3,06-3,12 (m, 2H), 3,19-3,31 (m, 2H), 3,83-3,94 (m, 2H), 4,21 (s ancho, 2H), 4,83-4,98 (m, 2H), 6,51-6,53 (m, 1H), 6,60-6,81 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H), 8,20-8,29 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,91 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): $T_r = 1,39$ min; EM (IEVpos): $m/z = 512$ $[M+H]^+$.

25 Ejemplo 131

3-({7-[(2E)-4-(3-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)but-2-en-1-yl]-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4',3':4,5]tieno-[2,3-d]pirimidin-4-yl)-5-clorofenol



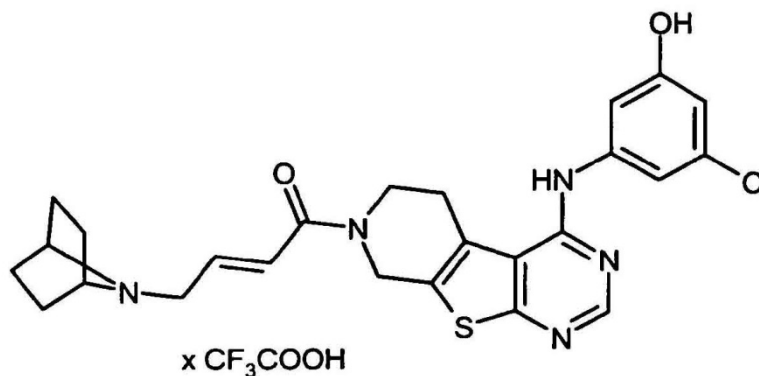
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 130, se preparó el compuesto del título a partir de ácido (2E)-4-bromobut-2-enoico (84 mg, 0,41 mmol), clorhidrato de 3-cloro-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol del Ejemplo 65A (100 mg, 0,27 mmol) y 3-azabicyclo[3.2.1]octano (48 mg, 0,43 mmol) dando 44 mg (32 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,28-1,34 (m, 1H), 1,39-1,46 (m, 1H), 1,49-1,66 (m, 4H), 2,01-2,14 (m, 4H), 2,57-2,66 (m, 2H), 3,20-3,40 (4H bajo la señal de H_2O), 3,83-3,94 (m, 2H), 4,84-4,98 (m, 2H), 6,51-6,53 (m, 1H), 6,64-6,79 (m, 2H), 7,14-7,24 (m, 2H), 8,25 (s ancho, 1H), 8,49 (s, 1H), 10,0 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,45 min; EM (IEVpos): m/z = 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 132

Trifluoroacetato de 3-({7-[(2E)-4-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4',3':4,5]tieno-[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-clorofenol



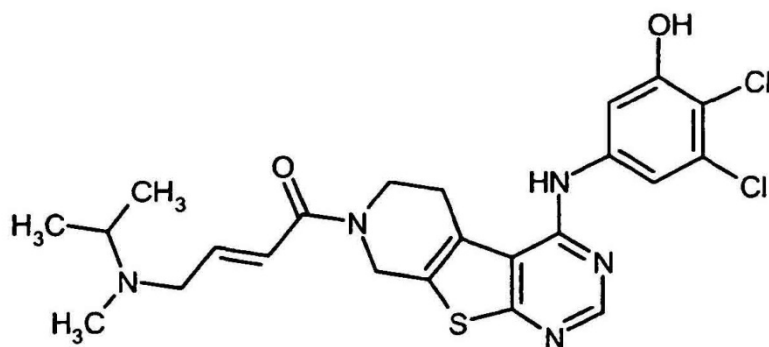
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 130, se preparó el compuesto del título a partir de ácido (2E)-4-bromobut-2-enoico (126 mg, 0,61 mmol), clorhidrato de 3-cloro-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol del Ejemplo 65A (150 mg, 0,41 mmol) y clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano (87 mg, 0,65 mmol) dando 24 mg (11 %) como la sal trifluoroacetato tras la purificación por medio de HPLC preparativa.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,67-1,76 (m, 4H), 1,89-1,95 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 2H), 3,22-3,33 (m, 2H), 3,60-3,96 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 4,88-4,99 (m, 2H), 6,52-6,54 (m, 1H), 6,67-6,78 (m, 1H), 7,00-7,06 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 2H), 8,22-8,30 (m, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H), 9,56-9,67 (m, 1H), 9,93 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,85 min; EM (IEVpos): m/z = 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 133

2,3-Dicloro-5-[(7-[(2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-enil]-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]fenol



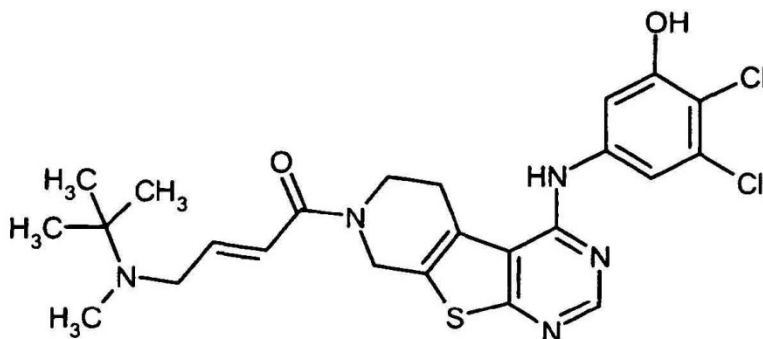
Se disolvió clorhidrato de 2,3-dicloro-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol del Ejemplo 69A (51 mg, 0,13 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-[metil(1-metiletil) amino]but-2-enoico del Ejemplo 2A (34 mg, 0,18 mmol) en DMF (1,5 ml) y se añadió DIPEA (82 mg, 0,63 mmol) y TBTU (61 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, el producto se aisló directamente por medio de HPLC preparativa dando 33 mg (52 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,97 (d, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,74-2,84 (m, 1H), 3,13-3,33 (m, 4H), 3,83-3,94 (m, 2H), 4,84-4,99 (m, 2H), 6,65-6,80 (m, 2H), 7,33-7,43 (m, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 8,29-8,36 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 10,68 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,48 min; EM (IEVpos): m/z = 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 134

5-[(7-[(2E)-4-[terc-Butil(metil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno-[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-2,3-diclorofenol



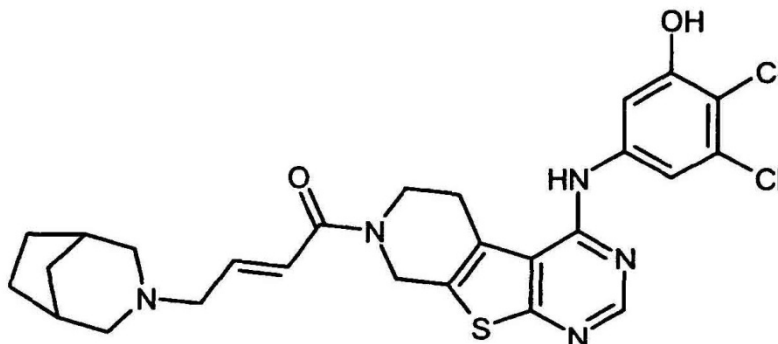
El compuesto se sintetizó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 147 a partir de clorhidrato de 2,3-dicloro-5-(5,6,7,8)-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol del Ejemplo 69A (85 mg, 0,21 mmol), ácido (2E)-4-bromobut-2-enoico (52 mg, 0,32 mmol) y metilamina de terc-butilo (29 mg, 0,34 mmol) dando 18 mg (16 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,04 (s, 9H), 2,07-2,14 (m, 3H), 3,13-3,33 (m, 4H), 3,83-3,95 (m, 2H), 4,84-4,99 (m, 2H), 6,64-6,75 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,28-8,36 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,69 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,95 min; EM (IEVpos): m/z = 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 135

5-[(7-[(2E)-4-(3-Azabicyclo[3.2.]oct-3-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno-[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-2,3-diclorofenol



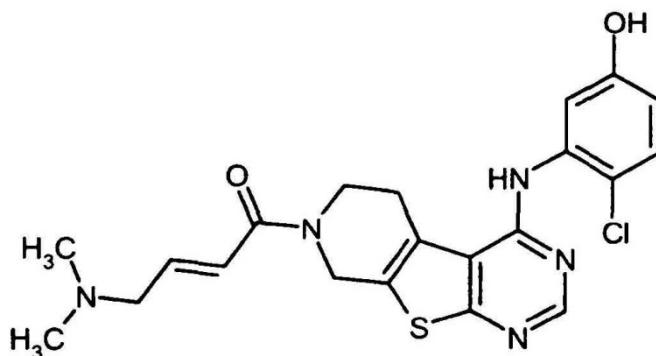
El compuesto se sintetizó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 147 a partir de clorhidrato de 2,3-dicloro-5-(5,6,7,8)-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol del Ejemplo 69A (100 mg, 0,25 mmol), ácido (2E)-4-bromobut-2-enoico (61 mg, 0,37 mmol) y 3-azabicyclo[3.2.1]octano (44 mg, 0,40 mmol) dando 25 mg (19 %).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,27-1,33 (m, 1H), 1,39-1,46 (m, 1H), 1,49-1,65 (m, 4H), 2,01-2,13 (m, 4H), 2,56-2,65 (m, 2H), 3,08-3,13 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,83-3,94 (m, 2H), 4,84-4,97 (m, 2H), 6,66- 6,78 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,27-8,34 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,80 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,97 min; EM (IEVpos): m/z = 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 136

- 10 4-Cloro-3-({7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ilo]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)fenol

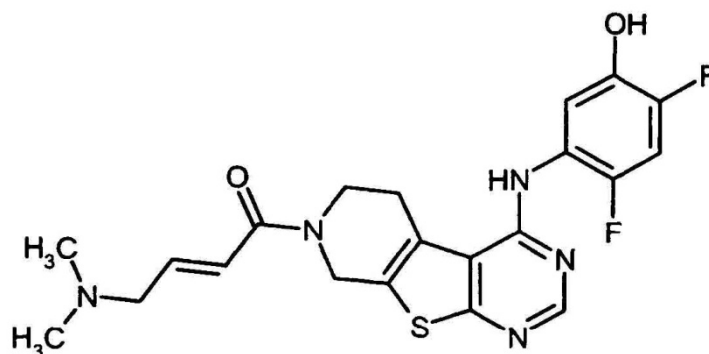


El compuesto se sintetizó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 122 a partir de clorhidrato de 4-cloro-3-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol del Ejemplo 70A (100 mg, 0,27 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (63 mg, 0,38 mmol) dando 17 mg (13 %).

- 15 CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,72 min; EM (IEVpos): m/z = 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 137

5-({7-[(2E)-4-(Dimetilamino)but-2-en-1-ilo]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]-pirimidin-4-il}amino)-2,4-difluorofenol



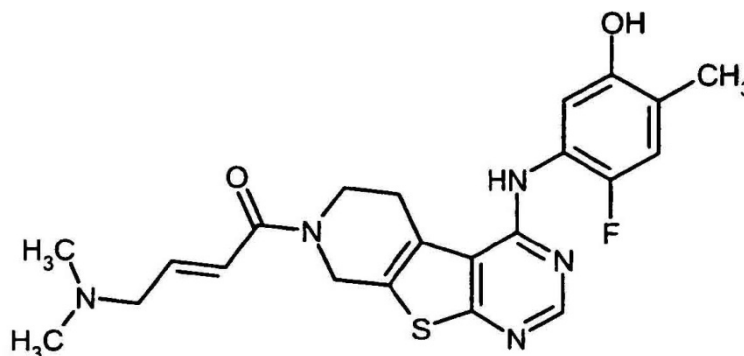
El compuesto se sintetizó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 122 a partir de clorhidrato de 2,4-difluoro-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol del Ejemplo 71A (100 mg, 0,27 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (63 mg, 0,38 mmol) dando 40 mg (32 %).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,21 (s, 6H), 3,08-3,27 (m, 4H), 3,85-3,98 (m, 2H), 4,82-4,98 (m, 2H), 6,64-6,81 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 2H), 8,10-8,15 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,90 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,68 min; EM (IEVpos): m/z = 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 138

- 10 5-((7-[(2E)-4-(Dimetilamino)but-2-en-1-yl]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]-pirimidin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilfenol



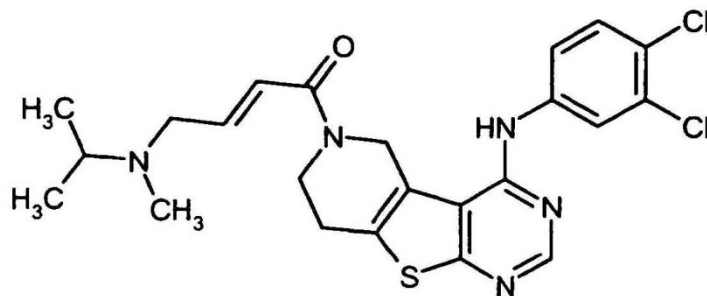
El compuesto se sintetizó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 122 a partir de clorhidrato de 4-fluoro-2-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenol del Ejemplo 72A (100 mg, 0,27 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (63 mg, 0,38 mmol) dando 29 mg (24 %).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,12 (s, 3H), 2,15-2,18 (s, 6H), 3,04-3,09 (m, 2H), 3,14-3,26 (m, 2H), 3,85-3,97 (m, 2H), 4,83-4,97 (m, 2H), 6,64-6,79 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 8,02-8,08 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,24 min; EM (IEVpos): m/z = 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 139

- 20 N-(3,4-Diclorofenil)-6-((2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



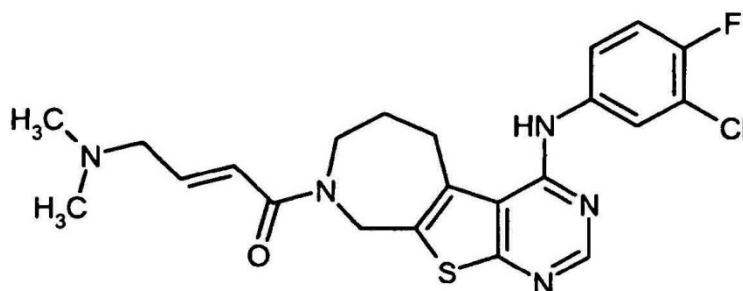
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89 a partir de N-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3',4':4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 76A (100 mg, 0,29 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-enoico del Ejemplo 2A (77 mg, 0,40 mmol) dando 56 mg (40 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,86-1,00 (m, 6H), 2,03-2,13 (m, 3H), 2,70-2,83 (m, 1H), 2,90-3,04 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,87-3,96 (m, 2H), 4,98-5,21 (m, 2H), 6,64 (dt, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,63 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,35 min; EM (IEVpos): m/z = 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 140

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-8-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-4-amina



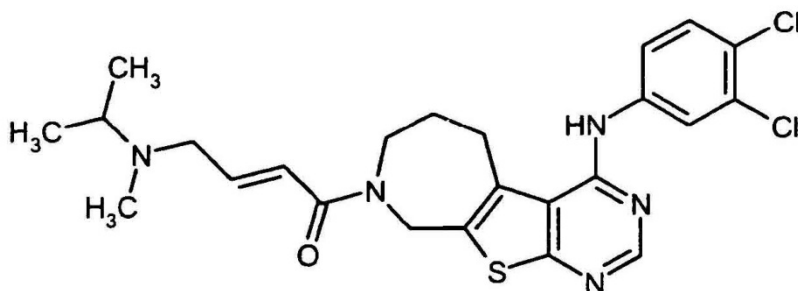
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89 a partir de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-4-amina del Ejemplo 81A (160 mg, pureza del 80 %, 0,37 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (85 mg, 0,51 mmol) dando 12 mg (7 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,09 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,99 (d, 1H), 3,03 (d, 1H), 3,23-3,33 (m, 4H), 3,84 (t, 1H), 3,89 (t, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 6,52-6,66 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,81-7,86 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,62 (d, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,93 min; EM (IEVpos): m/z = 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 141

N-(3,4-Diclorofenil)-8-[(2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-enil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-4-amina



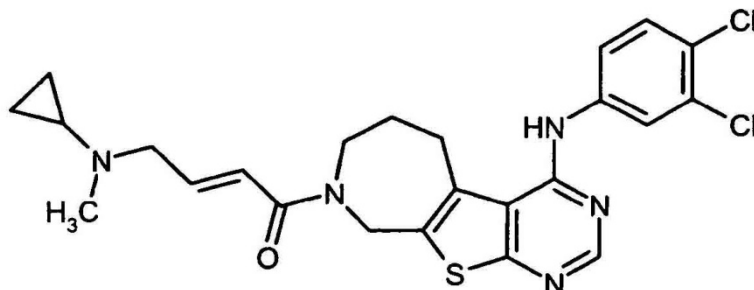
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89 a partir de N-(3,4-diclorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-4-amina del Ejemplo 82A (100 mg, 0,27 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-[metil(1-metiletil) amino]but-2-enoico del Ejemplo 2A (74 mg, 0,38 mmol) dando 71 mg (50 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,90 y 0,94 (d, $\Sigma 6\text{H}$), 2,01-2,10 (m, 5H), 2,65-2,80 (m, 1H), 3,06-3,15 (m, 2H), 3,22-3,32 (m, 2H), 3,84 (t, 1H), 3,89 (t, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 6,50-6,66 (m, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,26 min; EM (IEVpos): m/z = 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 142

8-[(2E)-4-[Ciclopropil(metil)amino]but-2-enil]-N-(3,4-diclorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-4-amina



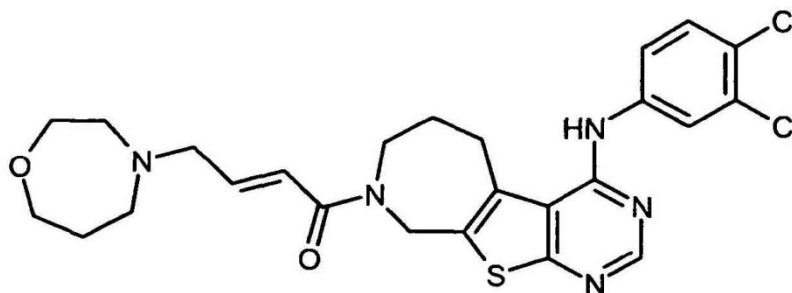
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 130, se preparó el compuesto del título a partir de ácido (2E)-4-bromobut-2-enoico (127 mg, 0,62 mmol), N-(3,4-diclorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-4-amina del Ejemplo 82A (150 mg, 0,41 mmol) y N-metilciclopropanamina (116 mg, 1,63 mmol) dando 21 mg (10 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,24-0,32 (m, 2H), 0,34-0,45 (m, 2H), 1,63-1,73 (m, 1H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,15 y 2,23 (s, $\Sigma 3\text{H}$), 3,20-3,32 (m, 4H), 3,84 (t, 1H), 3,89 (t, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 6,57-6,69 (m, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,04 min; EM (IEVpos): m/z = 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 143

N-(3,4-Diclorofenil)-8-[(2E)-4-(1,4-oxazepan-4-il)but-2-enil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-4-amina



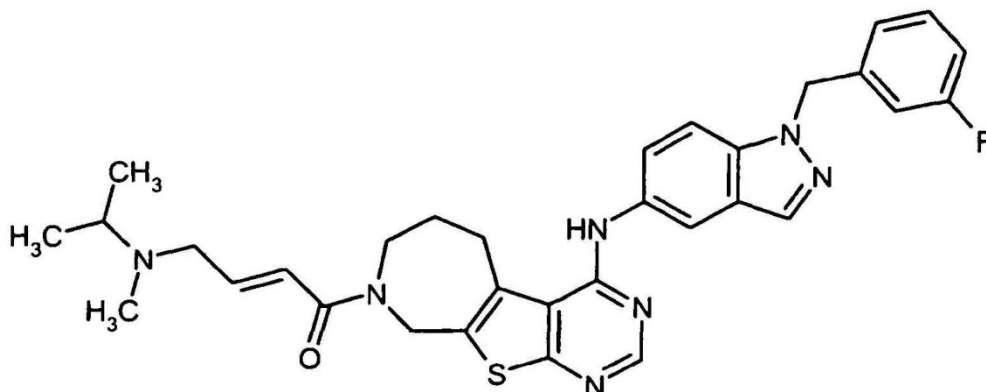
De manera análoga a la descrita para el Ejemplo 130, se preparó el compuesto del título a partir de ácido (2E)-4-bromobut-2-enoico (85 mg, 0,41 mmol), N-(3,4-diclorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-4-amina del Ejemplo 82A (100 mg, 0,27 mmol) y clorhidrato de 1,4-oxazepan (60 mg, 0,44 mmol) dando 41 mg (26 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,67-1,82 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,57-2,63 (m, 2H), 3,18-3,30 (m, 4H), 3,49-3,54 (m, 1H), 3,57-3,61 (m, 1H), 3,62-3,69 (m, 2H), 3,81-3,92 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 6,52-6,65 (m, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,02 min; EM (IEVpos): m/z = 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 144

N-[1-(3-Fluorobencil)-1H-indazol-5-il]-8-[(2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-enoil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-4-amina

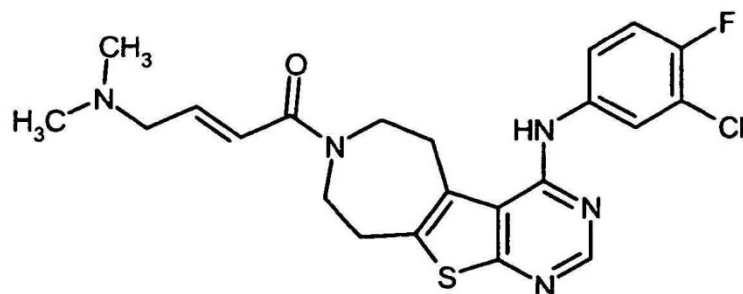


El compuesto del título se sintetizó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89 a partir de N-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-c]azepin-4-amina del Ejemplo 83A (100 mg, 0,23 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-enoico del Ejemplo 2A (61 mg, 0,32 mmol) dando 39 mg (29 %).

CL/EM (procedimiento 6): T_r = 1,27 min; EM (IEVpos): m/z = 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 145

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-d]azepin-4-amina



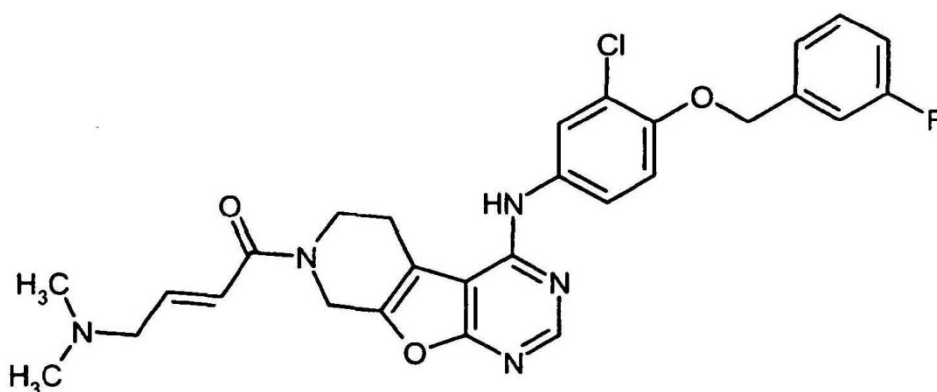
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89 a partir de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5',4':4,5]tieno-[2,3-d]azepin-4-amina del Ejemplo 85A (100 mg, 0,29 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (66 mg, 0,40 mmol) dando 89 mg (67 %).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,14 (s, 6H), 3,02-3,06 (m, 2H), 3,16-3,24 (m, 2H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 3H), 6,58-6,72 (m, 2H), 7,41 (dt, 1H), 7,54-7,60 (m, 1H), 7,83 (ddd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,55 (d, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,41 min; EM (IEVpos): m/z = 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 146

- 10 N-{3-Cloro-4-[(3-fluorofenil)oxi]fenil}-7-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]furo[2,3-d]pirimidin-4-amina



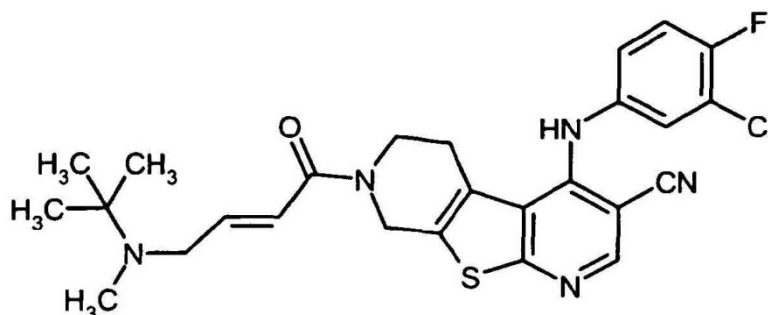
- 15 Se disolvió 4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)-5,8-dihidropirido[4',3':4,5]furo-[2,3-d]pirimidina-7(6H)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 86A (18 mg, 0,034 mmol) en 2-propanol (1,0 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno gaseoso 4 M en dioxano (0,25 ml, 1,0 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. Posteriormente, el disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se hizo reaccionar de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 89 con clorhidrato del ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico del Ejemplo 1A (8,0 mg, 0,048 mmol) dando 7,0 mg (38 %) del compuesto del título.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,17 (s, 6H), 2,88-2,97 (m, 2H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,81-3,90 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 6,63-6,79 (m, 2H), 7,17 (dt, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,47 (dt, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,58 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,70 min; EM (IEVpos): m/z = 536 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 147

- 25 7-[(2E)-4-[terc-Butil(metil)amino]but-2-enoil]-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-carbonitrilo



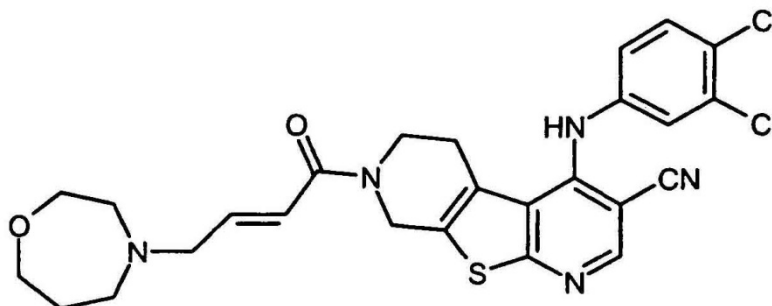
Se disolvió ácido (2E)-4-bromobut-2-enoico (100 mg, 0,61 mmol) y metilamina de terc-butilo (60 mg, 0,67 mmol) en DCM (3,0 ml). Se añadió DIPEA (94 mg, 0,73 mmol) y la mezcla se calentó durante la noche a 50 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió el compuesto del Ejemplo 55A (75 mg, 0,21 mmol), DCM (1,0 ml), EDCI (48 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (32 mg, 0,25 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, se diluyó con agua y la mezcla se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo vacío. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa dando 41 mg (37 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,03 (s, 9H), 2,09 (s, 3H), 2,98-3,04 (m, 2H), 3,13-3,17 (m, 2H), 3,74-3,87 (m, 2H), 4,84-4,99 (m, 2H), 6,61-6,69 (m, 2H), 6,98-7,07 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).

CL/EM (procedimiento 4): T_r = 1,53 min; EM (IEVpos): m/z = 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 148

4-[(3,4-Diclorofenil)amino]-7-[(2E)-4-(1,4-oxazepan-4-il)but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-carbonitrilo



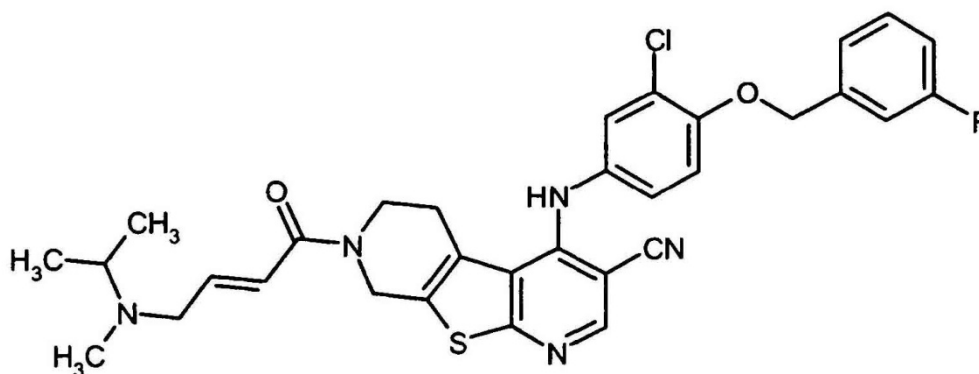
Se disolvió ácido (2E)-4-bromobut-2-enoico (53 mg, 0,32 mmol) y clorhidrato de 1,4-oxazepan (48 mg, 0,34 mmol) en DCM (2,0 ml) y se añadió DIPEA (96 mg, 0,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente se añadió 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-carbonitrilo del Ejemplo 88A (80 mg, 0,21 mmol), DIPEA (28 mg, 0,21 mmol) y EDCI (41 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadió agua y se extrajo la mezcla tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa dando 19 mg (16 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,26 (s, 2H), 1,77-1,86 (m, 2H), 2,60-2,67 (m, 2H), 2,95-3,04 (m, 2H), 3,58-3,67 (m, 4H), 3,70 (t, 2H), 3,75-3,90 (m, 2H), 4,87-5,03 (m, 2H), 6,67-6,79 (m, 2H), 6,90-6,99 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,98 (s ancho, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,98 min; EM (IEVpos): m/z = 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 149

4-[(3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)amino]-7-[(2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-enoil]-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-carbonitrilo



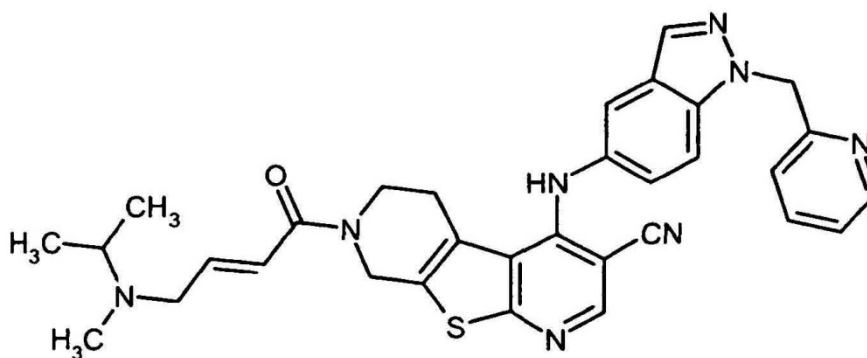
Se trató una solución de 4-((3-cloro-4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-5,6,7,8-tetrahidrotieno-[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-carbonitrilo del Ejemplo 90A (80 mg, 0,17 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-[metil(1-metiletil) amino]but-2-enoico del Ejemplo 2A (47 mg, 0,24 mmol) en DMF (2 ml) con DIPEA (89 mg, 0,69 mmol) y TBTU (83 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se purificó directamente por medio de HPLC preparativa dando 63 mg (61 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,95 (d, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,72-2,81 (m, 1H), 3,00-3,08 (m, 2H), 3,13-3,16 (m, 2H), 3,75-3,86 (m, 2H), 4,83-4,87 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,62-6,72 (m, 2H), 7,00-7,07 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,24-7,32 (m, 3H), 7,43-7,48 (m, 1H), 8,40-8,52 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 1,13 min; EM (IEVpos): m/z = 604 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 150

7-((2E)-4-[Metil(1-metiletil)amino]but-2-enoil)-4-[[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-carbonitrilo



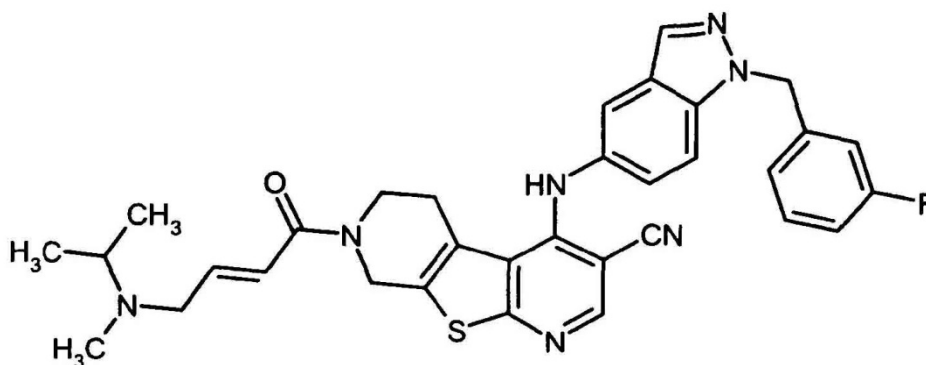
Se disolvió 4-[[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b:5,4-c']-dipiridin-3-carbonitrilo del Ejemplo 92A (70 mg, 0,16 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-[metil(1-metiletil) amino]but-2-enoico del Ejemplo 2A (43 mg, 0,22 mmol) en DMF (2,0 ml) y se añadió DIPEA (83 mg, 0,64 mmol) y TBTU (77 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se purificó directamente por medio de HPLC preparativa dando 50 mg (54 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,96 (d, 6H), 2,12 (s ancho, 3H), 3,00-3,06 (m, 1H), 3,09-3,24 (m, 4H), 3,74-3,87 (m, 2H), 4,83-4,98 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,62-6,75 (m, 2H), 6,83-6,90 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,48 (s ancho, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,69 (dt, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,50-8,55 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,81 min; EM (IEVpos): m/z = 577 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 151

4-[[1-(3-Fluorobencil)-1H-indazol-5-il]amino]-7-((2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-enoil)-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-carbonitrilo



El compuesto se sintetizó de manera análoga a la descrita para el Ejemplo 149 a partir de 4-[[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b:5,4-c']-3-dipiridina-carbonitrilo del Ejemplo 94A (90 mg, 0,20 mmol) y clorhidrato del ácido (2E)-4-[metil(1-metiletil)amino]but-2-enoico del Ejemplo 2A (54 mg, 0,28 mmol) dando 52 mg (44 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,95 (d, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,73-2,85 (m, 1H), 3,01-3,19 (m, 4H), 3,75-3,88 (m, 2H), 4,82-4,98 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,62-6,72 (m, 2H), 6,94-7,03 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (q, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,42-8,53 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento 2): T_r = 0,99 min; EM (IEVpos): m/z = 594 $[M+H]^+$.

B. Evaluación de la Actividad Biológica

La utilidad de los compuestos de la presente invención se puede ilustrar, por ejemplo, por su actividad in vitro en el ensayo de proliferación de células tumorales in vitro que se describe a continuación. La conexión entre la actividad en los ensayos de proliferación de células tumorales in vitro y la actividad antitumoral en el entorno clínico se ha establecido muy bien en la técnica. Por ejemplo, la utilidad terapéutica de taxol (Silvestrini y col. Stem Cells 1993, 11(6), 528-535), taxotere (Bissery y col. Anti Cancer Drugs 1995, 6(3), 339) e inhibidores de topoisomerasas (Edelman y col. Cancer Chemother. Pharmacol. 1996, 37(5), 385-393) se demostró con el uso de ensayos de proliferación tumoral in vitro.

La demostración de la actividad de los compuestos de la presente invención puede llevarse a cabo mediante ensayos in vitro, ex vivo e in vivo que son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la actividad de los compuestos de la presente invención, pueden usarse los siguientes ensayos.

Ensayo de cinasas:

La actividad inhibidora de EGFR de los compuestos de la presente invención se cuantificó utilizando el ensayo de EGFR HTRF como se describe en los siguientes párrafos:

Como cinasa se utilizó receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), purificado por afinidad a partir de células A431 de carcinoma humano de (Sigma-Aldrich, N° de cat. E3641). Como sustrato para la reacción de la cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-AEEEEYFELVAKKK (extremo C terminal en forma de amida) (disponible de, por ejemplo, Biosynthan GmbH, Berlin-Buch, Alemania).

Se incubó EGFR durante 30 min a 22 °C en presencia de diferentes concentraciones de compuestos de prueba en 5 μl de tampón de ensayo [Hepes 50 mM / NaOH pH 7,0, MgCl_2 1 mM, MnCl_2 5 mM, ditioneitol 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,5 mM, trifosfato de adenosina (ATP) 10 μM , sustrato 1 μM , Tween-20 al 0,005 % (v/v), dimetilsulfóxido al 1 % (v/v)]. La concentración de EGFR se ajustó en función de la actividad del lote de enzima y se eligió la apropiada para llevar a cabo el ensayo en el intervalo lineal; las concentraciones típicas son del orden de 20 U/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 μl de una solución de reactivos de detección de HTRF [estreptavidina-XLent 0,1 μM y PT66 quelato de Eu 1 nM, un quelato de europio marcado con anticuerpo anti-fosfotirosina (Perkin Elmer)] en una solución acuosa de EDTA [EDTA 80 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) de en HEPES 50 mM / NaOH pH 7,0].

La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XLent y al PT66 quelato de Eu. Posteriormente, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado por medición de la transferencia de energía de resonancia del PT66 quelato de Eu a la estreptavidina-XLent. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo un equipo RubyStar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se

normalizaron los datos (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo sin la enzima = 100 % de inhibición) y se calcularon los valores de CI_{50} mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa informático interno.

Los datos representativos para los compuestos de la presente invención se presentan en la Tabla 1:

5

Tabla 1

Ejemplo N°	CI_{50} de EGFR [nM]
5	1,0
10	1,1
12	1,0
13	2,0
14	1,0
23	4,6
31	1,0
70	1,0
81	12
84	1,4
86	5,0
87	19
90	1,0
95	10
119	1,0
123	1,0
134	1,0
139	9,2
143	1,0
148	4,3
151	6,4

10

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

15

El ensayo de proliferación de células tumorales usado para probar los compuestos de la presente invención implica una lectura denominada Ensayo de viabilidad celular luminiscente Cell Titer-Glow® desarrollado por Promega® (B. A. Cunningham, "A Growing Issue: Cell Proliferation Assays, Modern kits ease quantification of cell growth", The Scientist 2001, 15(13), 26; S. P. Crouch y col., "The use of ATP bioluminescence as a measure of cell proliferation and cytotoxicity", Journal of Immunological Methods 1993, 160, 81-88) que mide la inhibición de la proliferación

celular. La generación de una señal luminiscente corresponde a la cantidad de ATP presente, que es directamente proporcional al número de células metabólicamente activas (proliferantes).

Un ensayo de proliferación celular alternativo usado para probar los compuestos es el ensayo de violeta cristal que tiñe el ADN y las proteínas y por consiguiente cuantifica el número de células.

5 Ensayo de proliferación de células tumorales in vitro en la línea celular A431:

Se sembraron células A431 [carcinoma epidermoide humano, ATCC N° HTB-20, que sobreexpresan HER1 (EGFR, ErbB1)] a una densidad de 3000 células por pocillo en placas de cultivo tisular de fondo transparente negras de 96 pocillos en medio RPMI con suero fetal bovino al 10 % y se incubaron a 37 °C. Veinticuatro horas más tarde, se añadieron los compuestos de prueba a un intervalo de concentración final desde tan alto como 30 µM hasta tan bajo como 300 pM, en función de las actividades de los compuestos probados, en diluciones en serie a una concentración final de DMSO del 0,4 al 0,5 %. Las células se incubaron durante 72 horas a 37 °C en medio de crecimiento completo después de la adición del compuesto de prueba. A continuación, usando un kit de ensayo Promega Cell Titer Glo Luminescent®, se añadió a cada pocillo tampón de lisis que contenía 100 microlitros de la enzima luciferasa y su sustrato, mezcla de luciferina. Las placas se mezclaron durante 2 min en un agitador orbital para asegurar la lisis celular y se incubaron durante 10 min a temperatura ambiente en la oscuridad para estabilizar la señal de luminiscencia. Las muestras se leyeron en un aparato VICTOR 3 usando el protocolo de luminiscencia. Los valores de CI_{50} se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el programa informático propio de la empresa.

Como alternativa, la proliferación celular se midió por tinción con violeta cristal:

Se sembraron células A431 humanas cultivadas, de carcinoma epidermoide humano (ATCC N° HTB-20) a una densidad de 1500 células/punto de medición en 200 µl de medio de crecimiento (RPMI 1640, suero fetal de ternera al 10 %) en una placa de multivaloración de 96 pocillos. Después de 24 horas, se tiñeron las células de una placa (placa cero) con violeta cristal (véase a continuación), mientras que en las otras placas se reemplazó el medio por medio de cultivo recién preparado (200 µl) al que se le había añadido los compuestos de prueba en varias concentraciones (0 µM, y en el intervalo de 0,3 nM a 30 µM; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido era del 0,5 %). Las células se incubaron en presencia de las sustancias de prueba durante 4 días. La proliferación celular se determinó mediante tinción de las células con violeta cristal: se fijaron las células mediante la adición de 20 µl/punto de medición de una solución de glutaraldehído con una concentración del 11 % a temperatura ambiente durante 15 min. Después de lavar tres veces con agua las células fijadas, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron por adición de 100 µl/punto de medición de una solución de violeta cristal al 0,1 % (pH ajustado a pH 3 por adición de ácido acético). Después de lavar tres veces con agua las células teñidas, las placas se secaron a temperatura ambiente. Se disolvió el colorante mediante la adición de 100 µl/punto de medición de una solución de ácido acético al 10 % y se determinó la extinción mediante fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio porcentual en el crecimiento celular se calculó mediante la normalización de las mediciones de las extinciones de la placa del punto cero (= 0 %) y la extinción de las células no tratadas (0 µM) (= 100 %). Los valores de CI_{50} se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el programa informático propio de la empresa.

Los compuestos representativos de la presente invención mostraron inhibición de la proliferación de células tumorales en estos ensayos.

40 Ensayo de proliferación de células tumorales in vitro en la línea celular SK-BR-3:

Se sembraron células SK-BR-3 [cáncer de mama humano, ATCC N° HTB-30, que sobreexpresan HER2 (ErbB2)] a una densidad de 4000 células por pocillo en placas de cultivo tisular de fondo transparente negras de 96 pocillos en medio RPMI con suero fetal bovino al 10 % y se incubaron a 37 °C. Veinticuatro horas más tarde, se añadieron los compuestos de prueba a un intervalo de concentración final desde tan alto como 30 µM hasta tan bajo como 300 pM, en función de las actividades de los compuestos probados, en diluciones en serie a una concentración final de DMSO del 0,4 al 0,5 %. Las células se incubaron durante 72 horas a 37 °C en medio de crecimiento completo después de la adición del compuesto de prueba. A continuación, usando un kit de ensayo Promega Cell Titer Glo Luminescent®, se añadió a cada pocillo tampón de lisis que contenía 100 microlitros de la enzima luciferasa y su sustrato, mezcla de luciferina. Las placas se mezclaron durante 2 min en un agitador orbital para asegurar la lisis celular y se incubaron durante 10 min a temperatura ambiente en la oscuridad para estabilizar la señal de luminiscencia. Las muestras se leyeron en un aparato VICTOR 3 usando el protocolo de luminiscencia. Los valores de CI_{50} se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el programa informático propio de la empresa.

Como alternativa, la proliferación celular se midió por tinción con violeta cristal:

Se sembraron células SK-BR-3 humanas cultivadas, de cáncer de mama humano (ATCC N° HTB-30) a una densidad de 5000 células/punto de medición en 200 µl de medio de crecimiento (RPMI 1640, suero fetal de ternera al 10 %) en una placa de multivaloración de 96 pocillos. Después de 24 horas, se tiñeron las células de una placa (placa cero) con violeta cristal (véase a continuación), mientras que en las otras placas se reemplazó el medio por

medio de cultivo recién preparado (200 μ l) al que se le había añadido los compuestos de prueba en varias concentraciones (0 μ M, y en el intervalo de 0,3 nM a 30 μ M; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido era del 0,5 %). Las células se incubaron en presencia de las sustancias de prueba durante 4 días. La proliferación celular se determinó mediante tinción de las células con violeta cristal: se fijaron las células mediante la adición de 20 μ l/punto de medición de una solución de glutaraldehído con una concentración del 11 % a temperatura ambiente durante 15 min. Después de lavar tres veces con agua las células fijadas, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron por adición de 100 μ l/punto de medición de una solución de violeta cristal al 0,1 % (pH ajustado a pH 3 por adición de ácido acético). Después de lavar tres veces con agua las células teñidas, las placas se secaron a temperatura ambiente. Se disolvió el colorante mediante la adición de 100 μ l/punto de medición de una solución de ácido acético al 10 % y se determinó la extinción mediante fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio porcentual en el crecimiento celular se calculó mediante la normalización de las mediciones de las extinciones de la placa del punto cero (= 0 %) y la extinción de las células no tratadas (0 μ M) (= 100 %). Los valores de CI_{50} se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el programa informático propio de la empresa.

Los compuestos representativos de la presente invención mostraron inhibición de la proliferación de células tumorales en estos ensayos.

Ensayo de proliferación de células tumorales in vitro en células H1975:

Se sembraron células H1975 [carcinoma de pulmón de células no pequeñas humano, ATCC N° CRL-5908, que expresan HER1 mutante [(EGFR, ErbB1) (L858R,T790M)] a una densidad de 3000 células/pocillo en placas de cultivo tisular de fondo transparente negras de 96 pocillos en medio RPMI con suero fetal bovino al 10 % y se incubaron a 37 °C. Veinticuatro horas más tarde, se añadieron los compuestos de prueba a un intervalo de concentración final desde tan elevado como 30 μ M hasta tan bajo como 300 pM, en función de las actividades de los compuestos probados, en diluciones en serie a una concentración final de DMSO del 0,4 al 0,5 %. Las células se incubaron durante 72 horas a 37 °C en medio de cultivo completo después de la adición del compuesto de prueba. A continuación, usando un kit de ensayo Promega Cell Titer Glo Luminescent®, se añadió a cada pocillo tampón de lisis que contenía 100 microlitros de la enzima luciferasa y su sustrato, mezcla de luciferina. Las placas se mezclaron durante 2 minutos en un agitador orbital para asegurar la lisis celular y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente para estabilizar la señal de luminiscencia. Las muestras se leyeron en un aparato VICTOR 3 usando un protocolo de luminiscencia. Los valores de CI_{50} se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el programa informático propio de la empresa.

Como alternativa, la proliferación celular se midió por tinción con violeta cristal:

Se sembraron células H1975 humanas cultivadas a densidad de 3000 células/punto de medición en 200 μ l de medio de crecimiento (RPMI 1640, suero fetal de ternera al 10 %) en una placa de multivaloración de 96 pocillos. Después de 24 horas, se tiñeron las células de una placa (placa cero) con violeta cristal (véase a continuación), mientras que en las otras placas se reemplazó el medio por medio de cultivo recién preparado (200 μ l) al que se le había añadido los compuestos de prueba en varias concentraciones (0 μ M, y en el intervalo de 0,3 nM a 30 μ M; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido era del 0,5 %). Las células se incubaron en presencia de las sustancias de prueba durante 4 días. La proliferación celular se determinó mediante tinción de las células con violeta cristal: se fijaron las células mediante la adición de 20 μ l/punto de medición de una solución de glutaraldehído con una concentración del 11 % a temperatura ambiente durante 15 min. Después de lavar tres veces con agua las células fijadas, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron por adición de 100 μ l/punto de medición de una solución de violeta cristal al 0,1 % (pH ajustado a pH 3 por adición de ácido acético). Después de lavar tres veces con agua las células teñidas, las placas se secaron a temperatura ambiente. Se disolvió el colorante mediante la adición de 100 μ l/punto de medición de una solución de ácido acético al 10 % y se determinó la extinción mediante fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio porcentual en el crecimiento celular se calculó mediante la normalización de las mediciones de las extinciones de la placa del punto cero (= 0 %) y la extinción de las células no tratadas (0 μ M) (= 100 %). Los valores de CI_{50} se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el programa informático propio de la empresa.

Los compuestos representativos de la presente invención mostraron inhibición de la proliferación de células tumorales en estos ensayos.

Aunque la invención se ha dado a conocer con referencia a formas de realización específicas, es evidente que otros expertos en la técnica pueden elaborar otras formas de realización y variaciones de la invención sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. La interpretación de las reivindicaciones pretende incluir a la totalidad de tales formas de realización y variaciones equivalentes.

C. Ejemplos referidos a las composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden ilustrarse de la siguiente manera:

Solución estéril i.v.:

Se puede preparar una solución del compuesto deseado de la presente invención con una concentración de 5 mg/ml usando agua estéril inyectable, y ajustando el pH si es necesario. La solución se diluye para administración hasta 1-2 mg/ml con dextrosa al 5 % estéril y se administra como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos.

5 Polvo liofilizado para administración i.v.:

Se puede preparar una preparación estéril con (i) 100-1000 mg del compuesto deseado de la presente invención como un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300-3000 mg de dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina estéril inyectable o con dextrosa al 5 % hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye además con solución salina o dextrosa al 5 % hasta 0,2 a 0,4 mg/ml, y se administra como inyección i.v. rápida (bolo) o por infusión i.v. durante 15-60 minutos.

10

Suspensión intramuscular:

La siguiente solución o suspensión se puede preparar para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto de la presente invención deseado, insoluble en agua; carboximetilcelulosa sódica 5 mg/ml; Tween 80 4 mg/ml; cloruro sódico 9 mg/ml; alcohol bencílico 9 mg/ml.

15 Cápsulas de cubierta dura:

Se prepara una gran cantidad de cápsulas unitarias rellenando cápsulas duras de galantina convencionales de dos piezas, cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas blandas de gelatina:

20 Se prepara una mezcla del ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas blandas de gelatina que contienen 100 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El ingrediente activo puede disolverse en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de medicamento miscible en agua.

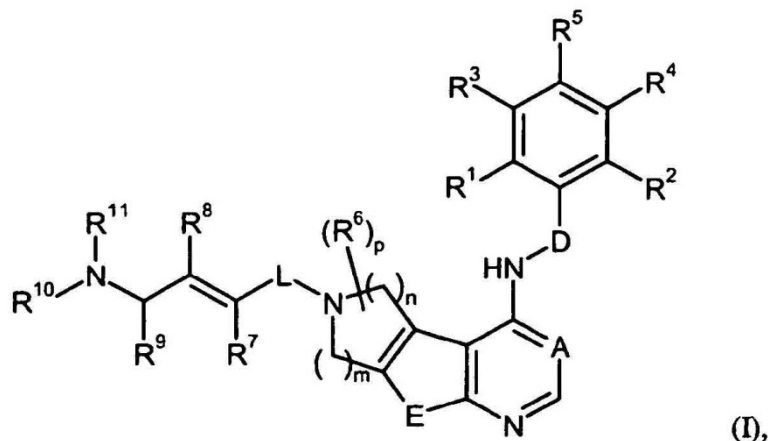
25 Comprimidos:

Se prepara una gran cantidad de comprimidos por medio de procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación sea de 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos acuosos y no acuosos para aumentar la palatabilidad, mejorar el aspecto y la estabilidad, o para retardar la absorción.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



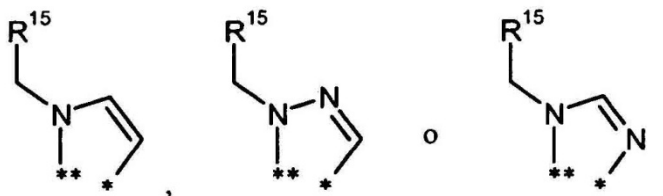
en la que

- 5 A es N o C-CN,
 D está ausente o es-CH₂- o -CH(CH₃)-,
 E es O, S o N-R¹², en el que
 R¹² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 L representa -C(=O)-, -S(=O)_q- o -S(=O)(=NR¹³)-, en el que
- 10 q es 1 o 2,
 y
 R¹³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 m es 1 o 2,
 n es 1, 2 o 3,
- 15 p es 0, 1 o 2,
 R¹ representa hidrógeno o halógeno,
 R² representa hidrógeno, halógeno o alquilo (C₁-C₄),
 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄),
 alquenilo (C₂-C₄) y alquinilo (C₂-C₄),
- 20 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄),
 alquenilo (C₂-C₄) y alquinilo (C₂-C₄),
 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄) y
 alquinilo (C₂-C₄),
 o
- 25 R⁵ es un grupo de la fórmula ♦-O-(CH₂)_r-R¹⁴, en la que
 ♦ indica el punto de unión,
 r es 0, 1 o 2,
 y

R¹⁴ representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),

o

5 R⁴ y R⁵ están unidos entre sí y forman un resto heterocíclico condensado de la fórmula



en las que

* indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁴
 ** indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁵, y

10 R¹⁵ representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),

R⁶ representa un sustituyente seleccionado independientemente el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

15 R⁷ y R⁸ representan ambos hidrógeno o se toman juntos para formar un enlace, que da como resultado un enlace acetilénico,

y
 ya sea

20 R⁹ y R¹⁰ están unidos, y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, que está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄), y

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o

25 R⁹ es hidrógeno,
 y, entonces

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el que

30 (i) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), oxo, amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino, alquil (C₁-C₄)carbonilamino, alcoxi (C₁-C₄)carbonilamino, hidroxycarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, S-alquil (C₁-C₄)sulfonimidoilo, cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde dichos sustituyentes de cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros a su vez están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, trifluormetilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino y dialquil (C₁-C₄)amino, y

35 (ii) dichos cicloalquilo (C₃-C₁₀) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino y dialquil (C₁-C₄)amino, o

40 R¹⁰ y R¹¹ están unidos, y tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino, alquil (C₁-C₄)carbonilamino, alquil (C₁-C₄)carbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, hidroxycarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil

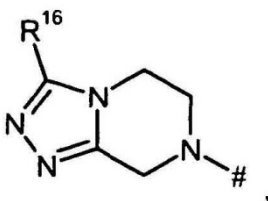
(C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el que

(i) dicho sustituyente alquilo (C₁-C₆) a su vez está opcionalmente sustituido con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), oxo, amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino, alquil (C₁-C₄)carbonilamino, alcoxi (C₁-C₄)carbonilamino, hidroxycarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros,

en el que dicho resto alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄), y

(ii) dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros a su vez están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino y dialquil (C₁-C₄)amino, o

R¹⁰ y R¹¹ están unidos, y tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de la fórmula



en la que

indica el punto de unión al grupo CHR⁹, y

R¹⁶ representa hidrógeno, trifluorometilo o alquilo (C₁-C₄).

o una de sus sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que L es -C(=O)-, p es 0 y k⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno, o una de sus sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que A es C-CN, o una de sus sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que D es -CH(CH₃)-, o una de sus sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que E es O, o una de sus sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que m y n son ambos 1, o una de sus sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R⁴ es hidroxilo, o una de sus sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que

A es N,

D está ausente o es -CH(CH₃)-,

E es S,

L es -C(=O)-,

m es 1,

n es 2,

p es 0,

R¹ representa hidrógeno, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R³ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, metoxi o etinilo,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi o etinilo,

5 R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano o metilo, o

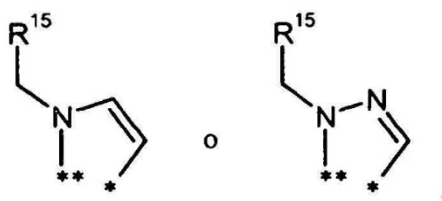
R⁵ es un grupo de la fórmula $\blacklozenge$ -O-CH₂-R¹⁴, en la que

$\blacklozenge$ indica el punto de unión,

y

10 R¹⁴ representa fenilo o piridilo que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi, o

R⁴ y R⁵ están unidos entre sí y forman un resto heterocíclico condensado de la fórmula



en las que

* indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁴,

15 ** indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁵,

y

R¹⁵ representa fenilo o piridilo que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi,

R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno,

20 R⁹ es hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇), en el que dichos alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇) están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino y dialquil (C₁-C₄)amino, y

25 R¹¹ representa alquilo (C₁-C₆) que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, ciano, alcoxi (C₁-C₄), amino, alquil (C₁-C₄)carbonilamino, alcoxi (C₁-C₄)carbonilamino, hidroxycarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, S-alquil (C₁-C₄)sulfonimidilo, cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros,

30 y que puede estar sustituido además con hidroxilo, monoalquil (C₁-C₄)amino o dialquil (C₁-C₄)amino-,

en el que dichos sustituyentes de cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros a su vez están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino y dialquil (C₁-C₄)amino,

35 o

R¹¹ representa cicloalquilo (C₃-C₇) que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), oxo, alcoxi (C₁-C₄) y amino, y que puede estar sustituido además con hidroxilo, monoalquil (C₁-C₄)amino o dialquil (C₁-C₄)amino, o

representa adamantilo,

o

R¹¹ representa heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, que está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino y dialquil (C₁-C₄)-amino.

o una de sus sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que

A es N,

D está ausente o es -CH(CH₃)-,

E es S,

L es -C(=O)-,

m es 1,

n es 2,

p es 0,

R¹ representa hidrógeno, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R³ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, metoxi o etinilo,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi o etinilo,

R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano o metilo, o

R⁵ es un grupo de la fórmula $\blacklozenge$ -O-CH₂-R¹⁴, en la que

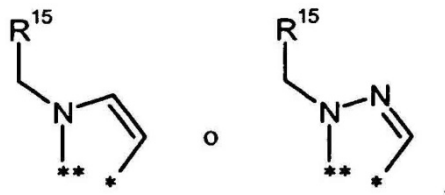
$\blacklozenge$ indica el punto de unión,

y

R¹⁴ representa fenilo o piridilo que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi,

o

R⁴ y R⁵ están unidos entre sí y forman un resto heterocíclico condensado de la fórmula



en las que

* indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁴,

** indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁵,

y

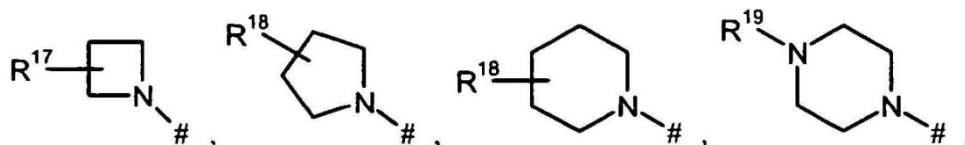
R¹⁵ representa fenilo o piridilo que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi,

R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno,

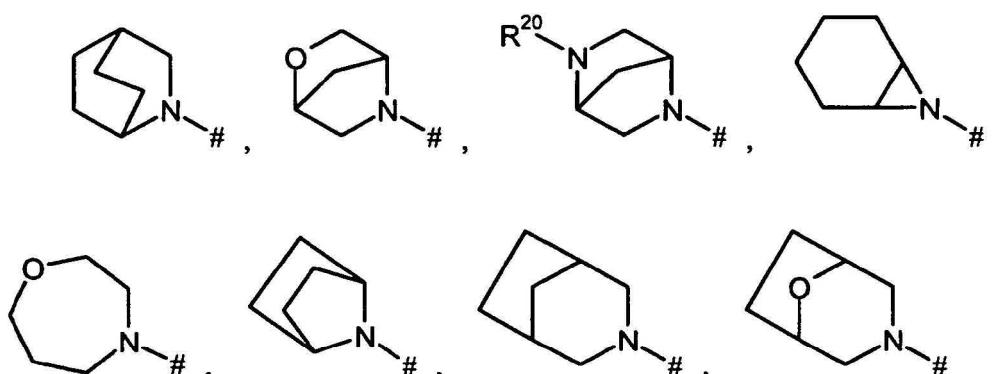
R⁹ es hidrógeno,

y

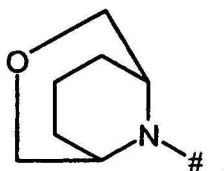
R¹⁰ y R¹¹ están unidos, y tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de la fórmula



5



o



en las que

representa el punto de unión al grupo CHR⁹,

10

R¹⁷ representa hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)carbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆)-cicloalquilo, fenilo o fenoxi, en el que dichos fenilo y fenoxi están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄), o representa alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino o dialquil (C₁-C₄)amino,

15

R¹⁸ representa alquil (C₁-C₄)carbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo, o representa alquilo (C₁-C₄) que está sustituido con alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino-, alquil (C₁-C₄)carbonilamino, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo o dialquil (C₁-C₄) aminocarbonilo,

20

R¹⁹ representa hidrógeno, alquil (C₁-C₄)carbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dichos cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄), o representa alquilo (C₁-C₄) que está sustituido con uno o dos residuos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), oxo, amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino, alcoxi

25

(C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, en el que dicho resto alcoxi (C₁-C₄) a su vez está opcionalmente sustituido con hidroxí, metoxi o etoxi, y

5 R²⁰ representa hidrógeno, alquil (C₁-C₄)carbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo o dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, o representa alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con hidroxí o alcoxi (C₁-C₄),

o una de sus sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

10. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que

A es N,

10 D está ausente o es -CH(CH₃)-,

E es S,

L es -C(=O)-,

m es 1,

n es 2,

15 p es 0,

R¹ representa hidrógeno, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R³ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, metoxi o etinilo,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, hidroxí, metoxi o etinilo,

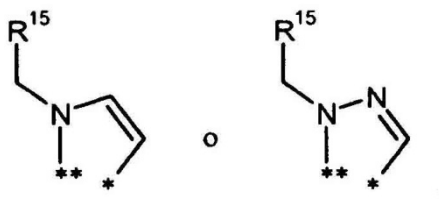
20 R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano o metilo, o

R⁵ es un grupo de la fórmula ♦ -O-CH₂-R¹⁴, en la que

♦ indica el punto de unión, y

R¹⁴ representa fenilo o piridilo que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi, o

25 R⁴ y R⁵ están unidos entre sí y forman un resto heterocíclico condensado de la fórmula



en las que

* indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁴,

** indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁵,

30 y

R¹⁵ representa fenilo o piridilo que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi,

R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno,

35 R⁹ y R¹⁰ están unidos, y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de pirrolidina o piperidina, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxí y alcoxi (C₁-C₄),

y

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

o una de sus sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

11. El compuesto de la reivindicación 1, 2, 7, 8 o 9, en el que

5 A es N,

D está ausente,

E es S,

L es -C(=O)-,

m es 1,

10 n es 2,

p es 0,

R¹ representa hidrógeno, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, flúor o cloro,

R³ representa hidrógeno, flúor, cloro o etinilo,

15 R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro o hidroxilo,

R⁵ representa hidrógeno, flúor o cloro, o

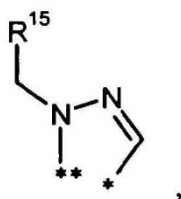
R⁵ es un grupo de la fórmula $\blacklozenge$ -O-CH₂-R¹⁴, en la que

$\blacklozenge$ indica el punto de unión,

y

20 R¹⁴ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o representa piridilo, o

R⁴ y R⁵ están unidos entre sí y forman un resto heterocíclico condensado de fórmula



en la que

25 * indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁴,

** indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁵,

y

R¹⁵ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o representa piridilo,

30 R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno,

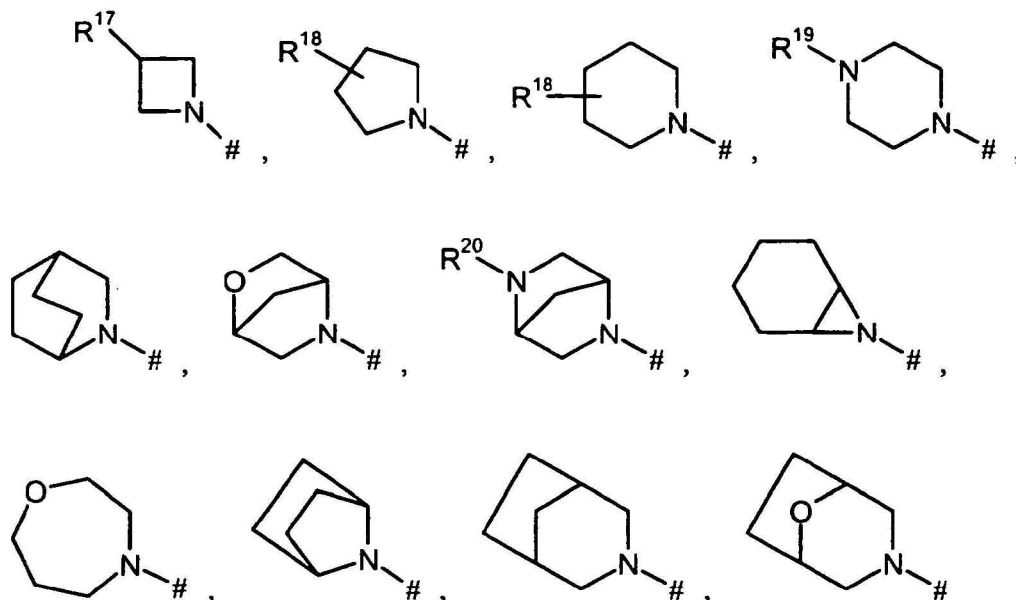
R⁹ es hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo, en el que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄), y

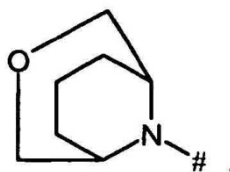
5

R¹¹ representa alquilo (C₁-C₄) que está sustituido con un grupo seleccionado de alcoxi (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el que dichos grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros a su vez están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos alquilo (C₁-C₄), o

R¹⁰ y R¹¹ están unidos, y tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de fórmula



or



10

en las que

representa el punto de unión al grupo CHR⁹,

R¹⁷ representa hidrógeno o fenoxi que está opcionalmente sustituido con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi,

15

R¹⁸ representa alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo o dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, o representa alquilo (C₁-C₄) que está sustituido con alcoxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)carbonilamino o alcoxi (C₁-C₄)carbonilo,

20

R¹⁹ representa alquil (C₁-C₄)carbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, fenilo, piridilo o pirimidinilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o metoxi, o representa alquilo (C₁-C₄) que está sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), dialquil (C₁-C₄)amino, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo y dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, y

R²⁰ representa dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄),

o una de sus sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

25

12. El compuesto de la reivindicación 1, 2 o 7, en el que

A es N,

D está ausente,

E es S,

L es -C(=O)-,

5 m es 1,

n es 2,

p es 0,

R¹ representa hidrógeno, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, flúor o cloro,

10 R³ representa hidrógeno, flúor, cloro o etinilo,

R⁴ representa hidroxilo,

R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

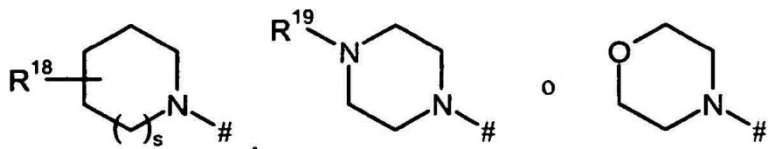
R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno,

R⁹ es hidrógeno,

15 R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo, en el que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, monoalquil (C₁-C₄)amino o dialquil (C₁-C₄)amino, y

R¹¹ representa alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆) que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, monoalquil (C₁-C₄)amino y dialquil (C₁-C₄)amino, o

20 R¹⁰ y R¹¹ están unidos, y tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de fórmula



en las que

indica el punto de unión al grupo CHR⁹,

25 s es 0, 1 o 2,

R¹⁸ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino o dialquil (C₁-C₄)amino, y

R¹⁹ representa alquilo (C₁-C₄),

o una de sus sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

30 **13.** El compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 6 o 7, en el que

A es C-CN,

D está ausente,

E es S,

L es -C(=O)-,

35 m es 1,

n es 1 o 2,

p es 0,

R¹ representa hidrógeno, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, flúor o cloro,

5 R³ representa hidrógeno, flúor, cloro o etinilo,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro o hidroxilo,

R⁵ representa hidrógeno, flúor o cloro, o

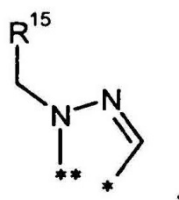
R⁵ es un grupo de la fórmula $\blacklozenge$ -O-CH₂-R¹⁴, en la que

$\blacklozenge$ indica el punto de unión,

10 y

R¹⁴ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o representa piridilo, o

R⁴ y R⁵ están unidos entre sí y forman un resto heterocíclico condensado de fórmula



15 en la que

* indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁴,

** indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁵,

y

20 R¹⁵ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o representa piridilo,

R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno,

R⁹ es hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo, en el que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄), y

25 R¹¹ representa alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆), en el que

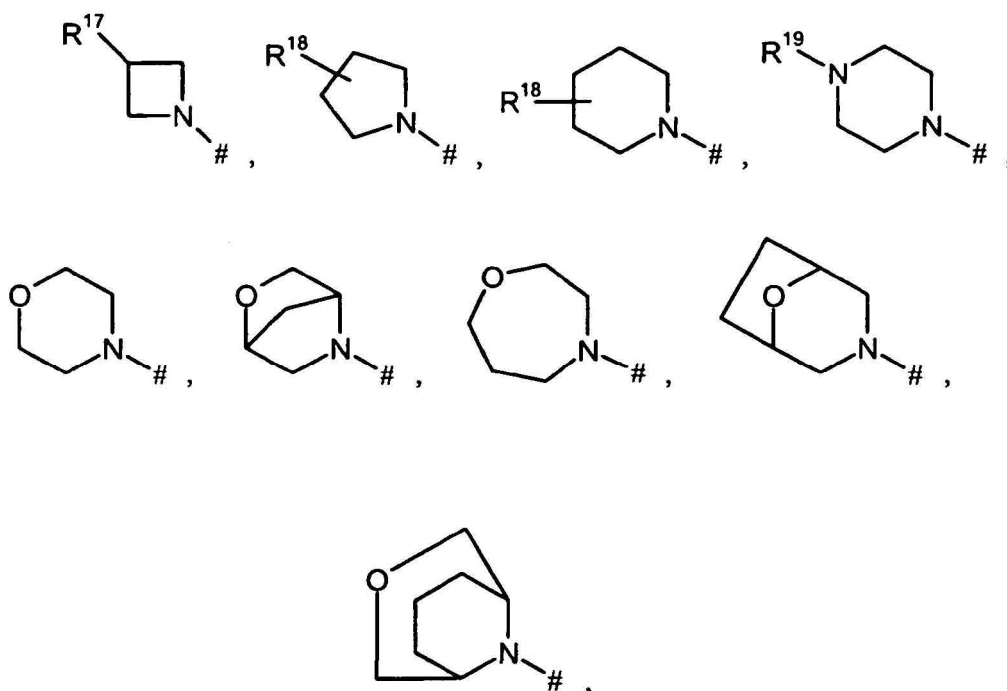
(i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino, hidroxicarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, heteroarilo de 5 o 6-miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros,

30 en el que dichos grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros a su vez están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos alquilo (C₁-C₄),

y

(ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄), o

35 R¹⁰ y R¹¹ están unidos, y tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de la fórmula



OI

en las que

indica el punto de unión al grupo CHR⁹,

R¹⁷ representa hidrógeno o fenoxi que está opcionalmente sustituido con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi,

R¹⁸ representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo o dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, o representa alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino-, alquil (C₁-C₄)carbonilamino o alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, y

R¹⁹ representa hidrógeno, alquil (C₁-C₄)carbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, fenilo, piridilo o pirimidinilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o metoxi, o representa alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil (C₁-C₄)aminocarbonilo o dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, o una de sus sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

14. El compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 5 o 7, en el que

A es N o C-CN,

D está ausente,

E es O,

L es -C(=O)-,

m es 1,

n es 2,

p es 0,

R¹ representa hidrógeno, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, flúor o cloro,

R³ representa hidrógeno, flúor, cloro o etinilo,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro o hidroxilo,

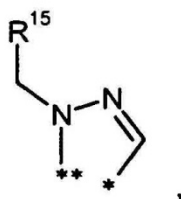
R⁵ representa hidrógeno, flúor o cloro, o

R⁵ es un grupo de la fórmula $\blacklozenge$ -O-CH₂-R¹⁴, en la que

$\blacklozenge$ indica el punto de unión, y

5 R¹⁴ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o representa piridilo, o

R⁴ y R⁵ están unidos entre sí y forman un resto heterocíclico condensado de fórmula



en la que

10 * indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁴,

** indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁵,

y

R¹⁵ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o representa piridilo,

15 R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno,

R⁹ es hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo, en el que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄), y

R¹¹ representa alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆), en el que

20 (i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino, hidroxycarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el que dichos grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros a su vez están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos alquilo (C₁-C₄),

25 y

(ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

o una de sus sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

15. El compuesto de la reivindicación 1, 2, 6 o 7, en el que

30 A es N,

D está ausente,

E es S,

L es -C(=O)-,

m es 1,

35 n es 1,

p es 0,

R¹ representa hidrógeno, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, flúor o cloro,

R³ representa hidrógeno, flúor, cloro o etinilo,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro o hidroxilo,

5 R⁵ representa hidrógeno, flúor o cloro, o

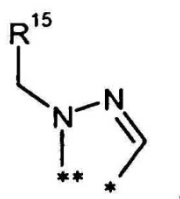
R⁵ es un grupo de la fórmula $\blacklozenge$ -O-CH₂-R¹⁴, en la que

$\blacklozenge$ indica el punto de unión,

y

10 R¹⁴ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o representa piridilo, o

R⁴ y R⁵ están unidos entre sí y forman un resto heterocíclico condensado de fórmula



en la que

* indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁴,

15 ** indica el punto de unión al anillo fenilo en la posición R⁵, y

R¹⁵ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o representa piridilo,

R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno,

R⁹ es hidrógeno,

20 R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo, en el que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄),

y

R¹¹ representa alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆), en el que

25 (i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)amino, dialquil (C₁-C₄)amino-, hidroxycarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4-a 7 miembros,

en el que dichos grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros a su vez están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos alquilo (C₁-C₄),

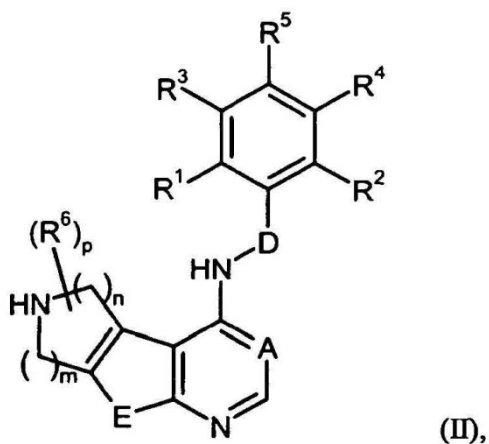
30 y

(ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

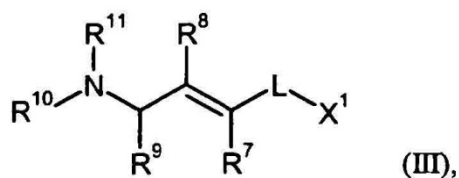
o una de sus sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

16. Un procedimiento para preparar un compuesto según se define en las reivindicaciones 1 a 15, que comprende

35 [A] hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que A, D, E, R^1 a R^6 , m, n y p tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 15,
en presencia de un reactivo de acoplamiento de amidas y/o una base, con un compuesto de fórmula (III)

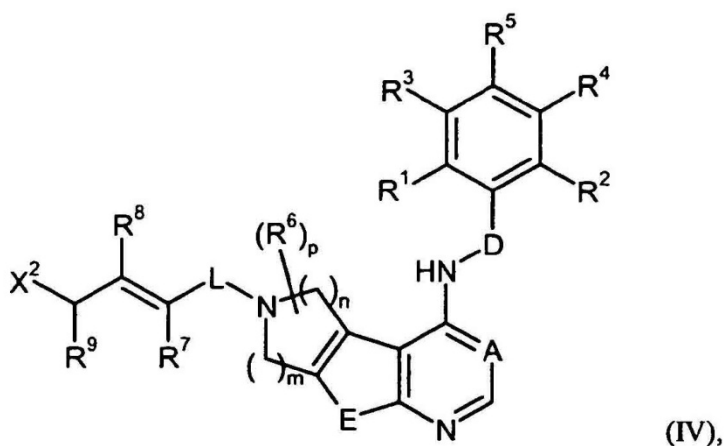


5 en la que L y R^7 a R^{11} tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 15, y

X^1 representa hidroxilo o un grupo saliente tal como cloro o bromo,

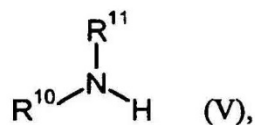
o

[B] hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

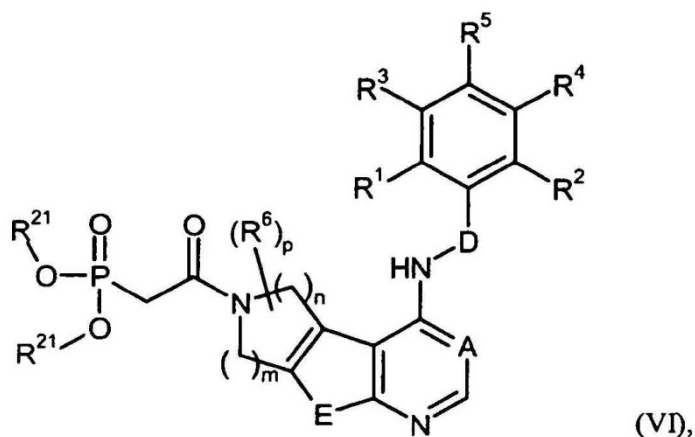


10 en la que A, D, E, L, R^1 a R^9 , m, n y p tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 15,
y

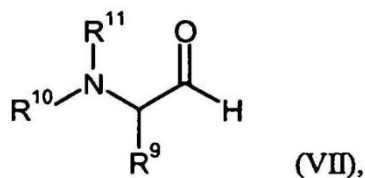
X^2 representa un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, mesilato o tosilato,
opcionalmente en presencia de una base auxiliar, con un compuesto de fórmula (V)



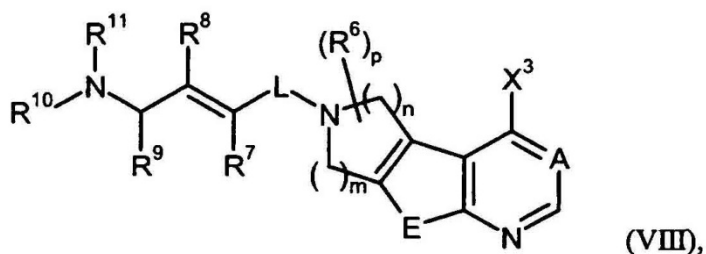
en la que R^{10} y R^{11} tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 15, o
[C] hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



- 5 en la que A, D, E, R^1 a R^6 , m, n y p tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 15,
y
 R^{21} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$),
en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (VII)

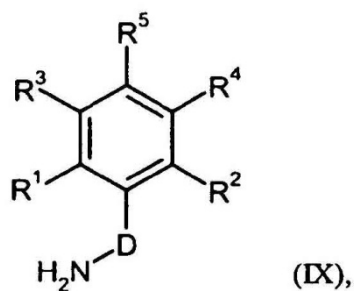


- 10 en la que R^9 , R^{10} y R^{11} tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 15, o
[D] hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)



en la que A, E, L, R^6 a R^{11} , m, n y p tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 15,
y

- 15 X^3 representa un grupo saliente tal como cloro, bromo o yodo,
en presencia de un ácido o una base o por medio de un catalizador de paladio, con un compuesto de
fórmula (IX)



en la que D y R¹ a R⁵ tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 15,

y opcionalmente convertir los compuestos resultantes de fórmula (I) en sus hidratos, solvatos, sales y/o hidratos o solvatos de las sales mediante tratamiento con los correspondientes disolventes y/o ácidos o bases.

17. Compuesto según se define en las reivindicaciones 1 a 15 para uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en las reivindicaciones 1 a 15, o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.