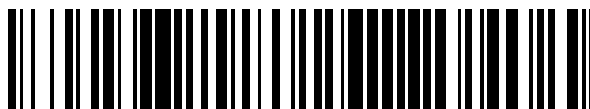


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 017**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04	(2006.01)	C07D 498/04	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 491/04	(2006.01)
A61K 31/4365	(2006.01)	C07D 513/04	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01)	A61K 31/4355	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/437	(2006.01)		
A61K 31/444	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)		
A61K 31/55	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2005** **E 05770304 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013** **EP 1781664**

54 Título: **Inhibidores de la señalización del receptor del VEGF y del receptor del HGF**

30 Prioridad:

30.07.2004 US 592913 P
20.05.2005 US 683038 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.01.2014

73 Titular/es:

METHYLGENE INC. (100.0%)
7150 Rue Frederick-Banting
Montréal, QC H4S 2A1, CA

72 Inventor/es:

VAISBURG, ARKADII;
WILLIAM, STEPHEN;
RAEPEL, FRANCK;
SAAVEDRA, OSCAR MARIO;
BERSTEIN, NAOMY;
GRANGER, MARIE-CLAUDE y
ZHAN, LIJIE

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 438 017 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

Inhibidores de la señalización del receptor del VEGF y del receptor del HGF

5 **Antecedentes de la invención**Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a la inhibición de la señalización del receptor del VEGF y la señalización del receptor HGF. Más particularmente, la invención se refiere a compuestos y compuestos para su uso en procedimientos para la inhibición de la señalización del receptor del VEGF y la señalización del receptor del HGF.

Sumario de la técnica relacionada

15 La angiogénesis es un componente importante de determinados procesos fisiológicos tales como embriogénesis y cicatrización de heridas pero la angiogénesis aberrante contribuye a algunos trastornos patológicos y, en particular, al crecimiento tumoral.^{1,2} El VEGF-A (factor de crecimiento endotelial vascular A) es un factor clave que estimula la neovascularización (angiogénesis) de los tumores.³⁻⁷ El VEGF induce proliferación y migración de las células endoteliales mediante señalización a través de dos receptores de afinidad, el receptor tirosina cinasa de tipo fms, Flt-1 y el receptor que contiene el dominio de inserción de la cinasa, KDR.^{8,9,10} Estas respuestas de señalización dependen críticamente de la dimerización del receptor y la activación de actividad tirosina cinasa receptora intrínseca (RTK). La unión del VEGF como homodímero unido a disulfuro estimula la dimerización del receptor y la activación del dominio RTK¹¹. La actividad cinasa autofosforila los residuos tirosina cinasa citoplasmáticos, que después sirven de sitios de unión para las moléculas implicadas en la propagación de una cascada de señalización.

20 Aunque es probable que se aclaren múltiples vías para ambos receptores, la señalización de KDR es la más estudiada, y se ha sugerido una respuesta mitogénica que implica las proteínas cinasa activadas por mitógeno ERK-1 y ERK-2¹².

30 La alteración de la vía de señalización del receptor del VEGF es un atractivo agente terapéutico en el cáncer. Se han examinado numerosos enfoques experimentales a la inhibición de la señalización del VEGF, incluido el uso de anticuerpos neutralizantes^{13,14,15}, antagonistas del receptor¹⁶, receptores solubles¹⁷, construcciones antisentido¹⁸ y estrategias negativas dominantes¹⁹.

35 A pesar de lo atractivo de la terapia antiangiogénica únicamente mediante inhibición del VEGF, existen varios problemas que limitan este enfoque. Los niveles de expresión de VEGF pueden elevarse a causa de numerosos estímulos diversos y, quizá lo más importante, el estado hipóxico de los tumores producido por la inhibición del VEGFr puede dar lugar a la inducción de factores que por sí mismos estimulen la invasión tumoral y la metástasis de modo que podrían debilitar el impacto de los inhibidores del VEGF como terapéutica para el cáncer²⁰.

40 El HGF (factor de crecimiento de los hepatocitos) y el receptor del HGF, c-met, están implicados en la capacidad de las células tumorales para debilitar la actividad de la inhibición del VEGF²⁰. Se ha sugerido que el HGF derivado de los fibroblastos estromales que rodean a las células tumorales o expresado por el propio tumor desempeña un papel crucial en la angiogénesis tumoral, la invasión y la metástasis^{21,22}. Por ejemplo, el crecimiento invasivo de determinadas células cancerosas se ve espectacularmente aumentado por las interacciones tumor-estroma en las que participa la vía de HGF/c-Met (receptor del HGF)^{23,24,25}. El HGF, inicialmente identificado como potente mitógeno de los hepatocitos^{26,27} es secretado principalmente por las células estromales y el HGF secretado puede estimular la motilidad e invasión de varias células cancerosas que expresan c-Met de un modo paracrino^{28,29,30}. La unión de HGF a c-Met conlleva la fosforilación del receptor y la activación de la vía de señalización Ras/proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), de modo que se potencian los comportamientos malignos de las células cancerosas^{30,31}.

50 Además, la estimulación de la propia vía de HGF/c-met puede producir la inducción de la expresión de VEGF, contribuyendo de este modo directamente a actividad angiogénica.³²

Por tanto, las estrategias o enfoques antiangiogénesis tumoral que se dirigen tanto a la señalización de VEGF/VEGFr como a la vía de señalización de HGF/c-met pueden eludir la capacidad de las células tumorales para superar la inhibición del VEGF solo y pueden representar mejores terapéuticas para el cáncer.

55

En el presente documento, los autores de la presente invención describen moléculas que son potentes inhibidores del receptor del VEGF KDR y del receptor del HGF c-met.

60 **Breve sumario de la invención**

La presente invención proporciona compuestos novedosos y compuestos para su uso en procedimientos para tratar enfermedades de proliferación celular. Los compuestos de la invención son inhibidores de función doble capaces de inhibir el VEGF y el HGF. De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona nuevos inhibidores de la señalización del receptor del VEGF y la señalización del receptor del HGF, incluyendo el receptor del VEGF KDR y el receptor del HGF c-met.

65

En un primer aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula A que son útiles como inhibidores de la señalización del receptor del VEGF y de la señalización del receptor del HGF.

- 5 En un segundo aspecto, la invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención que es un inhibidor de la señalización del receptor del VEGF y de la señalización del receptor del HGF, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 10 En un tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento de inhibición simultánea de la señalización del receptor del VEGF y de la señalización del receptor del HGF en una célula.

Lo anterior simplemente resume determinados aspectos de la invención y no se pretende que sea de naturaleza limitante. Estos y otros aspectos y realizaciones se describen más detalladamente más adelante.

15

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

- 20 La invención proporciona compuestos y compuestos para su uso en procedimientos para inhibir el receptor del VEGF KDR y el receptor del HGF c-met. La invención proporciona además composiciones para el tratamiento de enfermedades y estados patológicos de proliferación celular. La bibliografía de patentes y científica citada en el presente documento establece el conocimiento que está disponible para los expertos en la técnica. Las patentes, solicitudes de patente expedidas y referencias que se citan en el presente documento se incorporan en el presente documento por referencia en la misma medida que si se indicara que cada una de ellas, de forma específica e individual, se incorpora por referencia. En caso de incoherencias, prevalecerá la presente divulgación.

25

Para los propósitos de la presente invención, se usarán las siguientes definiciones (a no ser que se indique de forma expresa de otro modo):

- 30 Las expresiones “inhibidor de la señalización del receptor del VEGF” e “inhibidor de la señalización del receptor del HGF” se usan para identificar un compuesto que tiene una estructura como se define en el presente documento, que puede interactuar con un receptor del HGF y un receptor del VEGF e inhibir la actividad de HGF y VEGF. En algunas realizaciones preferidas, dicha reducción de la actividad es al menos aproximadamente de un 50%, más preferiblemente, al menos aproximadamente de un 75% y, aun más preferiblemente al menos aproximadamente de un 90%.

35

- Por simplicidad, los restos químicos se definen y se hace referencia a los mismos principalmente como restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.) No obstante, tales términos también se usan para expresar restos multivalentes correspondientes bajo las mismas circunstancias estructurales apropiadas evidentes para los expertos en la técnica. Por ejemplo, aunque un resto “alquilo” se refiere por lo general a un radical monovalente (por ejemplo $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), en ciertas circunstancias un resto de unión bivalente puede ser “alquilo”, en cuyo caso los expertos en la técnica comprenderán que el alquilo será un radical divalente (por ejemplo, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), que es equivalente al término “alquileno”. (De igual modo, en circunstancias en las que se requiere un resto divalente y se indique que es “arilo”, los expertos en la técnica comprenderán que el término “arilo” se refiere al resto divalente correspondiente, arileno.) Se sobreentiende que todos los átomos tienen sus números de valencia normales para la formación de enlaces (es decir, 4 para carbono, 3 para N, 2 para O y 2, 4 o 6 para S, dependiendo del estado de oxidación del S.) En ocasiones, un resto puede definirse como, por ejemplo, $(\text{A})_a\text{-B-}$, en el que a es 0 o 1. En tales casos, cuando a es 0, el resto es B-, y cuando a es 1, el resto es A-B. Además, una serie de restos divulgados en el presente documento existen en múltiples formas tautoméricas, todas las cuales se pretende que están incluidas por cualquier estructura tautomérica dada.

50

El término “hidrocarbilo” se refiere a un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico, cada uno como se define en el presente documento. Se usa un hidrocarbilo “ C_0 ” para hacer referencia a un enlace covalente. Así, “hidrocarbilo $\text{C}_0\text{-C}_3$ ” incluye un enlace covalente, metilo, etilo, etenilo, etinilo, propilo, propenilo, propinilo y ciclopropilo.

55

- El término “alquilo” tal como se emplea en el presente documento, se refiere a grupos alifáticos de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1-8 átomos de carbono y, más preferiblemente, 1-6 átomos de carbono, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes. Grupos alquilo preferidos incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo. Un alquilo “ C_0 ” (tal como en “alquilo $\text{C}_0\text{-C}_3$ ”) es un enlace covalente (como hidrocarbilo “ C_0 ”).

60

- El término “alquenilo” tal como se usa en el presente documento significa un grupo alifático de cadena lineal o ramificada insaturado con uno o más dobles enlace carbono-carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 2-8 átomos de carbono y, más preferiblemente 2-6 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes. Grupos alquenilo preferidos incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

65

El término “alquinilo” tal como se usa en el presente documento significa un grupo alifático de cadena lineal o ramificada insaturado con uno o más triples enlace carbono-carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 2-8 átomos de carbono y, más preferiblemente 2-6 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes. Grupos alquinilo preferidos incluyen, sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Un grupo “alquilenilo”, “alquenilenilo” o “alquinilenilo” es un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo, como se han definido antes en el presente documento, que está situado entre, y sirve para conectar, otros dos grupos químicos. Grupos alquilenilo preferidos incluyen, sin limitación, metileno, etileno, propileno y butileno. Grupos alquenilenilo preferidos incluyen, sin limitación, etenileno, propenileno y butenileno. Grupos alquinilenilo preferidos incluyen, sin limitación, etinileno, propinileno y butinileno.

El término “cicloalquilo” tal como se emplea en el presente documento incluye grupos hidrocarbonados cíclicos saturados y parcialmente insaturados que tienen 3 a 12 carbonos, preferiblemente 3 a 8 carbonos, y más preferiblemente 3 a 6 carbonos, en el que el grupo cicloalquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido. Grupos cicloalquilo preferidos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término “heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido antes en el presente documento, en el que uno o más átomos de carbono en la cadena están reemplazados por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH, N-alquilo, SO, SO₂, SO₂NH o NHSO₂.

Un grupo “arilo” es un resto aromático C₆-C₁₄ que comprende uno a tres anillos aromáticos, que está opcionalmente sustituido. Preferiblemente, el grupo arilo es un grupo arilo C₆-C₁₀. Grupos arilo preferidos incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antracenilo y fluorenilo. Un grupo “aralquilo” o “arilalquilo” comprende un grupo arilo unido de forma covalente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales puede, independientemente, estar opcionalmente sustituido o no sustituido. Preferiblemente, el grupo aralquilo es alquil(C₁-C₆)arilo(C₆-C₁₀), incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo y naftilmetilo.

Un grupo “heterociclilo” o “heterocíclico” es una estructura de anillo que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 átomos, en la que uno o más átomos están seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, SO y SO₂. El grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido en carbono en una o más posiciones. El grupo heterocíclico también está, independientemente, opcionalmente sustituido en nitrógeno con alquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, alcoxicarbonilo o aralcoxycarbonilo. Grupos heterocíclico preferidos incluyen, sin limitación, epoxi, aziridinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo y morfolino. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico está condensado con un grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo. Ejemplos de tales heterociclos condensados incluyen, sin limitación, tetrahidroquinolina y dihidrobenzofurano. Excluidos de forma específica del alcance de este término están los compuestos en los que un átomo de O o S de anillo sea adyacente a otro átomo de O o S.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a grupos que tienen 5 a 14 átomos de anillo, preferiblemente 5, 6, 9 o 10 átomos de anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a tres heteroátomos por anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. El término “heteroarilo” también pretende incluir grupos monocíclicos y bicíclicos. Por ejemplo, un grupo heteroarilo puede ser pirimidinilo, piridinilo, bencimidazolilo, tienilo, benzotiazolilo, benzofuranilo e indolinilo. Un grupo “heteroaralquilo” o “heteroarilalquilo” comprende un grupo heteroarilo unido de forma covalente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales está, de forma independiente, opcionalmente sustituido o no sustituido. Grupos heteroaralquilo preferidos comprenden un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo heteroarilo que tiene 5, 6, 9, o 10 átomos de anillo. Excluidos de forma específica del alcance de este término están los compuestos en los que tienen átomos de O y/o S de anillo adyacentes. Ejemplos de grupos heteroaralquilo preferidos incluyen piridilmetilo, piridiletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, tiazolilmetilo y tiazoliletilo.

Por simplicidad, la referencia a un heterociclilo o heteroarilo “C_n-C_m” significa un heterociclilo o heteroarilo que tiene de “n” a “m” átomos de anillo, donde “n” y “m” son números enteros. así, por ejemplo, un heterociclilo C₅-C₆ es un anillo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo, e incluye pirrolidinilo (C₅) y piperidinilo (C₆); heteroarilo C₆ incluye, por ejemplo, piridilo y pirimidilo.

Un grupo “arileno,” “heteroarileno” o “heterociclileno” es un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo, como se ha definido en el presente documento antes, que está posicionado entre, y sirve para conectar otros dos grupos químicos.

Heterociclos y heteroarilos preferidos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, piridotriazolilo,

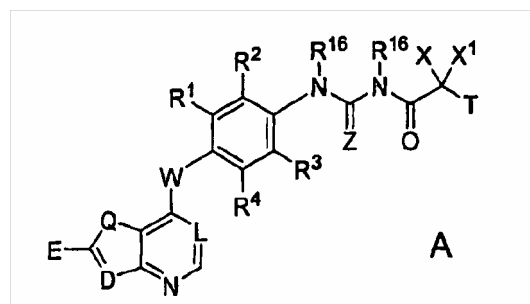
- benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo,
- 5 metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo,
- 10 quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.
- 15 Tal como se emplea en el presente documento, cuando un resto (por ejemplo, cicloalquilo, hidrocarbilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, urea, etc.) se describe como “opcionalmente sustituido” significa que el grupo tiene opcionalmente de uno a cuatro, preferiblemente de uno a tres, más preferiblemente uno o dos, sustituyentes no hidrógeno. Sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, halo, hidroxí, oxo (por ejemplo, un -CH- de anillo sustituido con oxo es un grupo -C(O)-), nitro, halohidrocarbilo, hidrocarbilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, amino,
- 20 acilamino, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, aminoalquilo, acilo, carboxi, hidroxialquilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alcanosulfonamido, arenosulfonamido, aralquilsulfonamido, alquilcarbonilo, aciloxi, ciano y ureido. Sustituyentes preferidos, que en sí mismos no están adicionalmente sustituidos (a no ser que se indique lo contrario) son:
- 25 (a) halo, hidroxí, ciano, oxo, carboxi, formilo, nitro, amino, amidino, guanidino,
- (b) alquilo C₁-C₅ o alquenilo o arilalquilo, imino, carbamoilo, azido, carboxamido, mercapto, hidroxí, hidroxialquilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alcoxicarbonilo C₁-C₈, ariloxicarbonilo, acilo C₂-C₈, acilamino C₂-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilalquiltio, ariltio, alquilsulfínilo C₁-C₈, arilalquilsulfínilo, arilsulfínilo, alquilsulfonilo C₁-C₈, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, *N*-alquilcarbamoilo C₁₃-C₆, *N,N*-dialquilcarbamoilo C₂-C₁₅, cicloalquilo C₃-C₇, aroilo, ariloxi, arilalquil éter, arilo, arilo condensado con un cicloalquilo o heterociclo u otro anillo arilo, heterociclo C₃-C₇, heteroarilo C₅-C₁₄, o cualquiera de estos anillos condensado con un cicloalquilo, heterociclilo o arilo, estando cada uno de los anteriores además opcionalmente sustituido con uno o más restos listados en (a), anterior; y
- 30 (c) -(CH₂)_s-NR³⁰R³¹, en el que s es de 0 (en cuyo caso el nitrógeno está directamente unido al resto que está sustituido) a 6, y R³⁰ y R³¹ son cada uno independientemente hidrógeno, ciano, oxo, carboxamido, amidino, hidroxialquilo C₁-C₈, alquilarilo C₁-C₃, aril-alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alcoxicarbonilo C₁-C₈, ariloxicarbonilo, aril-alcoxicarbonilo C₁-C₃, acilo C₂-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₈, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, aroilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo, estando cada uno de los anteriores además opcionalmente sustituido con uno o más restos listados en (a), anterior; o
- 35 R³⁰ y R³¹ tomados junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales están opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de (a), anterior.
- 40 Sustituyentes especialmente preferidos en grupos alquilo incluyen halógeno e hidroxí.
- 45 Sustituyentes especialmente preferidos en grupo de anillo, tales como arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, incluyen halógeno, alcoxi y alquilo.
- 50 Un “halohidrocarbilo” es un resto hidrocarbilo en el que de uno a todos los hidrógenos han sido reemplazados por uno o más halo.
- El término “halógeno” o “halo” tal como se emplea en el presente documento se refiere a cloro, bromo, flúor, o yodo. Tal como se emplea en el presente documento, el término “acilo” se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo o
- 55 arilcarbonilo. El término “acilamino” se refiere a un grupo amida unido en el átomo de nitrógeno (es decir, R-CO-NH-). El término “carbamoilo” se refiere a un grupo amida unido en el átomo de carbono carbonilo (es decir, NH₂-CO-). El átomo de nitrógeno de un sustituyente acilamino o carbamoilo está adicionalmente sustituido. El término “sulfonamido” se refiere a un sustituyente sulfonamida unido por cualquiera del átomo de azufre o el átomo de nitrógeno. El término “amino” pretende incluir NH₂, alquilamino, arilamino y grupos amino cíclicos. El término “ureido” tal como se emplea en el presente documento se refiere a un resto urea sustituido o no sustituido.
- 60 El término “radical” tal como se usa en el presente documento significa un resto químico que comprende uno o más electrones desapareados.
- 65 Un resto que está sustituido es aquel en el que uno o más hidrógenos han sido reemplazados independientemente por otro sustituyente químico. Como ejemplo no limitante, fenilos sustituidos incluyen 2-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo,

3-cloro-4-fluoro-fenilo y 2-fluoro-3-propilfenilo. Como otro ejemplo no limitante, n-octilos sustituidos incluyen 2,4-dimetil-5-etil-octilo y 3-ciclopentil-octilo. En esta definición están incluidos metilenos (-CH₂-) sustituidos con oxígeno para formar carbonilo (-CO-).

- 5 Un resto "no sustituido" como se ha definido antes (por ejemplo, cicloalquilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, etc.) significa que el resto que se ha definido antes no tiene ninguno de los sustituyentes opcionales para los cuales la definición del resto (anterior) los proporciona en caso contrario. Así, por ejemplo, aunque un "arilo" incluye fenilo y fenilo sustituido con un halo, "arilo no sustituido" no incluye fenilo sustituido con un halo.
- 10 A lo largo de la memoria descriptiva, se identifican realizaciones preferidas de uno o más sustituyentes químicos. Además, se prefieren combinaciones de realizaciones preferidas. Por ejemplo, el párrafo [0048] describe realizaciones preferidas de X y X¹ en los compuestos de fórmula (A) y el párrafo [0053] describe realizaciones preferidas de R¹ en los compuestos de fórmula (A). Así, también se contemplan en el alcance de la invención compuestos de fórmula (A) en la que X y X¹ son como se describe en el párrafo [0048] y R¹ es como se describe en el párrafo [0053]. Además, los compuestos excluidos de un género particular cualquiera de compuestos (por ejemplo, por medio de una cláusula de condición) se pretende que estén excluidos del alcance de la invención en su totalidad, incluyendo los de otros géneros divulgados, a no ser que expresamente se indique lo contrario.

Compuestos

- 20 En el primer aspecto, la invención comprende compuestos de fórmula (A), que son inhibidores de la señalización del receptor del VEGF y la señalización del receptor del HGF:



- 25 y sales farmacéuticamente aceptables y complejos de los mismos, en la que T se selecciona del grupo que consiste en arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, donde cada uno de dichos arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R²⁰ seleccionados independientemente; cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR¹⁷, -OCF₃, -NR¹⁷R¹⁸, -S(O)₀₋₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁷R¹⁷, C(O)OR¹⁷, -C(O)NR¹⁷R¹⁷, -N(R¹⁷)SO₂R¹⁷, -N(R¹⁷)C(O)R¹⁷, N(R¹⁷)C(O)OR¹⁷, -C(O)R¹⁷, -C(O)SR¹⁷, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, -O(CH₂)_narilo, -O(CH₂)_nheteroarilo, -(CH₂)₀₋₅arilo, -(CH₂)₀₋₅(heteroarilo), alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², un alquilcarbonilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₄, un amino opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄ y un grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a siete miembros saturado o insaturado, en el que T² se selecciona del grupo que consiste en -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂ y -NEt₂, y en el que el arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, y alquinilo C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos;

W se selecciona del grupo que consiste en O, S, NH y NMe;

- 40 Z se selecciona del grupo que consiste en O, o S y NH;

X y X¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, halo, ciano, o nitro, donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido, o

- 45 X y X¹, tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₇;

R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, halo, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR¹⁷, -NR¹⁷R¹⁸, -C(O)OR¹⁷, -C(O)R¹⁷, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, donde alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos;

- 50 R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en H y R¹⁸;

R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, arilo, (aril(alquilo C₁-C₆), heterociclilo y heterociclil(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o

- 55 R¹⁷ y R¹⁸, tomados junto con un nitrógeno común al que están unidos, forman un heterociclilo de cinco a siete

miembros opcionalmente sustituido, conteniendo opcionalmente el heterociclilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido al menos un heteroátomo de anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, O, S y P;

R^{16} se selecciona del grupo que consiste en -H, -CN, $-(CH_2)_{0-5}$ (arilo), $-(CH_2)_{0-5}$ (heteroarilo), alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , $-CH_2(CH_2)_{0-4}-T^2$, un alquilcarbonilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, y un grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a siete miembros saturado o insaturado, donde T^2 se selecciona del grupo que consiste en -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et y -NEt₂, y donde el arilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos;

Q es S;

D se selecciona del grupo que consiste en C-E y N;

L es N, o CR, donde R se selecciona del grupo que consiste en -H, halo, -CN, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 , donde el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos; y

E se selecciona del grupo que consiste en E^1 , E^2 y E^3 , donde:

E^1 se selecciona del grupo que consiste en -H, halógeno, nitro, azido, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , -C(O)NR⁴²R⁴³, -Y-NR⁴²R⁴³, -NR⁴²C(=O)R⁴³, -SO₂R⁴², -SO₂NR⁴²R⁴³, -NR³⁷SO₂R⁴², -NR³⁷SO₂NR⁴²R⁴³, -C(=N-OR⁴²)R⁴³, -C(=NR⁴²)R⁴³, -NR³⁷C(=NR⁴²)R⁴³, -C(=NR⁴²)NR³⁷R⁴³, -NR³⁷C(=NR⁴²)NR³⁷R⁴³, -C(O)R⁴², -CO₂R⁴², -C(O)(heterociclilo), -C(O)(arilo C_6-C_{10}), -C(O)(heteroarilo), -Y-(arilo C_6-C_{10}), -Y-(heteroarilo), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NR^{6a}R^{6b}, -NR^{6a}SO₂R^{6b}, -NR^{6a}C(O)R^{6b}, -OC(O)R^{6b}, -NR^{6a}C(O)OR^{6b}, -OC(O)NR^{6a}R^{6b}, -OR^{6a}, -SR^{6a}, -S(O)R^{6a}, -SO₂R^{6a}, -SO₃R^{6a}, -SO₂NR^{6a}R^{6b}, -SO₂NR⁴³, -COR^{6a}, -CO₂R^{6a}, -CONR^{6a}R^{6b}, fluoroalquilo C_1-C_4 , fluoroalcoxi C_1-C_4 , $-(CZ^3Z^4)_a$ CN, donde n es un número entero que varía de 0 a 6, y los grupos E^1 anteriormente citados distintos de -H y halógeno están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R^{38} seleccionados independientemente o E^1 se selecciona de un resto seleccionado del grupo que consiste en $-(CZ^3Z^4)_a$ -arilo, $-(CZ^3Z^4)_a$ -heterociclo, alquinilo (C_2-C_6), $-(CZ^3Z^4)_a$ -cicloalquilo (C_3-C_6), $-(CZ^3Z^4)_a$ -cicloalquenilo (C_5-C_6), alquenilo (C_2-C_6) y alquilo (C_1-C_6), que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Y^2 seleccionados independientemente, donde a es 0, 1, 2, o 3, y en el que, cuando a es 2 o 3, las unidades CZ^3Z^4 pueden ser iguales o distintas, donde:

cada R^{38} se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, azido, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -OC(O)R⁴⁰, -OC(O)OR⁴⁰, -NR³⁶C(O)R³⁹, -C(O)N³⁶R³⁹, -NR³⁶R³⁹, -OR³⁷, -SO₂NR³⁶R³⁹, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_i$ O(CH₂)_jNR³⁶R³⁹, $-(CH_2)_n$ O(CH₂)_iOR³⁷, $-(CH_2)_n$ OR³⁷, -S(O)_j(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_n$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ (heteroarilo C_5-C_{10}), $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros); -C(O)(CH₂)_n(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ O(CH₂)_j(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ O(CH₂)_j(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_j$ NR³⁹(CH₂)_iNR³⁶R³⁹, $-(CH_2)_j$ NR³⁹CH₂C(O)NR³⁶R³⁹, $-(CH_2)_j$ NR³⁹(CH₂)_iNR³⁷C(O)R⁴⁰, $-(CH_2)_j$ NR³⁹(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, $-(CH_2)_j$ NR³⁹(CH₂)_iS(O)_j(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_j$ NR³⁹(CH₂)_nR³⁶, -SO₂(CH₂)_n(arilo C_6-C_{10}), -SO₂(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_n$ NR³⁶R³⁹, -NR³⁷SO₂NR³⁶R³⁹, -SO₂R³⁶, alquenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} y alquilamino C_1-C_6 , donde j es un número entero que varía de 0 a 2, n es un número entero que varía de 0 a 6, i es un número entero que varía de 0 a 6, los restos $-(CH_2)_i$ - y $-(CH_2)_n$ - de los grupos R^{38} anteriores incluyen opcionalmente un doble enlace o triple enlace carbono-carbono en el que n es un número entero de 2 a 6, y los restos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de los grupos R^{38} anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, -OH, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -OC(O)R⁴⁰, -OC(O)OR⁴⁰, -NR³⁶C(O)R³⁹, -C(O)NR³⁶R³⁹, $-(CH_2)_n$ NR³⁶R³⁹, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , $-(CH_2)_n$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_n$ O(CH₂)_iOR³⁷ y $-(CH_2)_n$ OR³⁷, donde n es un número entero que varía de 0 a 6 e i es un número entero que varía de 2 a 6;

cada R^{42} y R^{43} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , -Y-(cicloalquilo C_3-C_{10}), -Y-(arilo C_6-C_{10}), -Y-(heteroarilo C_6-C_{10}), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-O-Y¹-OR³⁷, -Y¹-CO₂-R³⁷, y -Y¹-OR³⁷, donde los restos alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de los grupos R^{42} y R^{43} anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{44} , donde Y es un enlace o es $-(C(R^{37})(H))_n$, n es un número entero que varía de 1 a 6, y Y¹ es $-(C(R^{37})(H))_n$, o

R^{42} y R^{43} , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo C_5-C_9 o un anillo heteroarilo, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{44} seleccionados independientemente, con la condición de que R^{42} y R^{43} no estén unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

cada R^{44} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, azido, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -OC(O)R⁴⁰, -OC(O)OR⁴⁰, -NR³⁶C(O)R³⁹, -C(O)NR³⁶R³⁹, -NR³⁶R³⁹, -OR³⁷, -SO₂NR³⁶R³⁹, -SO₂R³⁶, -NR³⁶SO₂R³⁹, -NR³⁶SO₂NR³⁷R⁴¹, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , $-C_1-C_6$ alquilamino, $-(CH_2)_i$ O(CH₂)_jNR³⁶R³⁹, $-(CH_2)_n$ O(CH₂)_iOR³⁷, $-(CH_2)_n$ OR³⁷, -S(O)_j(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_n$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(CH₂)_n(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ O(CH₂)_j(arilo C_6-C_{10}),

5 C₁₀), -(CH₂)_nO(CH₂)_i(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_iNR³⁹(CH₂)_jNR³⁶R³⁹, -(CH₂)_iNR³⁹CH₂C(O)NR³⁶R³⁹, -(CH₂)_iNR³⁹(CH₂)_jNR³⁷C(O)R⁴⁰, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iS(O)_j(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nR³⁶, -SO₂(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), y -SO₂(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros) donde j es un número entero de 0 a 2, n es un número entero de 0 a 6 e i es un número entero que varía de 2 a 6, los restos -(CH₂)_i-y -(CH₂)_n- de los grupos R⁴⁴ anteriores incluyen opcionalmente un doble enlace o triple enlace carbono-carbono donde n es un número entero de 2 a 6, y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R⁴⁴ anteriores están opcionalmente sustituidos con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, -OH, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -OC(O)R⁴⁰, -OC(O)OR⁴⁰, -NR³⁶C(O)R³⁹, -C(O)NR³⁶R³⁹, -(CH₂)_nNR³⁶R³⁹, -SO₂R³⁶, -SO₂NR³⁶R³⁹, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷ y -(CH₂)_nOR³⁷, donde n es un número entero de 0 a 6 e i es un número entero de 2 a 6; y

15 cada R⁴⁰ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₁₀, -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), cicloalquilo C₃-C₁₀, y -(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), donde n es un número entero que varía de 0 a 6;

20 cada R³⁶ y R³⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -OH, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, -(CH₂)_nCN(CH₂)_nOR³⁷, -(CH₂)_nCN(CH₂)_nR³⁷, y -(CH₂)_nOR³⁷, donde n es un número entero que varía de 0 a 6 e i es un número entero que varía de 2 a 6, y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R³⁶ y R³⁹ anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -CO(O)R⁴⁰, -OC(O)OR⁴⁰, -NR³⁷C(O)R⁴¹, -C(O)NR³⁷R⁴¹, -NR³⁷R⁴¹, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, y -(CH₂)_nOR³⁷, donde n es un número entero que varía de 0 a 6 e i es un número entero que varía de 2 a 6, con la condición de que cuando R³⁶ y R³⁹ estén unidos ambos al mismo nitrógeno, entonces R³⁶ y R³⁹ no estén unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

25 cada R³⁷ y R⁴¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OR³⁶, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₁₀;

30 cada R^{6a} y R^{6b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -(CZ⁵Z⁶)_u-cicloalquilo (C₃-C₆), -(CZ⁵Z⁶)_u-cicloalqueno (C₅-C₆), -(CZ⁵Z⁶)_u-arilo, -(CZ⁵Z⁶)_u-heteroarilo, -(CZ⁵Z⁶)_u-heterociclo, alqueno (C₂-C₆) y alquilo (C₁-C₆), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Y³ seleccionados independientemente, donde u es 0, 1, 2, o 3, y en el que, cuando u es 2 o 3, las unidades CZ⁵Z⁶ pueden ser iguales o distintas, o

35 R^{6a} y R^{6b} tomados junto con átomos adyacentes pueden formar un heterociclo;

cada Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F y alquilo (C₁-C₆), o

40 cada Z³ y Z⁴, o Z⁵ y Z⁶ se seleccionan juntos para formar un carbociclo, o

dos grupos Z³ en átomos de carbono adyacentes se seleccionan juntos para formar opcionalmente un carbociclo;

45 cada Y² y Y³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, tetrazolilo, guanidino, amidino, metilguanidino, azido, -C(O)Z⁷, -OC(O)NH₂, -OC(O)NHZ⁷, -OC(O)NZ⁷Z⁸, -NHC(O)Z⁷, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHZ⁷, -NHC(O)NZ⁷Z⁸, -C(O)OH, -C(O)OZ⁷, -C(O)NH₂, -C(O)NHZ⁷, -C(O)NZ⁷Z⁸, -P(O)₃H₂, -P(O)₃(Z⁷)₂, -S(O)₃H, -S(O)₃Z⁷, -S(O)₂Z⁷, -S(O)₃Z⁷, -Z⁷, -OZ⁷, -OH, -NH₂, -NHZ⁷, -NZ⁷Z⁸, -C(=NH)NH₂, C(=NOH)NH₂, -N-morfolino, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalqueno (C₂-C₆), haloalquilo (C₂-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), -(CZ⁹Z¹⁰)_rNH₂, -(CZ⁹Z¹⁰)_rNHZ³, -(CZ⁹Z¹⁰)_rNZ⁷Z⁸, -X⁶(CZ⁹Z¹⁰)_r-cicloalquilo (C₃-C₈), -X⁶(CZ⁹Z¹⁰)_r-cicloalqueno (C₅-C₈), -X⁶(CZ⁹Z¹⁰)_r-arilo y -X⁶(CZ⁹Z¹¹)_r-heterociclo, donde

r es 1, 2, 3 o 4;

55 X⁶ se selecciona del grupo que consiste en O, S, NH, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂- y -S(O)₃-;

Z⁷ y Z⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un alqueno de 2 a 12 átomos de carbono, un alquinilo de 2 a 12 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, un cicloalqueno de 5 a 8 átomos de carbono, un arilo de 6 a 14 átomos de carbono, un heterociclo de 5 a 14 átomos de anillo, un aralquilo de 7 a 15 átomos de carbono, y un heteroaralquilo de 5 a 14 átomos de anillo, o

60 Z⁷ y Z⁸ juntos pueden formar opcionalmente un heterociclo;

Z⁹ y Z¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, alquilo (C₁-C₁₂), arilo (C₆-C₁₄), heteroarilo (C₅-C₁₄), aralquilo (C₇-C₁₅) y heteroaralquilo (C₅-C₁₄), o

65 Z⁹ y Z¹⁰ se toman juntos para formar un carbociclo, o

dos grupos Z^9 en átomos de carbono adyacentes se toman juntos para formar un carbociclo; o

5 dos grupos Y^2 o Y^3 cualesquiera unidos a átomos de carbono adyacentes pueden tomarse juntos para que sean $-O[C(Z^9)(Z^{10})]_rO$ o $-O[C(Z^9)(Z^{10})]_{r+1}$, o

dos grupos Y^2 o Y^3 cualesquiera unidos al mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes se pueden seleccionar para formar un carbociclo o heterociclo; y donde

10 cualquiera de los sustituyentes anteriormente citados que comprenden un grupo CH_3 (metilo), CH_2 (metileno), o CH (metino) que no está unido a un grupo halógeno, SO o SO_2 o a un átomo de N , O o S opcionalmente tiene en dicho grupo un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) y $-N[alquil (C_1-C_4)][alquilo (C_1-C_4)]$;

15 E^2 es $-C\equiv CH$ o $-C\equiv C-(CR^{45}R^{45})_n-R^{46}$;

R^{45} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H , alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_8);

20 R^{46} se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo, $N(R^{47})-C(O)-N(R^{47})(R^{48})$, $-N(R^{47})-C(S)-N(R^{47})(R^{48})$, $-N(R^{47})-C(O)-OR^{48}$, $-N(R^{47})-C(O)-(CH_2)_n-R^{48}$, $-N(R^{47})-SO_2R^{47}$, $-(CH_2)_nNR^{47}R^{48}$, $-(CH_2)_nOR^{48}$, $-(CH_2)_nSR^{49}$, $-(CH_2)_nS(O)R^{49}$, $-(CH_2)_nS(O)_2R^{49}$, $-OC(O)R^{49}$, $-OC(O)OR^{49}$, $-C(O)NR^{47}R^{48}$, heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CF_3$, alcoxi (C_1-C_6), $-NO_2$, alquilo (C_1-C_6), $-CN$, $-SO_2R^{50}$ y $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CF_3$, alcoxi (C_1-C_6), $-NO_2$, alquilo (C_1-C_6), $-CN$, $-SO_2R^{50}$ y $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$;

25 R^{47} y R^{48} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H , alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo, $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$, $-(CH_2)_nOR^{50}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{49}$, $-C(O)_2R^{49}$, $-(CH_2)_nSR^{49}$, $-(CH_2)_nS(O)R^{49}$, $-(CH_2)_nS(O)_2R^{49}$, $-(CH_2)_nR^{49}$, $-(CH_2)_nCN$, arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CF_3$, alcoxi (C_1-C_6), $-NO_2$, alquilo (C_1-C_6), $-CN$, $-(CH_2)_nOR^{49}$, $-(CH_2)_nheterociclilo$, $-(CH_2)_nheteroarilo$, $-SO_2R^{50}$ y $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$, y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CF_3$, alcoxi (C_1-C_6), $-NO_2$, alquilo (C_1-C_6), $-CN$, $-(CH_2)_nOR^{49}$, $-(CH_2)_nheterociclilo$, $-(CH_2)_nheteroarilo$, $-SO_2R^{50}$ y $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$, o

35 R^{47} y R^{48} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3-8 miembros;

40 R^{49} se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilalquilenilo (C_1-C_6), arilalquilenilo (C_1-C_6) donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CF_3$, alcoxi (C_1-C_6), $-NO_2$, alquilo (C_1-C_6), $-CN$, $-SO_2R^{50}$ y $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$, heteroarilalquilenilo (C_1-C_6) donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CF_3$, alcoxi (C_1-C_6), $-NO_2$, alquilo (C_1-C_6), $-CN$, $-SO_2R^{50}$ y $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$, arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CF_3$, alcoxi (C_1-C_6), $-NO_2$, alquilo (C_1-C_6), $-CN$, $-SO_2R^{50}$ y $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$, y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CF_3$, alcoxi (C_1-C_6), $-NO_2$, alquilo (C_1-C_6), $-CN$, $-SO_2R^{50}$ y $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$;

45 R^{50} y R^{51} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H , alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8) y $-C(O)R^{45}$, o

50 R^{50} y R^{51} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3-8 miembros; y

E^3 es el grupo definido por $-(Z^{11})-(Z^{12})_m-(Z^{13})_{ml}$, en el que:

Z^{11} es heterociclilo o heterociclileno;

55 Z^{12} se selecciona del grupo que consiste en $OC(O)$, $OC(S)$ y $C(O)$;

Z^{13} se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo, aralquilo, $N(H)R^{52}$, $(C_1-C_3)alquilo$, $-OR^{52}$, halo, $S(O)_2R^{56}$, hidroxialquilo (C_1-C_3) y haloalquilo (C_1-C_3);

60 m es 0 o 1;

ml es 0 o 1;

65 R^{52} se selecciona del grupo que consiste en H , $-(CH_2)_qS(O)_2R^{54}$, $R^{55}NR^{53}R^{53}$, $(C_1-C_3)alquilo$, $-(CH_2)_qOR^{53}$, $-C(O)R^{54}$ y $-C(O)OR^{53}$;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

R⁵³ es alquilo (C₁-C₃);

5 R⁵⁴ es alquilo (C₁-C₃) o N(H)R⁵³;

R⁵⁵ es alquilo (C₁-C₆); y

R⁵⁶ se selecciona del grupo que consiste en NH₂, alquilo (C₁-C₃) y OR⁵².

10 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0040], T es arilo o heteroarilo, donde cada uno de dichos arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R²⁰ seleccionados independientemente.

15 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0040], T se selecciona del grupo que consiste en arilalquilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde cada uno de dichos arilalquilo, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R²⁰ seleccionados independientemente.

20 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0042], R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, -OR¹⁷ y -C(O)OR¹⁷.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0043], R²⁰ es flúor o cloro.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0044], W es O.

25 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0045], Z es S u O.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0046], Z es S.

30 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0047], X y X¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆, donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0048], X y X¹ son ambos H.

35 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0048], X y X¹, tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₇.

40 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0050], R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, trihalometilo, OR¹⁷, -NR¹⁷R¹⁸ y alquilo C₁-C₆.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0051], R¹, R² y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halo y -OR¹⁷.

45 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0052], R¹ es H o halógeno.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0053], R¹ es halógeno.

50 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0054], R², R³ y R⁴ son cada uno H.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0055], R¹⁷ es a alquilo C₁-C₆.

55 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0056], R¹⁶ es H o alquilo C₁-C₆.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0057], D es C-E.

60 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0058], D es CH.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0059], L es C-R.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0059], R es H o halógeno.

65 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0059], L es N.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0062], E se selecciona del grupo que consiste en E¹ y E².

5 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0063], E es E¹.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0064], E es E¹, donde E¹ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, -C(O)NR⁴²R⁴³, -SO₂NR⁴²R⁴³, C(=NR⁴²)NR³⁷R⁴³, -CO₂N⁴², -C(O)(heterociclilo), -C(O)(heteroarilo), -Y-(arilo C₆-C₁₀), -Y-(heteroarilo), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -SR^{6a},
 10 -S(O)R^{6a}, -SO₂R^{6a}, donde cada uno de dichos E¹ distintos de H y halógeno está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R³⁸ seleccionados independientemente, o E¹ es alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Y² seleccionados independientemente.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0065], R³⁸ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -C(O)OR⁴⁰, -NR³⁶C(O)R³⁹, -C(O)NR³⁶R³⁹, -NR³⁶R³⁹, -OR³⁷, alquilo C₁-C₆, -
 15 (CH₂)_iO(CH₂)_jNR³⁶R³⁹, -(CH₂)_nOR³⁷, S(O)_i(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_n-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_iO(CH₂)_j-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_n-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iNR³⁶R³⁹,
 20 -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nR³⁶, -(CH₂)_nNR³⁶R³⁹, donde j es un número entero que varía de 0 a 2, n es un número entero que varía de 0 a 6, i es un número entero que varía de 1 a 6, los restos -(CH₂)_i- y -(CH₂)_n- de los grupos R³⁸ anteriores incluyen opcionalmente un doble enlace o triple enlace carbono-carbono en el que n es un número entero de 2 y 6, y los restos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de los grupos R³⁸ anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, -OH, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -OC(O)R⁴⁰, -OC(O)OR⁴⁰, -NR³⁶C(O)R³⁹, -C(O)NR³⁶R³⁹, -
 25 (CH₂)_nNR³⁶R³⁹, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, y -(CH₂)_nOR³⁷, donde n es un número entero que varía de 0 a 6 e i es un número entero que varía de 2 a 6.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0066], los restos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de los grupos R³⁸ anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y -C(O)OR⁴⁰.
 30

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0067], cada R⁴² y R⁴³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -Y-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -Y-(arilo C₆-C₁₀), -Y-(heteroarilo C₆-C₁₀) y -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), donde los restos cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de los grupos R⁴² y R⁴³ anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R⁴⁴.
 35

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0067], cada R⁴² y R⁴³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, -Y¹-CO₂-R³⁷ y -Y-OR³⁷.
 40

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0069], uno de R⁴² y R⁴³ es H.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0070], uno de R⁴² y R⁴³ es - (heteroarilo C₆-C₁₀) o -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros).
 45

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0071], Y es un enlace.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0071] Y es -(C(R³⁷)(H))_n.
 50

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0073], R⁴² y R⁴³, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo C₅-C₉ o un anillo heteroarilo, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R⁴⁴ seleccionados independientemente, con la condición de que R⁴² y R⁴³ no estén unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno.
 55

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0074], R⁴⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -C(O)NR³⁶R³⁹, -OR³⁷ y alquilo C₁-C₆.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0075], cada R⁴⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₁₀.
 60

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0076], cada R³⁶ y R³⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), y -(CH₂)_nOR³⁷, donde n es un número entero que varía de 0 a 6, y con la condición de que, cuando R³⁶ y R³⁹ estén unidos ambos al mismo nitrógeno, entonces R³⁶ y R³⁹ no estén unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno.
 65

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0077], cada R^{37} y R^{41} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y

5 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0078], R^{6a} se selecciona del grupo que consiste en $-(CZ^5Z^6)_u$ -arilo, $-(CZ^5Z^6)_u$ -heteroarilo y alquilo C_1-C_6 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Y^3 seleccionados independientemente, donde u es 0, 1, 2 o 3, y en el que, cuando u es 2 o 3, las unidades CZ^5Z^6 pueden ser iguales o distintas.

10 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0079], R^{6a} se selecciona del grupo que consiste en $-(CZ^5Z^6)_u$ -arilo y $-(CZ^5Z^6)_u$ -heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Y^3 seleccionados independientemente, donde u es 0.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0080], Y^2 es -OH.

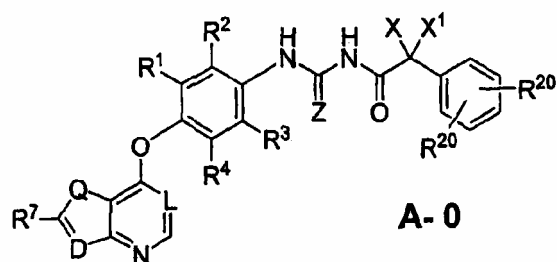
15 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0080], Y^3 es OH.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0040] a [0063], E^2 es $-C\equiv C-(CR^{45}R^{45})_n-R^{46}$, donde n es un número entero que varía de 1 a 6.

20 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0083], R^{45} es H.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0083] o [0084], R^{46} es a heterociclilo.

25 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0040], los compuestos están representados por la fórmula A-0:



30 y sales farmacéuticamente aceptables y complejos de los mismos, en la que:

Z es O o S;

35 X y X^1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , halo, ciano y nitro, donde el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido;

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, trihalometilo, $-OR^{17}$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , donde el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos;

40 Q es S;

D es CR^{11} , o N;

45 L es N, o CR, donde R es H, halo, -CN, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , o alquinilo C_2-C_6 , donde el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos; y

R^7 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , $-C(O)NR^9R^{10}$, $-C(O)$ (arilo C_6-C_{10}), $-C(O)$ (heterociclilo), $-C(O)$ (heteroarilo), $-Y$ -(arilo C_6-C_{10}), $-Y$ -(heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-Y$ -(heteroarilo), $-S$ -arilo, $-S$ -(alquilo C_1-C_6), $-SO$ -(alquilo C_1-C_6), $-SO_2$ -(alquilo C_1-C_6), $-Y-NR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$ o $-CO_2R^9$, donde el alquilo C_1-C_6 , arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno de forma independiente opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R^{38} seleccionados independientemente;

55 R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , $-Y$ -(cicloalquilo C_3-C_{10}), $-Y$ -(arilo C_6-C_{10}), $-Y$ -(heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-Y$ -(heteroarilo C_6-C_{10}), $-Y-O-Y^1-O-R^{11}$, $-Y^1-CO_2-R^{11}$, y $-Y-O-R^{11}$, donde el alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o más

sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{44} , o

R^9 y R^{10} , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo C_5-C_9 o un anillo heteroarilo, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{44} seleccionados independientemente, con la condición de que R^9 y R^{10} no estén unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

Y es un enlace o es $-(C(R^{11})(H))_t-$, donde t es un número entero de 1 a 6;

Y^1 es $-(C(R^{11})(H))_t-$,

R^{11} en cada aparición es independientemente H o alquilo C_1-C_6 ,

cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, trihalometilo, OR^{17} , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , donde el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos, y

cada R^{17} es un alquilo C_1-C_6 seleccionado independientemente, donde dicho alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0086], X y X^1 son ambos hidrógeno.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0086] a [0087], R^1 es hidrógeno o halógeno.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0086] a [0088], R^1 es flúor.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0086] a [0089], R^4 es hidrógeno o halógeno.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0086] a [0090], R^4 es flúor.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0086] a [0091], R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, trihalometilo y $-OR^{17}$.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0086] a [0092], R^3 y R^{20} son cada uno hidrógeno.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0086] a [0092], R^{20} es $-OR^{17}$.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0086] a [0094], D es CR^{11} .

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0086] a [0095], L es CH o N.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0086] a [0096], R^7 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , $-CONR^9R^{10}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-Y$ -(heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-Y$ -(heteroarilo), $-S$ -arilo, $-S$ -(alquilo C_1-C_6), $-SO$ -(alquilo C_1-C_6), o $-SO_2$ -(alquilo C_1-C_6), donde el alquilo C_1-C_6 no está sustituido o está sustituido con uno o dos de hidroxilo o halógeno, y el heterociclilo y el heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos de alcoxi, alquilo o haloalquilo.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0086] a [0097], R^7 es $-CONR^9R^{10}$.

En una realización preferida del compuesto de acuerdo con los párrafos [0086] a [0097], R^7 es Y-heteroarilo.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0098], R^9 y R^{10} son independientemente H, alquilo C_1-C_6 , $-Y-O-R^{11}$, $-Y$ -(heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-Y^1-CO_2-R^{11}$ o $-Y$ -(arilo C_6-C_{10}), donde el alquilo C_1-C_6 no está sustituido o está sustituido con uno o dos de hidroxilo o halógeno, y el heterociclilo y el arilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos de alcoxi, alquilo o haloalquilo.

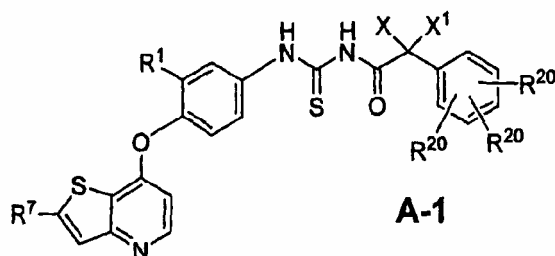
En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0098], R^9 y R^{10} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos formando un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, donde dicho anillo no está sustituido o está sustituido con uno o dos de alcoxi, alquilo o haloalquilo.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0086] a [0097], R^7 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , $-SO_2NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -(heterociclilo), $-Y$ -(heterociclilo de 5 a 10 miembros), o $-Y$ -(heteroarilo), donde el alquilo C_1-C_6 no está sustituido o está sustituido con uno o dos de hidroxilo o halógeno, y el heterociclilo y el

heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos de alcoxi, alquilo o haloalquilo.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0086] a [0102], Z es azufre.

- 5 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0040], los compuestos están representados por la fórmula A-1:



- 10 y sales farmacéuticamente aceptables y complejos de los mismos, en la que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos;

- 15 X y X¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆, donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido, o

X y X¹, tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₇;

- 20 R⁷ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, -C(O)NR⁹R¹⁰, -C(O)(arilo C₆-C₁₀), -C(O)(heterociclilo), -C(O)(heteroarilo), -Y-(arilo C₆-C₁₀), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo), -SR^{6a}, -S-arilo, -S-(heteroarilo), -S-(alquilo C₁-C₆), -SO-(alquilo C₁-C₆), -SO₂-(alquilo C₁-C₆), -Y-NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹, -C≡C-(CR⁴⁵R⁴⁵)_n-R⁴⁶ y -C(=NR⁴²)NR³⁷R⁴³, donde n es un número entero que varía de 0 a 6 y donde el C₁-C₆, arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno, de forma independiente, opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R³⁸ seleccionados independientemente;

- 25 R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆, -Y-(cicloalquilo C₃-C₁₀), heteroalquilo C₁-C₆, -Y-(arilo C₆-C₁₀), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo C₆-C₁₀), -Y-O-Y¹-O-R¹¹, -Y¹-CO₂-R¹¹, Y¹-C(O)OR³⁷ y -Y-O-R¹¹, donde dichos alquilo C₁-C₆, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁴⁴ seleccionados independientemente, o

- 30 R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo C₅-C₉ o un anillo heteroarilo, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R⁴⁴ seleccionados independientemente, con la condición de que R⁹ y R¹⁰ no estén unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

- 35 cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OR¹⁷ y -C(O)OR¹⁷;

Y es un enlace o es -(C(R¹¹)(H))_t-, donde t es un número entero de 1 a 6;

Y¹ es -(C(R¹¹)(H))_t-, y

- 40 R¹¹ en cada aparición es independientemente H o alquilo C₁-C₆.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0104], R¹ es hidrógeno o halógeno.

- 45 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0104] o [0105], R¹ es flúor.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0106], R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, -C(O)NR⁹R¹⁰, -Y-(arilo C₆-C₁₀), -Y-(heteroarilo), y -S-(alquilo C₁-C₆), donde dicho -Y-(arilo C₆-C₁₀), -Y-(heteroarilo) y -S-(alquilo C₁-C₆) están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R³⁸ seleccionados independientemente.

- 50 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0107], R⁷ es -C(=O)NR⁹R¹⁰, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴⁴ seleccionados independientemente.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0107], R⁷ es -C(=O)NR⁹R¹⁰, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴⁴ seleccionados independientemente.

- 55 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0107], R⁷ es -Y-(arilo C₆-C₁₀), opcionalmente sustituido con 1 a 5 R³⁸ seleccionados independientemente.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0107], R^7 es -Y-(heteroarilo), opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^{38} seleccionados independientemente.

5 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0110], R^{38} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-OR^{37}$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n$ -(heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iR^{36}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_n$ -(heteroarilo C_5-C_{10}), $-C(O)NR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_i$ -(heterociclilo de 5 a 10 miembros) y $-(CH_2)_jO(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$, donde n es un número entero que varía de 0 a 6, j es un número entero que varía de 0 a 2, i es un número entero que varía de 1 a 6 y donde los restos alquilo, heteroarilo y heterociclilo de los grupos R^{38} anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, -OH, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $NR^{36}C(O)R^{39}$, $-C(O)NR^{36}C^{39}$, $-(CH_2)_nNR^{36}C^{39}$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , $-(CH_2)_n$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, y $-(CH_2)_nOR^{37}$, donde n es un número entero que varía de 0 a 6 e i es un número entero que varía de 2 a 6.

15 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0111], R^{38} se selecciona del grupo que consiste en $-OR^{37}$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros) y $-(CH_2)_nO(CH_2)_i$ -(heterociclilo de 5 a 10 miembros).

20 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0112], R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , -Y-(arilo C_6-C_{10}), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo C_6-C_{10}), -Y-O- R^{11} y Y-C(O)OR³⁷, donde el alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , arilo, heterociclilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o más R^{44} seleccionados independientemente.

25 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0113], R^{44} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , $-OR^{37}$, $-C(O)NR^{36}R^{39}$ y $-C(O)OR^{46}$.

30 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0114], R^{36} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_nOR^{37}$ y $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), donde n es un número entero que varía de 0 a 6.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0115], R^{39} es H o alquilo C_1-C_6 .

35 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0116], R^{37} es H o alquilo C_1-C_6 .

40 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0117], R^{20} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, $-OR^{17}$ y $-C(O)OR^{17}$.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0118], R^{17} es H o alquilo C_1-C_6 .

45 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0119], R^{20} es halógeno.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0120], R^{20} es Cl o F.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0121], R^{6a} es $-(CZ^5Z^6)_u$ -arilo.

50 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0104] a [0106], R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , $-CONR^9R^{10}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^9NR^{10}$, -Y-(heterociclilo), -Y-heteroarilo, -S-arilo, -S-(alquilo C_1-C_6)-SO-(alquilo C_1-C_6), o $-SO_2$ -(alquilo C_1-C_6), donde el alquilo C_1-C_6 no está sustituido o está sustituido con uno o dos de hidroxilo o halógeno, y el heterociclilo y el heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos de alcoxi, alquilo o haloalquilo.

55 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0106], R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , $-SO_2NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -(heterociclilo), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo), -S-arilo, -S-(alquilo C_1-C_6), $-SO$ -(alquilo C_1-C_6), o $-SO_2$ -(alquilo C_1-C_6), donde el alquilo C_1-C_6 no está sustituido o está sustituido con uno o dos de hidroxilo o halógeno, y el heterociclilo y el heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos de alcoxi, alquilo o haloalquilo.

60 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0108] R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , -Y-O- R^{11} , -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-Y^1-CO_2-R^{11}$, -Y-(arilo C_6-C_{10}) y -Y-(heteroarilo C_6-C_{10}), donde el alquilo C_1-C_6 no está sustituido o está sustituido con uno o dos de hidroxilo o halógeno, y el heterociclilo, el arilo y el heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos de alcoxi, alquilo o haloalquilo.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0108], R^9 y R^{10} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos formando un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, donde dicho anillo no está sustituido o está sustituido con uno o dos de alcoxi, alquilo o haloalquilo.

5

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0108], NR^9R^{10} se selecciona de:

10 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0110], R^7 es heteroarilo no sustituido.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0128], R^7 es tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo e imidazolilo, cada uno de los cuales preferiblemente no está sustituido o está sustituido con uno o dos de alcoxi o alquilo. [0123] o [0124],

15

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0123] o [0124], R^7 es alquilo C_1 - C_6 , no sustituido o sustituido con hidroxilo.

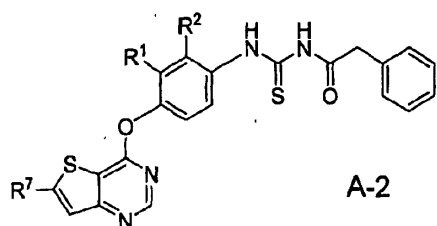
En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0130], X y X¹ son ambos H.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0131], R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0132], R³⁸ se selecciona del grupo que consiste en -OR³⁷, alquilo C₁-C₆ y -(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), donde n es un número entero que varía de 0 a 6.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0104] a [0133], R³⁷ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0040], los compuestos están representados por la fórmula A-2:



y sales farmacéuticamente aceptables y complejos de los mismos, en la que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, donde el alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ y alquino C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos;

R² se selecciona del grupo que consiste en H y halógeno;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₆, -C(O)NR⁹R¹⁰, -C(O)(arilo C₆-C₁₀), -C(O)(heterociclilo), -C(O)(heteroarilo), -Y-(arilo C₆-C₁₀), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo), -S-arilo, -S-(alquilo C₁-C₆), -SO-(alquilo C₁-C₆), -SO₂(alquilo C₁-C₆), -Y-NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰ y -CO₂R⁹, donde el alquilo C₁-C₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo están cada uno, de forma independiente, opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R³⁸ seleccionados independientemente;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, -Y-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -Y-(arilo C₆-C₁₀), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo C₆-C₁₀), -Y-O-Y¹-O-R¹¹, -Y¹-CO₂-R¹¹ y -Y-O-R¹¹, donde el alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁴⁴ seleccionados independientemente, o

R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo C₅-C₉ o un anillo heteroarilo, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R⁴⁴ seleccionados independientemente, con la condición de que R⁹ y R¹⁰ no estén unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

Y es un enlace o es -(C(R¹¹)(H))_t, donde t es un número entero de 1 a 6;

Y₁ es -(C(R¹¹)(H))_t, y

R¹¹ en cada aparición es independientemente H o alquilo C₁-C₆.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0135], R¹ es hidrógeno o halógeno.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0135] o [0136], R¹ es flúor.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0135] a [0137], R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H y halógeno.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0135] a [0138], R⁴ es flúor.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0135] a [0139], R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₆, -C(O)NR⁹R¹⁰, -SO₂NH₂, -SO₂NR⁹R¹⁰, -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo), -S-arilo, -S-(alquilo C₁-C₆), -SO-(alquilo C₁-C₆) y -SO₂(alquilo C₁-C₆), donde el alquilo

C₁-C₆, heterociclilo, heteroarilo y arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R³⁸ seleccionados independientemente.

5 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0135] a [0139], R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₆, -C(O)NR⁹R¹⁰, -SO₂NH₂, -SO₂NR⁹R¹⁰, -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo), -S-arilo, -S-(alquilo C₁-C₆), -SO-(alquilo C₁-C₆) y -SO₂-(alquilo C₁-C₆), donde el alquilo C₁-C₆ no está sustituido o está sustituido con uno o dos de hidroxilo o halógeno, y el heterociclilo y el heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos de alcoxi, alquilo, haloalquilo o -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷.

10 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0135] a [0139], R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₆, -SO₂NR⁹R¹⁰, -C(O)(heterociclilo), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo), -S-arilo, -S-(alquilo C₁-C₆), -SO-(alquilo C₁-C₆) y -SO₂-(alquilo C₁-C₆), donde el alquilo C₁-C₆ no está sustituido o está sustituido con uno o dos de hidroxilo o halógeno, y el heterociclilo y el heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos de alcoxi, alquilo, haloalquilo o -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷.

15 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0135] a [0142], R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, -C(O)NR⁹R¹⁰, -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo), -S-(alquilo C₁-C₆) y -SO-(alquilo C₁-C₆), donde el alquilo C₁-C₆ no está sustituido o está sustituido con uno o dos de hidroxilo o halógeno, y el heterociclilo y el heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos de alcoxi, alquilo, haloalquilo o -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0135] a [0143], R⁷ es -C(O)NR⁹R¹⁰.

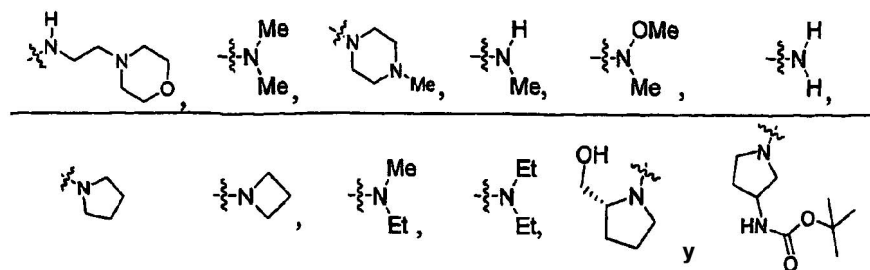
25 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0144], R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, -Y-O-R¹¹, -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y¹-CO₂-R¹¹ y -Y-(arilo C₆-C₁₀), donde los restos alquilo, heterociclilo y arilo de los grupos R⁹ y R¹⁰ anteriores están opcionalmente sustituidos con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴⁴.

30 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0144] o [0145], R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, -Y-O-R¹¹, -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y¹-CO₂-R¹¹ y -Y-(arilo C₆-C₁₀), donde el alquilo C₁-C₆ no está sustituido o está sustituido con uno o dos de hidroxilo o halógeno, y el heterociclilo y el arilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos de alcoxi, alquilo, haloalquilo o -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷.

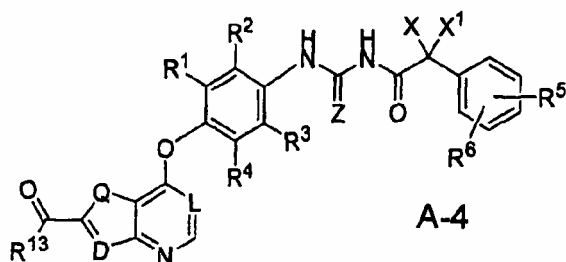
35 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0144], R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo C₅-C₉ o un anillo heteroarilo, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R⁴⁴ seleccionados independientemente, con la condición de que R⁹ y R¹⁰ no estén unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno.

40 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0147], R⁹ y R¹⁰ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos formando un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, donde dicho anillo no está sustituido o está sustituido con uno o dos de alcoxi, alquilo o haloalquilo.

45 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0144], NR⁹NR¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en:



50 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0040], los compuestos están representados por la fórmula A-4:



y sales farmacéuticamente aceptables y complejos de los mismos, en la que:

5 Z es O o S;

X y X¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, halo, ciano y nitro, donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido;

10 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y NR¹⁷R¹⁸, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos;

R¹⁷ y R¹⁸ son independientemente alquilo C₁-C₆;

15 Q es S;

D es CR¹¹, o N;

20 L es N, o CR, donde R se selecciona del grupo que consiste en H, halo, -CN, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos; y

R¹³ es heterociclilo o heteroarilo, donde el heterociclilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R³⁸ seleccionados independientemente;

25 Y es un enlace o es -(C(R¹¹)(H))_t, donde t es un número entero de 1 a 6; y

R¹¹ en cada aparición es independientemente H o alquilo C₁-C₆, donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido.

30 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0150], X y X¹ son ambos hidrógeno.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0150] o [0151], R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente H o halógeno.

35 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0150] a [0152], R¹ es hidrógeno o halógeno.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0150] a [0153], R¹ es flúor o cloro.

40 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0150] a [0154], R⁴ es hidrógeno o halógeno.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0150] a [0155], R⁴ es flúor o cloro.

45 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0150] a [0156], R², R³, R⁵, y R⁶ son cada uno hidrógeno.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0150] a [0157], D es CR¹¹.

50 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0150] a [0158], R¹¹ es H.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0150] a [0159], L es CH o N.

55 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0150] a [0160], L es CH.

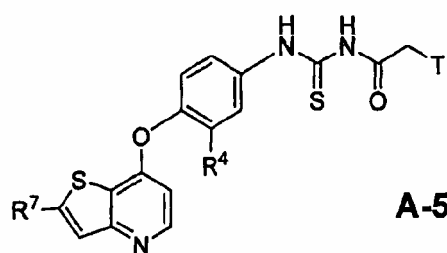
En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0150] a [0162], Z es azufre.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0150] a [0162], R^{38} se selecciona de $-C(O)OR^{40}$ y $-NR^{36}R^{39}$.

5 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0150] a [0163], R^{40} es H o alquilo C_1 - C_{10} .

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0150] a [0164], R^{36} y R^{39} son independientemente alquilo C_1 - C_6 .

10 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0040], los compuestos están representados por la fórmula A-5:



15 y sales farmacéuticamente aceptables y complejos de los mismos, en la que:

R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, $-C(O)NR^{42}R^{43}$, $-Y$ -(arilo C_6 - C_{10}), $-Y$ -(heteroarilo), $-C(O)$ -(cicloalquilo C_3 - C_{10}), $-C(O)$ -(heterociclilo), $-C(O)$ -(arilo C_6 - C_{10}) y $-C(O)$ -(heteroarilo), donde los grupos R^7 anteriormente citados distintos de H están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R^{38} seleccionados independientemente;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H y halógeno; y

25 T se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y arilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{20} seleccionados independientemente.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0166], R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, $-C(O)NR^{42}R^{43}$ y $-Y$ -(heteroarilo), donde el $-Y$ -(heteroarilo) está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^{38} seleccionados independientemente.

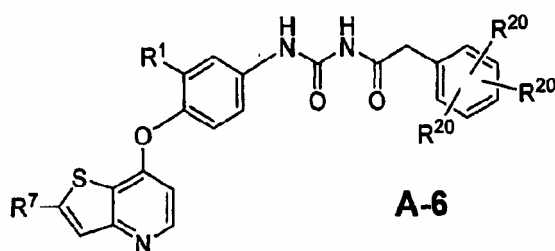
30 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0166] o [0167], R^7 es $-C(O)NR^{42}R^{43}$.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0166] a [0168], R^{42} y R^{43} , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo C_5 - C_9 , donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{44} seleccionados independientemente, con la condición de que R^{42} y R^{43} no estén unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0166] a [0169], R^4 es halógeno.

40 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0166] a [0170], R^4 es flúor.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0040], los compuestos están representados por la fórmula A-6:



45 y sales farmacéuticamente aceptables y complejos de los mismos, en la que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₆, -C(O)NR⁹R¹⁰, -C(O)(arilo C₆-C₁₀), -C(O)(heterociclilo), -C(O)(heteroarilo), -Y-(arilo C₆-C₁₀), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo), -SR^{6a}, -S-arilo, -S-(heteroarilo), -S-(alquilo C₁-C₆), -SO-(alquilo C₁-C₆), -SO₂-(alquilo C₁-C₆), -Y-NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹, -C≡C-(CR⁴⁵R⁴⁶)_n-R⁴⁶ y -C(=NR⁴²)NR³⁷R⁴³, donde n es un número entero que varía de 0 a 6 y donde el alquilo C₁-C₆, arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno, de forma independiente, opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R³⁸ seleccionados independientemente;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, -Y-(cicloalquilo C₃-C₁₀), heteroalquilo C₁-C₆, -Y-(arilo C₆-C₁₀), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo C₆-C₁₀), -Y-O-Y¹-O-R¹¹, -Y¹-CO₂-R¹¹, -Y¹-C(O)OR³⁷ y -Y-O-R¹¹, donde dichos alquilo C₁-C₆, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁴⁴ seleccionados independientemente, o

R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo C₅-C₉ o un anillo heteroarilo, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R⁴⁴ seleccionados independientemente, con la condición de que R⁹ y R¹⁰ no estén unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OR¹⁷ y -C(O)OR¹⁷;

Y es un enlace o es -(C(R¹¹)(H))_t-, donde t es un número entero de 1 a 6;

Y¹ es -(C(R¹¹)(H))_t-; y

R¹¹ en cada aparición es independientemente H o alquilo C₁-C₆.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0172], R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, -C(O)NR⁹R¹⁰ y -Y-(heteroarilo), donde el -Y-(heteroarilo) está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R³⁸ seleccionados independientemente.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con el párrafo [0172] o [0173], R⁷ es -C(O)NR⁹R¹⁰;

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0172] a [0174], R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo C₅-C₉, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R⁴⁴ seleccionados independientemente.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0172] a [0175], R⁷ es -Y-(heteroarilo), donde dicho -Y-(heteroarilo) está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R³⁸ seleccionados independientemente.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0172] a [0176] R⁷ es -Y-(heteroarilo), donde dicho -Y-(heteroarilo) está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0172] a [0177], R¹ es halógeno.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0172] a [0178], R¹ es flúor.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0172] a [0179], R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0172] a [0180] R³⁸ se selecciona del grupo que consiste en -OR³⁷, alquilo C₁-C₆ y -(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), donde n es un número entero que varía de 0 a 6.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0172] a [0181], R³⁷ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0172] a [0182], cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno y -O-alquilo (C₁-C₆).

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con los párrafos [0172] a [0183], dos R²⁰ son H y el tercer R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y -O-(alquilo C₁-C₆).

En el segundo aspecto, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [0040] - [0184] o como se representa en cualquiera de las tablas y ejemplos en el presente documento, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El tercer aspecto de la invención proporciona un compuesto de la invención de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [0040] - [0184] o como se representa en cualquiera de las tablas y ejemplos en el presente documento, o una composición de acuerdo con el párrafo [185] para su uso en un procedimiento para la inhibición de la señalización del receptor del VEGF y la señalización del receptor del HGF. La inhibición de la actividad de VEGF y HGF puede producirse en una célula o en un organismo multicelular. Si se produce en un organismo multicelular, el procedimiento comprende administrar al organismo un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [0040] - [0184] o como se representa en cualquiera de las tablas, o una composición de acuerdo con el párrafo [185]. Preferiblemente, el organismo es un mamífero, más preferiblemente un ser humano.

Los datos presentados en el presente documento demuestran los efectos inhibidores de los inhibidores de VEGF y HGF de la invención. Estos datos conducen a esperar, razonablemente, que los compuestos de la invención sean útiles no solo para la inhibición de la señalización del receptor del VEGF y la señalización del receptor del HGF, sino también como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer y crecimiento tumoral.

Compuestos preferidos de acuerdo con la invención incluyen los descritos en los siguientes ejemplos. Los compuestos se nombraron usando Chemdraw Ultra, versión 6.0.2 o versión 8.0.3, que están disponibles de Cambridgesoft.com, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140, Namepro versión 5.09, que está disponible de ACD labs, 90 Adelaide Street West, Toronto, Ontario, M5H, 3V9, Canadá, o derivaban de los mismos.

ESQUEMAS DE SÍNTESIS Y PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

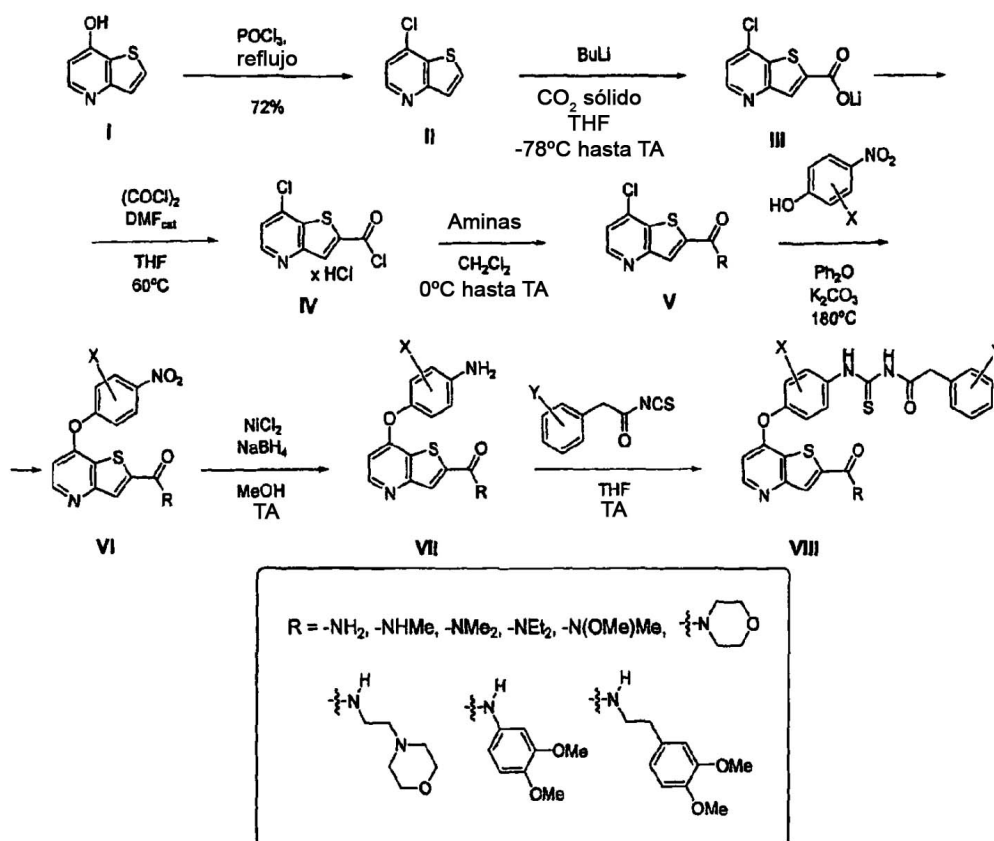
Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción o los ejemplos ilustrados a continuación utilizando procedimientos conocidos por un experto con conocimientos medios de la técnica. Estos esquemas sirven para ejemplificar algunos procedimientos que se pueden usar para preparar los compuestos de la invención. Un experto en la técnica reconocerá que se pueden usar otros procedimientos de síntesis generales. Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de componentes de partida que están disponibles de forma comercial. Se pueden realizar cualquier tipo de sustituciones a los componentes de partida para obtener los compuestos de la invención de acuerdo con procedimientos que son bien conocidos para los expertos en la técnica.

I. Síntesis (esquemas generales)

Se pueden preparar compuestos basados en tieno[3,2-b]piridina de fórmula A-0 de acuerdo con los procedimientos ilustrados en el esquema A. Así, se convierte tieno[3,2-b]piridin-7-ol (I), tras tratamiento con POCl_3 , en el cloruro II. El tratamiento de este material con una base fuerte tal como *n*-BuLi seguido por una adición de dióxido de carbono proporciona el carboxilato III que se usa sin purificación en la etapa siguiente, proporcionando el cloruro de acilo IV (presumiblemente como sal clorhidrato) tras su reacción con cloruro de oxalilo. El cloruro de acilo IV se usa para la etapa siguiente, también sin purificación posterior: tras su reacción con diferentes aminas primarias y secundarias, el compuesto IV se convierte en una diversidad de amidas V primarias y secundarias que se pueden derivatizar seguidamente a través una sustitución del átomo de cloro en el anillo de piridina.

Así, la reacción de V con 4-nitrofenoles sustituidos en un disolvente de alta temperatura de ebullición, tal como difenil éter, en presencia de una base tal como carbonato potásico, produjo los derivados nitro VI que seguidamente se reducen a las aminas VII después de tratamiento con una mezcla de $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$ (u otros reaccionantes convencionales). Las aminas VII también se pueden usar para la etapa siguiente sin purificación posterior y, tras el tratamiento con isotiocianatos de 2-fenilacetilo, proporcionan fenilacetiltioureas VIII que tienen sustituyentes amido tales como las mostradas en el esquema A.

Esquema A

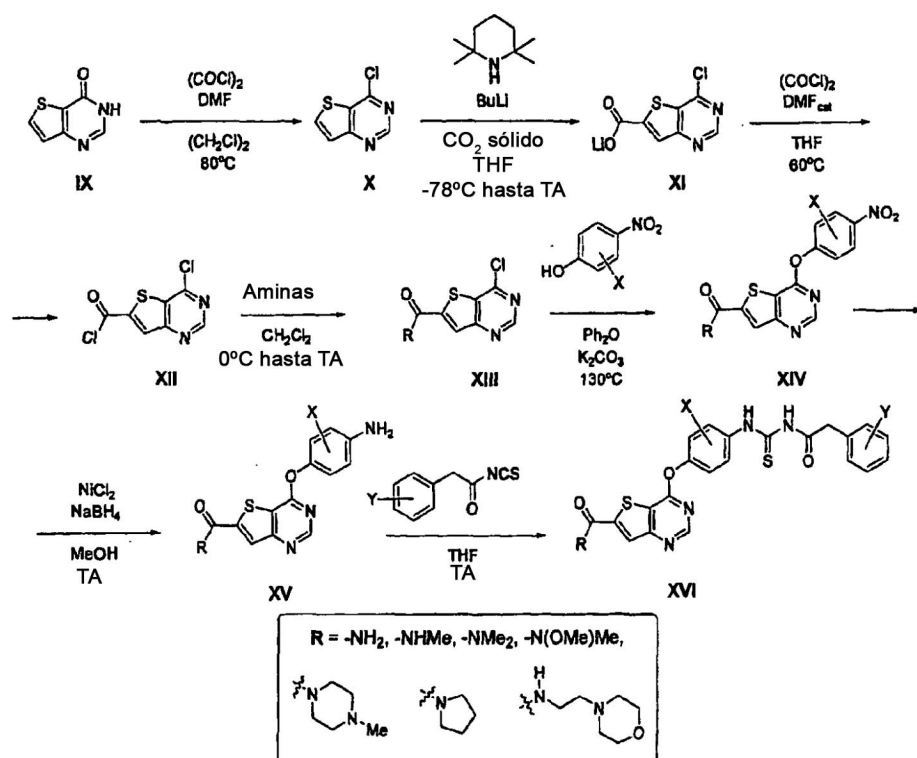


Los sustituyentes X y Y (hasta tres, iguales o distintos en cada uno de los anillos benceno indicados) se seleccionan independientemente de halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₆.

Los compuestos basados tieno[3,2-d]pirimidina de fórmula A-0 se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos ilustrados en el esquema B. Así, se convierte tieno[3,2-d]pirimidin-7-ol (IX) tras el tratamiento con POCl₃ en el cloruro X. El tratamiento de este material con una base fuerte tal como tetrametilpiperiduro de litio (LiTMP) generado *in situ* seguido por la adición de dióxido de carbono proporciona el carboxilato XI que se usa sin purificación en la etapa siguiente, proporcionando el cloruro de ácido XII (presumiblemente como una sal clorhidrato) tras su reacción con cloruro de oxalilo. El cloruro de acilo XII que reacciona con diferentes aminas primarias y secundarias se convierte en una diversidad de amidas XIII primarias y secundarias que se derivatizan posteriormente mediante una sustitución del átomo de cloro en el anillo de pirimidina.

Así, la reacción de XIII con 4-nitrofenoles sustituidos en un disolvente de alta temperatura de ebullición tal como difenil éter en presencia de una base tal como carbonato potásico, produjo los derivados nitro XIV que se reducen seguidamente a las aminas XV tras el tratamiento con una mezcla de NiCl₂/NaBH₄ (u otros reaccionantes convencionales). Las aminas XV tras el tratamiento con isotiocianatos de 2-fenilacetilo proporcionan las fenilacetiltiureas XVI que tienen sustituyentes amido tal como los mostrados en el esquema B.

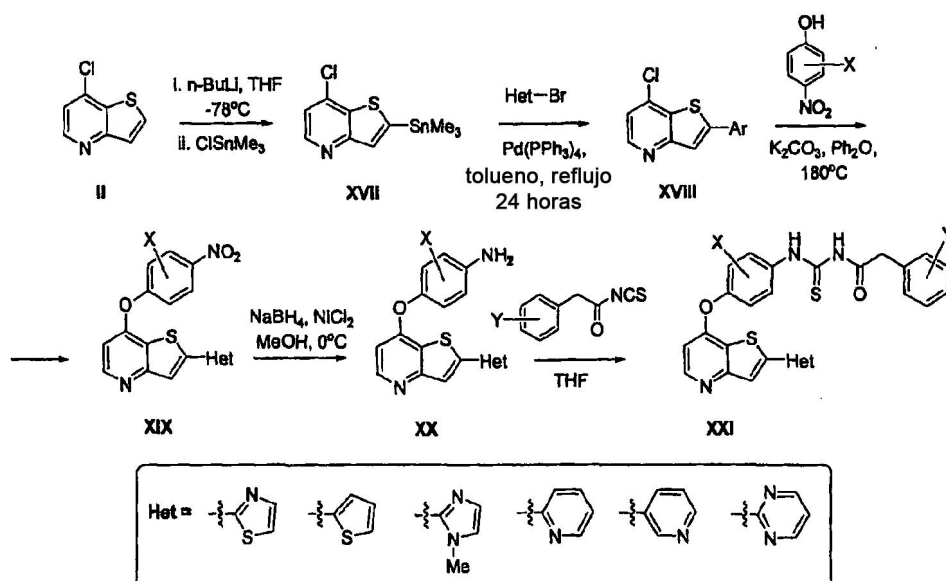
Esquema B



Los sustituyentes X y Y (hasta tres, iguales o distintos en cada uno de los anillos benceno indicados antes) se seleccionan independientemente de halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$.

Las fenilacetilureas basadas en tieno[3,2-b]piridina de fórmula A-0 que tienen sustituyentes heteroarilo en lugar de restos amido se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos ilustrados en el esquema C. Así, el tratamiento del cloruro II con una base fuerte tal como *n*-BuLi seguido por una adición de cloruro de trimetilestaño (o tributilestaño) proporciona el derivado de trimetilestannilo (o tributilestannilo) XVII. Este material que reacciona con diferentes bromuros de heteroarilo en presencia de un catalizador de Pd (reacción de acoplamiento de Stille o reacciones de un tipo similar) produce las tienopiridinas XVIII sustituidas con heteroarilo que pueden derivatizarse seguidamente mediante una sustitución del átomo de cloro en el anillo de piridina.

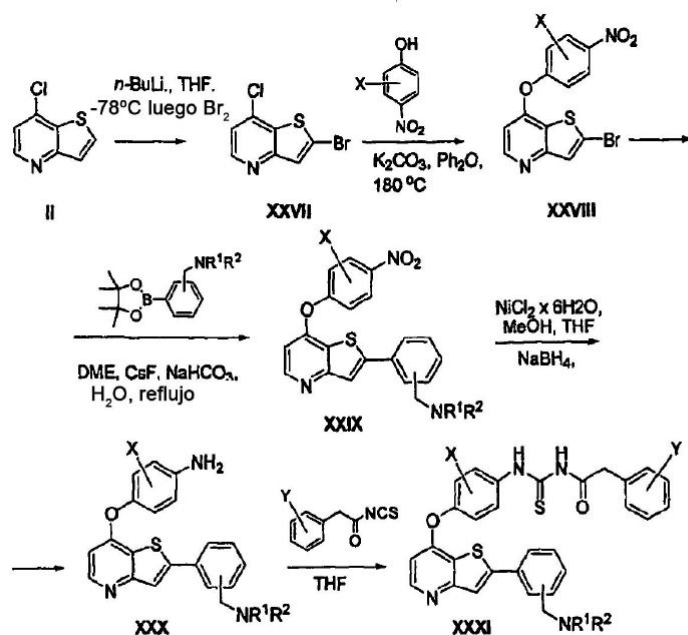
Esquema C



Los sustituyentes X y Y (hasta tres, iguales o distintos en cada uno de los anillos benceno indicados antes) se seleccionan independientemente de halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₆

Así, la reacción de XVIII con 4-nitrofenoles sustituidos en un disolvente de alta temperatura de ebullición tal como difenil éter en presencia de una base tal como carbonato potásico, produjo los derivados nitro XIX que se reducen seguidamente a las aminas XX tras el tratamiento con una mezcla de NiCl₂/NaBH₄ (u otros reaccionantes convencionales). Las aminas XX se podían usar para la etapa siguiente sin purificación posterior y, tras el tratamiento con isotiocianatos de 2-fenilacetilo proporcionan las fenilacetiltiureas XXI que tienen sustituyentes heteroarilo tales como los mostrados en el esquema C. Los heteroarilos mostrados en el esquema B, a su vez, pueden tener sustituyentes adicionales ejemplificados (pero no limitados) a alquilo, aminas, alquilamino, aminoalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilalquilo, etc.- conocidos en la técnica de los grupos funcionales solubilizadores.

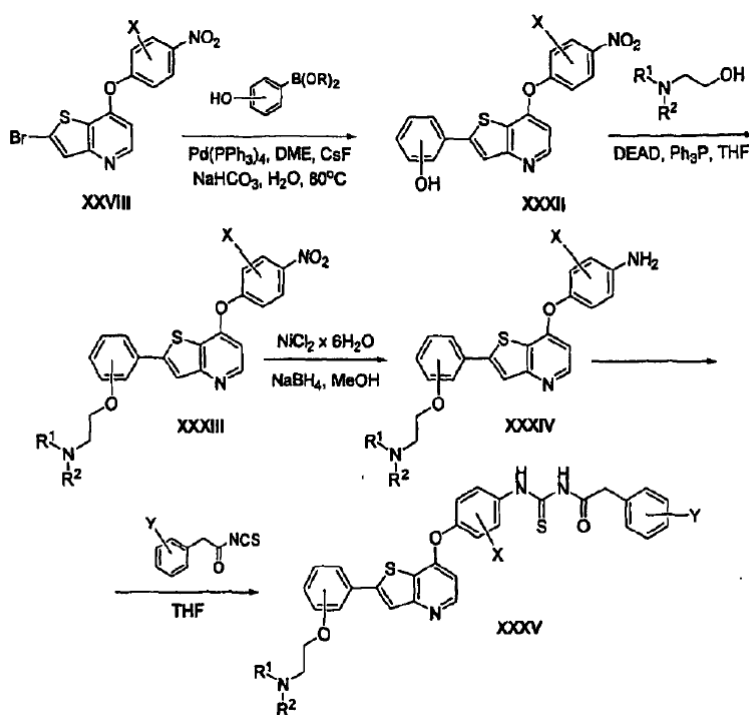
Esquema D



R¹ y R² se seleccionan independientemente de alquilo, alcoxi, aminoalquilo, etc.
R¹ y R² pueden estar unidos juntos formando un anillo carbocíclico o heterocíclico

Se pueden preparar fenilacetilureas basadas en tieno[3,2-b] piridina de fórmula A-0 que tienen sustituyentes arilo de acuerdo con procedimientos ilustrados en el esquema D. Así, el cloruro II, tras la litiación y posterior bromación, se convierte en el bromuro XXVII que al reaccionar con 4-nitrofenoles sustituidos produce el compuesto XXVIII elaborado. Este material se puede usar para reacciones tipo Suzuki (y similares) con una diversidad de ácidos aril borónicos (o boronatos), en particular, con los funcionalizados con grupos básicos, proporcionando así los compuestos XXIX. La reducción de XXIX con una mezcla de NiCl₂/NaBH₄ (u otros reaccionantes convencionales) proporciona las aminas XXX. Estas últimas, tras el tratamiento con isotiocianatos de 2-fenilacetilo proporcionan las fenilacetiltiureas XXXI que tienen sustituyentes arilo tales como las mostradas en el esquema D).

Esquema E



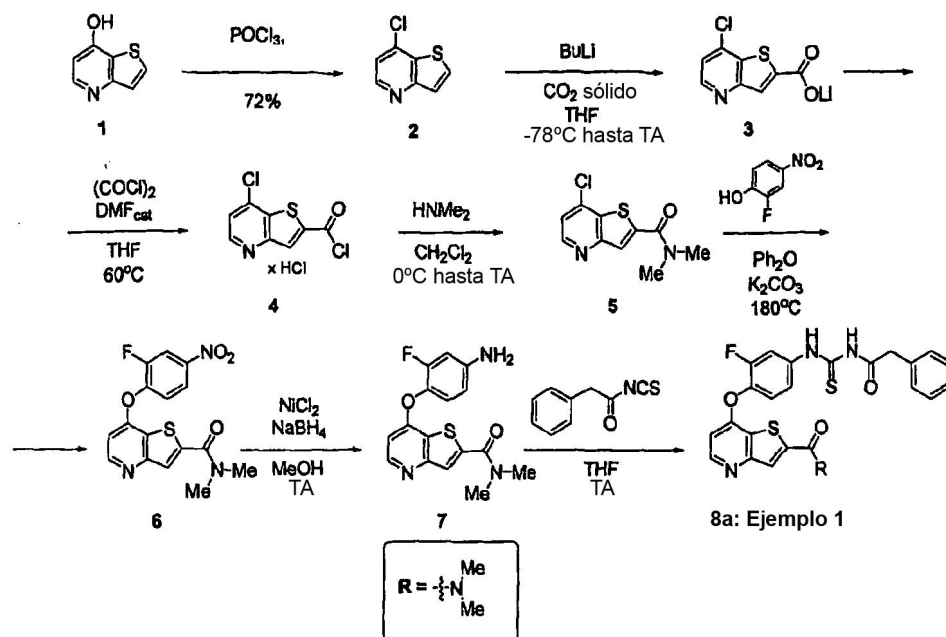
R¹ y R² se seleccionan independientemente de alquilo, alcoxi, aminoalquilo, etc.
 R¹ y R² pueden estar unidos juntos formando un anillo carbocíclico o heterocíclico

Los sustituyentes X y Y (hasta tres, iguales o distintos en cada uno de los anillos benceno indicados antes) se seleccionan independientemente de halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₆.

Los bromuros XXVIII también se pueden usar para reacciones de tipo Suzuki (y similares) con una diversidad de ácidos hidroxifenil borónicos (boronatos), para formar compuestos fenólicos XXXII. Estos fenoles que reaccionan con diferentes alcoholes (reacción de Mitsunobu), en particular funcionalizados con grupos básicos, proporcionan compuestos XXXIII. La reducción de XXXIII con una mezcla de NiCl₂/NaBH₄ (u otros reaccionantes convencionales) proporciona aminas XXXIV que, tras el tratamiento con isitiocianatos de 2-fenilacetilo proporcionan las fenilacetiltiureas XXXV que tienen los sustituyentes arilo tales como los mostrados en el esquema E.

II. Ejemplos específicos

Esquema 1



EJEMPLO 1

- 5 1-(4-(2-(Dimetilcarbamoyl)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (8a)

Etapas 1: 7-Clorotieno[3,2-*b*]piridina (2)

- 10 Una suspensión agitada de tieno[3,2-*b*]piridin-7-ol (1, 5,0 g, 33,1 mmol) en POCl₃ (15 ml) se calentó hasta 105 °C en un baño de aceite durante 4 horas. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y el POCl₃ se eliminó a presión reducida. El residuo se enfrió en un baño de hielo/agua y se añadió agua fría. El agua se basificó con solución concentrada de NH₄OH y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró produciendo un aceite que se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc-hexano, 1:4) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido marrón (4,5 g, 72% de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,60 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H).

Etapas 2-4: 7-Cloro-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamida (5)

- 20 A una solución agitada de 2 (3,0 g, 17,8 mmol) en THF seco (60 ml) a -78 °C se añadió *n*-BuLi (7,8 ml, 19,6 mmol, solución 2,5 M en hexanos) y la suspensión resultante se agitó durante 15 minutos. Se añadió dióxido de carbono sólido (exceso) y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente durante un período de 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el carboxilato de litio 3 resultante se usó sin purificación adicional (3,88 g, cuantitativo).
- 25 A una suspensión agitada de 3 (3,5 g, 15,9 mmol) en DCM seco (50 ml) se añadió (COCl)₂ (3,96 g, 31,2 mmol) y DMF seco (1 gota). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron produciendo 4 (presumiblemente como una sal HCl) que se usó directamente en la etapa siguiente.
- 30 Se suspendió cloruro de acilo 4 (2,42 g, 10,5 mmol) en DCM seco (105 ml) a 0 °C y se añadió Me₂NH (15,7 ml, solución 2M en THF, 31,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico anhidro luego se filtró y se concentró a presión reducida produciendo un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc-hexano, 9:1) proporcionando 5 como un sólido amarillo (1,65 g, 45% de rendimiento).
- 35 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,62 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,35-3,25 (m, 3H), 3,25-3,20 (m, 3H).

Etapas 5: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamida (6)

- 40 Una mezcla de 5 (1,65 g, 6,85 mmol), carbonato potásico (5,68 g, 41,1 mmol) y 2-fluoro-4-nitrofenol (1,65 g, 10,3 mmol) se calentó hasta 170 °C en difenil éter (20 ml) durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro

y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyentes EtOAc-hexano 9:1, luego MeOH-EtOAc 1:4) proporcionando 6 como un sólido amarillo (1,02 g, 41 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,64 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 2,8 y 10,3 Hz, 1H), 8,20 (ddd, J = 1,3 y 2,6 y 9,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 0,9 y 4,8 Hz, 1H), 3,25-3,30 (m, 3H), 3,02-3,11 (m, 3H).

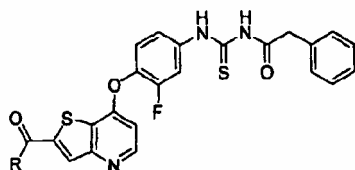
Etapas 6-7: 1-(4-(2-(Dimetilcarbamoil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (8a)

A una solución de 6 (190 mg, 0,55 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C se añadió $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (241 mg, 1,02 mmol) y NaBH_4 (81,4 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se concentró hasta sequedad y el sólido resultante se disolvió en HCl 1 M. La solución acuosa se basificó a continuación con solución concentrada de NH_4OH y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido resultante se trituró con dietil éter proporcionando 7 como un sólido blanco que se usó inmediatamente en la etapa siguiente.

A una suspensión de 7 (465,8 mg, 1,41 mmol) en THF (20 ml) se añadió isotiocianato de bencilo (374 mg, 2,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc-MeOH 19:1) proporcionando un sólido amarillo que se trituró con Et_2O proporcionando 8a como un sólido blanquecino (534 mg, 75% de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,47 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,33 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,72 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,26 (s ancho, 3H), 3,05 (s ancho, 3H).

EJEMPLOS 2-11

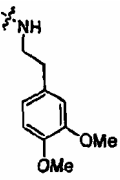
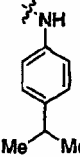
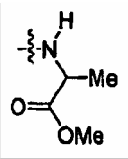
Los ejemplos 2-11 (compuestos 8b-k) se prepararon usando los mismos procedimientos que se han descrito para el compuesto 8a, ejemplo 1 (esquema 1). La caracterización de 8b-k se proporciona en la tabla 1.



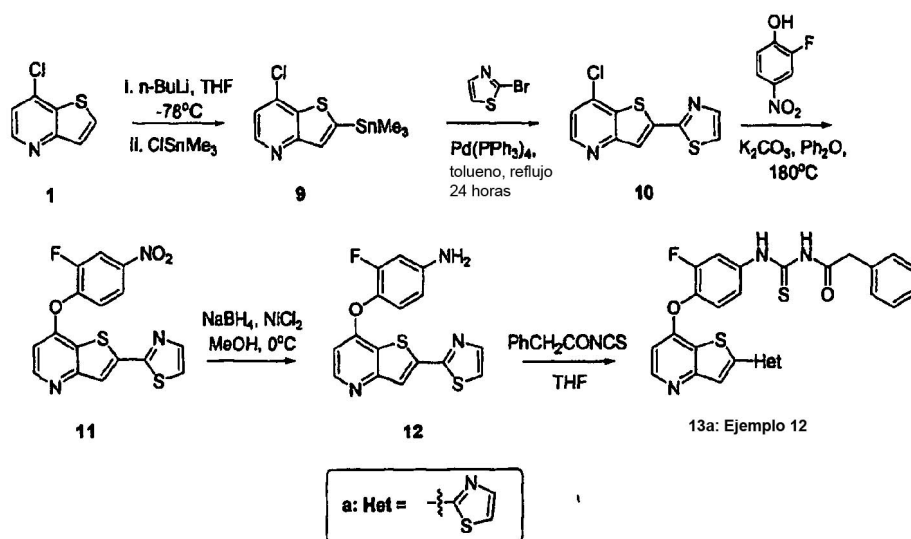
8b-k: Ejemplos 2-11

Tabla 1

Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
8b	2		1-(4-(2-(2-morfolinoetilcarbamoil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,52 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,96 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,06 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,38-7,30 (m, 5H), 6,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,61 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,46 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 3,39-3,36 (m, 6H).
8c	3		1-(4-(2-(morfolinilcarbamoil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,52 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,0-7,98 (m, 2H), 7,38-7,26 (m, 7H), 6,73 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 8H), 2,02 (s, 2H).
8d	4		1-(4-(2-(3,4-dimetoxifenilcarbamoil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,64 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,03 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (m, 7H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,76 (d, J = 8,3 Hz, 6H).

8e	5		1-(4-(2-(metilcarbamoil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,47 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,55 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,32 (s, 4H), 7,25 (s, 1H), 6,71 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,83 (d, $J=3,3$ Hz, 3H).
8f	6		1-(4-(2-(3,4-dimetoxifenetilcarbamoi)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,47 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 9,03 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,73 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,70 (d, $J=4,5$ Hz, 6H), 3,50 (q, $J=6,6$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J=7,0$ Hz, 2H).
8g	7		1-(4-(2-(dietilcarbamoil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,58 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,05-7,92 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,33 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,59 (q, $J=7,2$ Hz, 4H), 1,29 (m, 6H).
8h	8		1-(4-(2-(4-isopropilfenilcarbamoi)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,48 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,61 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,03 (d, $J=12,3$ Hz, 2), 7,66 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,23 (m, 3H), 6,75 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,87 (m, 1H), 1,20 (d, $J=6,8$ Hz, 6H).
8i	9		1-(4-(2-carbamoi)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,48 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,56 (dd, $J=0,6$ Hz y $5,5$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 6,72 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 3,82 (s, 2H).
8j	10		1-(4-(2-(<i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metilcarbamoil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,51 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,63 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, $J=13,1$ Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 6,77 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,39 (s, 3H).
8k	11		2-(1-(4-(2-(carbamoil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tioureido)propanoato de metilo	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,48 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 9,28 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (d, $J=12,9$ Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 6,75 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,44 (d, $J=7,4$ Hz, 3H).

Esquema 2



EJEMPLO 12

5 1-(4-(2-(Tiazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (13a)Etapa 1: 7-Cloro-2-(trimetilestannil)tieno[3,2-*b*]piridina

10 A una solución de 2 (1,0 g, 5,9 mmol) en THF seco (60 ml) a -78 °C se añadió n-BuLi (2,36 ml, 5,9 mmol, solución 2,5 M en hexanos) y el precipitado marrón resultante se agitó durante 10 min. Se añadió lentamente cloruro de trimetilestano (1,18 g, 5,9 mmol) en THF seco (10 ml) y la mezcla se dejó agitar a -78 °C durante 2 horas, se inactivó con metanol a -78 °C y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua; la fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El EtOAc se evaporó a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc-hexano 1:4) proporcionando 9 (1,2 g, 63% de rendimiento) como un sólido marrón. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 0,16 (s, 9H).

Etapa 2: 7-Cloro-2-(tiazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridina (10)

20 A una solución de 9 (175 mg, 0,53 mmol) y 2-bromotiazol (94 mg, 0,58 mmol) en tolueno seco (6 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (62 mg, 0,053 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante una noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El sólido resultante se trituró con hexano/Et₂O y luego se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc-hexano 1:1) dando 10 como un sólido blanco (75 mg, 56% de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,65 (d, J = 5,1 Hz), 8,2 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,61 (d, J = 5,1 Hz).

Etapa 3: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(tiazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridina (11)

30 A una suspensión de 10 (194 mg, 0,77 mmol) en Ph₂O (10 ml) se añadió 2-fluoro-4-nitrofenol (240 mg, 1,53 mmol) y carbonato potásico (425 mg, 3,08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 180 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó con agua y la fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Los disolventes se eliminaron a presión reducida; el residuo se disolvió en DCM, y se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc-hexano 4:1) proporcionando 11 (190 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,61 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 2,74 y 10,37 Hz), 8,24 (s, 1H), 8,20-8,10 (m, 1 H), 7,95 (s, 2H), 7,73 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 5,3 Hz, 1H).

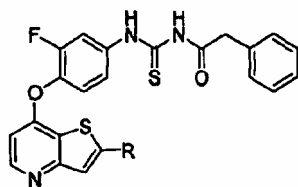
Etapas 4-5: 1-(4-(2-(Tiazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (13a)

40 A una suspensión de 11 (190 mg, 0,55 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C se añadió NiCl₂·6H₂O (241 mg, 1,02 mmol) y NaBH₄ (81,4 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora, se concentró hasta sequedad y el sólido resultante se disolvió en HCl 1 M. La solución acuosa se basificó a continuación con solución concentrada de hidróxido amónico tras lo cual 12 precipitó como un sólido gris, que se recogió por filtración y se usó en bruto en la etapa siguiente.

45 A una suspensión de la amina 12 (152 mg, 0,44 mmol) en THF (10 ml) se añadió isotiocianato de bencilo (118 mg, 0,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se concentró a presión reducida y se purificó por

EJEMPLO 13

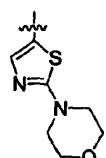
10



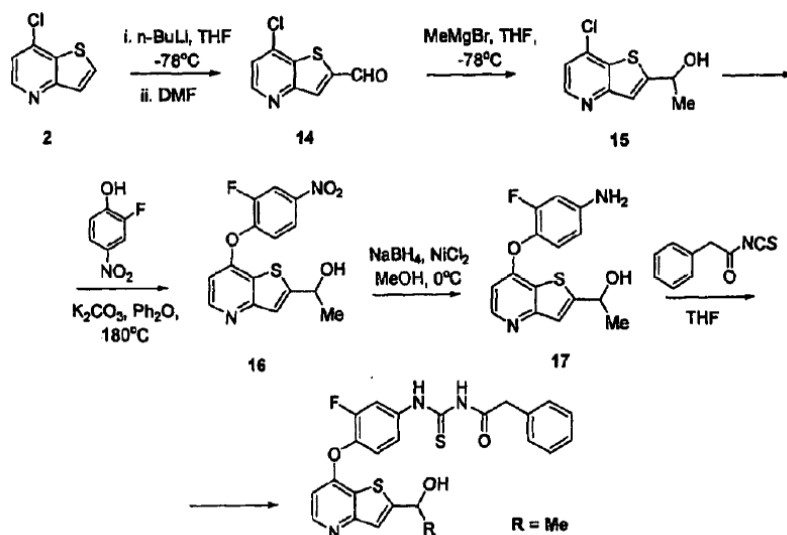
15

Caracterización de los compuestos 13b-h (ejemplos 13-19)

31

13h	19		<i>N</i>-(3-Fluoro-4-(2-(2-morfolinotiazol-5-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenilcarbamtioil)-2-fenilacetamida RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 12,45 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,44 (dd, $J = 1,2, 5,48$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,50 (s, 3H), 7,33 (m, 4H), 7,27 (m, 2H), 6,59 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,72 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,47 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H). EM (m/z) 606,2 (M+H)
-----	----	---	--

Esquema 3



5

18a: Ejemplo 20

EJEMPLO 20

10 1-(4-(2-(1-Hidroxietil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (18a)Etapas 1: 7-Clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-carbaldehído (14)

15 A una solución de 2 (200 mg, 1,18 mmol) en THF seco (10 ml) a -78°C se añadió *n*-BuLi (0,57 ml, 1,42 mmol, solución 2,5 M en hexanos) y la suspensión resultante se agitó durante 20 min. Se añadió DMF seco (0,5 ml, exceso) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas más. La mezcla de reacción se inactivó con metanol a -78°C y se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se reunieron, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido amarillo resultante se trituró con hexano proporcionando 14 (250 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,2 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H).

20

Etapas 2-3: 1-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)etenol (16)

25 A una solución de 14 (200 mg, 1 mmol) en THF seco (5 ml) a -78°C se añadió bromuro de metilmagnesio (0,51 ml, 1 mmol, solución 2 M en dibutil éter) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El sólido resultante se lavó con hexano dando 15 como un sólido blanco (177 mg, 83% de rendimiento), que se usó en bruto en la etapa siguiente.

30

30 A una suspensión de 15 (170 mg, 0,79 mmol) en Ph₂O (10 ml) se añadió 2-fluoro-4-nitrofenol (250 mg, 1,58 mmol) y carbonato potásico (436 mg, 3,16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 180°C durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con agua y la fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, y se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc-hexano, 4:1) proporcionando 16 (125 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,52 (dd, $J = 0,8$ y $5,5$ Hz, 1H), 8,44 (dd, $J = 2,5$ y $10,2$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,96 (dd, $J = 0,4$ Hz y $4,9$ Hz), 5,09 (m, 1H), 1,49 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

35

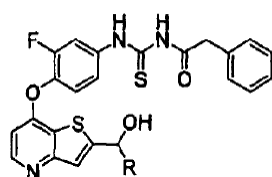
Etapas 4-5: 1-(4-(2-(1-Hidroxietil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (18a)

40

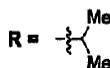
A una suspensión de 16 (129 mg, 0,39 mmol) en MeOH (5 ml) a 0 °C se añadió NiCl₂·6H₂O (183 mg, 0,77 mmol) y borohidruro sódico (57 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora, se concentró hasta sequedad y el sólido resultante se disolvió en HCl 1 M. La solución acuosa se basificó a continuación con solución concentrada de hidróxido amónico, se extrajo con EtOAc y el extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida dando 17 (110 mg, 94% de rendimiento) como aceite marrón, que se usó inmediatamente en la etapa siguiente.

A una emulsión de 17 (110 mg, 0,36 mmol) en THF (10 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (76 mg, 0,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyentes EtOAc-hexano 3:1, luego EtOAc) proporcionando un sólido amarillo que, después de triturar con dietil éter/hexano dio 18a como un sólido blanquecino (90 mg, 52 % de rendimiento), RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,47 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,43 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,9 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,30 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,31 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,57 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 5,91 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 3,9 (s, 2H), 1,49 (d, J= 6,3 Hz, 3H).

EJEMPLO 21



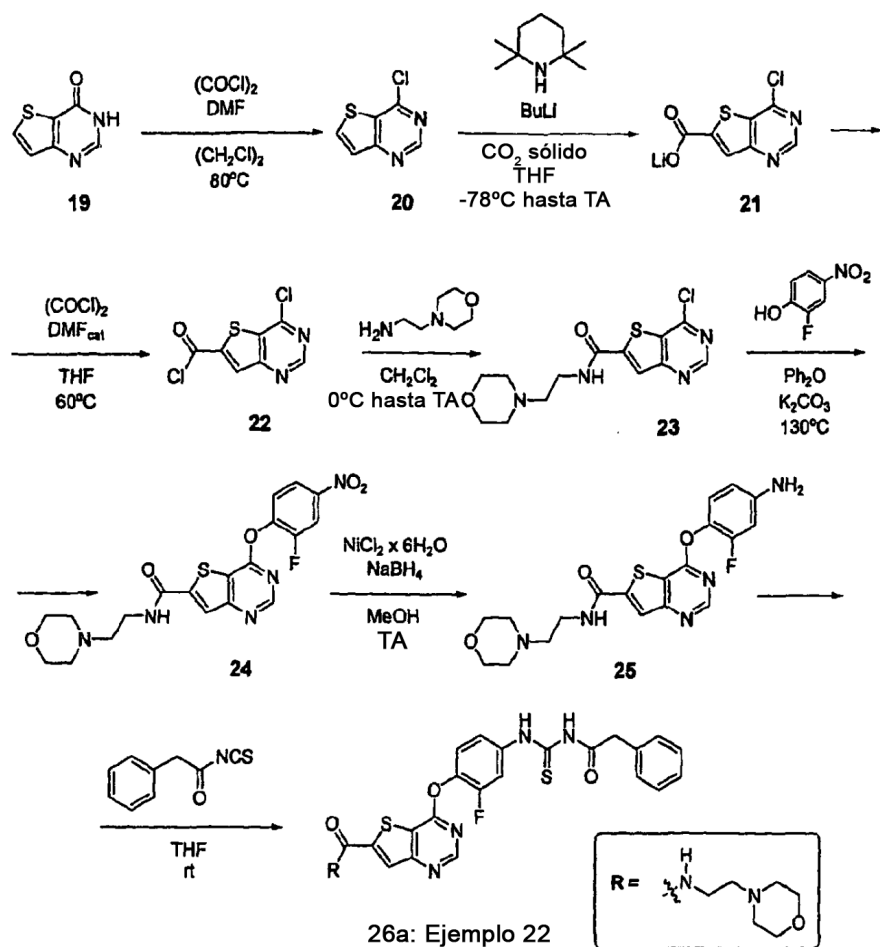
18b: Ejemplo 21



1-(4-(2-(1-Hidroxi-2-metilpropil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (18b)

El compuesto del epígrafe se preparó usando los mismos procedimientos que se han descrito para el compuesto 18a (ejemplo 20, esquema 3). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,46 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 8,43 (d, J= 5,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 6,55 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 5,91 (d, J= 4,7 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,8 (s, 2H), 1,95 (m, 1H), 0,9 (dd, J = 0,7 y 10,2 Hz, 6H).

Esquema 4



EJEMPLO 22

- 5 1-(4-(6-(2-Morfolinoetilcarbamoil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (26a)

Etapa 1: 4-Clorotieno[3,2-d]pirimidina (20)

- 10 A una solución agitada de (COCl)₂ (7,33 ml, 84,11 mmol) en (CH₂Cl)₂ anhidro (20 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió DMF (4,47 ml, 57,18 mmol). Después de 20 min se añadió, gota a gota, a la mezcla de reacción una solución de tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (19) (4 g, 26,28 mmol) en (CH₂Cl)₂ anhidro (5 ml) que se agitó durante 20 min a 0 °C, se calentó hasta temperatura ambiente durante otros 20 min, se calentó a 80 °C durante 1,5 horas, y se enfrió hasta temperatura ambiente. Finalmente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. El extracto se lavó secuencialmente con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó proporcionando el compuesto del epígrafe 20 (4,36 g, 97% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,02 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H).

Etapa 2: Cloruro de 4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-6-carbonilo (22)

- 20 A una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (4,45 ml, 26,37 mmol) en THF anhidro (50 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió n-BuLi (10,55 ml, 26,37 mmol, 2,5 M en hexanos). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, a continuación se añadió gota a gota a -78 °C durante 30 min una solución de 20 (3 g, 17,58 mmol) en THF anhidro (10 ml) seguido por hielo seco (10 g). La suspensión resultante se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró proporcionando el carboxilato de litio 21 como un sólido amarillo (4,5 g), que se usó para la etapa siguiente sin purificación posterior.

- 30 A una solución agitada de (COCl)₂ (2,95 ml, 33,82 mmol) en DCM anhidro (30 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió DMF (0,5 ml, 6,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min y se trató con una solución del carboxilato 21 (3,71 g, 16,89 mmol) en DCM anhidro (5 ml) (adición gota a gota a 0 °C), se agitó durante otros 10 min y se calentó a 60 °C durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe 22 (3,90 g, 99% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400

MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,02 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H).

Etapas 3: 4-Cloro-*N*-(2-morfolinoetil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxamida (23)

- 5 A una solución agitada de 22 (500 mg, 2,15 mmol) en DCM anhidro (20 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió 4-(2-aminoetil)-morfolina (307 mg, 2,36 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 horas y se agitó durante otras 14 horas, se trató con solución acuosa saturada de NHCO_3 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Los residuos se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyentes MeOH- DCM, 5:95, luego 1:9) proporcionando el compuesto del epígrafe
- 10 23 (458 mg, 65% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,13 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 3,60-3,54 (m, 4H), 3,44 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,54-2,48 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 4H).

Etapas 4: 4-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-*N*-(2-morfolinoetil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxamida (24)

- 15 A una solución agitada del compuesto 23 (458 mg, 1,40 mmol) en Ph_2O (6 ml) se añadió 2-fluoro-4-nitrofenol (242 mg, 1,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2,5 horas, se trató con K_2CO_3 (80 mg, 0,56 mmol) y se calentó a la misma temperatura durante otras 18 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (eluyentes EtOAc-hexano 5:95, 1:1, luego MeOH-DCM, 5:95 y 1:9), proporcionando el compuesto del epígrafe 24 (570 mg, 91% de rendimiento) como un
- 20 sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,09 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 2,4 y 10,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 2,4 y 8,8 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 8,8 Hz, 1H). 3,60-3,52 (m, 4H), 3,45 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,50 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,46-2,40 (m, 4H).

Etapas 5: 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-*N*-(2-morfolinoetil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-carboxamida (25)

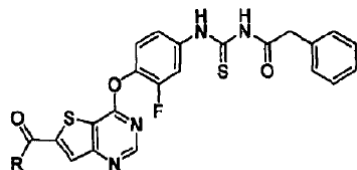
- 25 A una solución agitada de 24 (1,30 g, 2,72 mmol) en MeOH anhidro (15 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadieron $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (605 mg, 2,54 mmol) y NaBH_4 (192 mg, 5,08 mmol), respectivamente. La mezcla de reacción se agitó durante 50 min, se concentró, se enfrió hasta 0 °C, se trató con HCl (10 ml, 1M) seguido por la adición de NH_4OH (29%) (pH 9-10), y finalmente se extrajo con AcOEt. El extracto orgánico se lavó sucesivamente
- 30 con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró proporcionando el compuesto del epígrafe 25 (450 mg, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,04 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,07 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 2,4 y 13,2 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 2,4 y 8,8 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,62-3,52 (m, 4H), 3,44 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,56-2,48 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 4H).

- 35 Etapas 6: 1-(4-(6-(2-Morfolinoetilcarbamoil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (26a)

- A una solución agitada de 25 (450 mg, 1,07 mmol) en THF anhidro (10 ml) bajo nitrógeno se añadió lentamente isotiocianato de bencilo (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (eluyente MeOH-DCM, 5:95→10:90) seguido por purificación por cromatografía en fase inversa (columna Phenomenex, C18, eluyente H_2O -MeOH, 50:50→5:95, 10 ml/min) proporcionando el compuesto del epígrafe 26a (104 mg, 16% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,43 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 9,07 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 2,4 y 12,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,2 y 8,8 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 4H), 7,30-7,20 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,60-3,54 (m, 4H), 3,45 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 4H).
- 45 (m, 4H).

EJEMPLOS 23-27

- Los ejemplos 23-27 (compuestos 26b-e) se prepararon usando los mismos procedimientos que se han descrito para el compuesto 26a, ejemplo 22 (esquema 4). La caracterización de los compuestos 26b-e (ejemplos 23-27) se proporciona en la tabla 3.
- 50



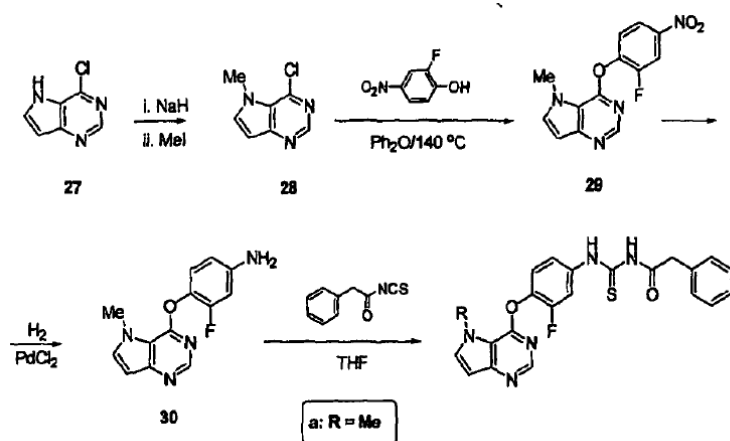
- 55 26 b-e: Ejemplos 23-27

Tabla 3

Caracterización de los compuestos 26b-e (ejemplos 23-27)
--

Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
26b	23		1-(4-(6-(Dimetilcarbamoil)tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,77 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 2,4$ y $12,4$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,07 (s, 3H).
26c	24		1-(4-(6-(4- <i>N</i> -Metilpiperazilcarbamoil)tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,43 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 2,0$ y $12,0$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 2,0$ y $8,4$ Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,74-3,62 (m, 4H), 2,48-2,36 (m, 4H), 2,25 (s ancho, 3H).
26d	25		1-(4-(6-(Metilcarbamoil)tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,42 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 9,10 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (dd, $J = 2,0$ y $12,0$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 2,0$ y $8,8$ Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,87 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H).
26e	26		1-(4-(6-(<i>N</i> -Metoxi- <i>N</i> -metilcarbamoil)tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,79 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 2,0$ y $11,6$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 2,0$ y $8,8$ Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,39 (s, 3H).
26f	27		1-(4-(6-Carbamoiltieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,43 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,55 (s ancho, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,07 (s ancho, 1H), 7,93 (dd, $J = 2,0$ y 12 Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 2,0$ y $8,8$ Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 1H), 3,82 (s, 2H).

Esquema 5 (esquema comparativo)



31a: Ejemplo 28

5

EJEMPLO 28 (EJEMPLO COMPARATIVO)

1-(4-(5-Metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (31a)

10

Etapa 1: 4-Cloro-5-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina (28)

A una solución agitada de 4-cloro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina (27) (J. Org. Chem., 2001, 66, 17, 5723-5730) (643 mg, 4,15 mmol) en DMF (41 ml) se añadió NaH (60% en aceite mineral, 330 mg, 8,3 mmol) en una porción a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h seguido por la adición de yoduro de metilo (0,28 ml, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante una hora más y se inactivó con AcOH (1 ml) formando una suspensión que se agitó durante 10 min y se concentró a presión reducida dando un sólido. Este material se

15

disolvió en AcOEt, la solución se lavó con solución saturada fría de NaHCO_3 y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró produciendo el compuesto del epígrafe 28 como un sólido amarillo pálido (640 mg, 93% de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,51 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H), 4,15 (s, 1H). EMBR (M+1) 168,1 (100%), 170,1 (34%).

Etapa 2: 4-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (29)

Una suspensión de 4-cloro-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (28) (300 mg, 1,79 mmol), 4-nitro-2-fluorofenol (422 mg, 2,69 mmol) y carbonato de cesio (1,2 g, 3,58 mmol) en difenil éter (18 ml) se agitó durante una noche a 140 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con Et_2O , se filtró, y se secó proporcionando el compuesto del epígrafe 29 como un sólido gris (258 mg, 49% de rendimiento). EMBR (M+1) 289,1 (100%).

Etapa 3: 4-(5-Metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorobencenamina (30)

A una solución de 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (29) (253,6 mg, 0,879 mmol) en AcOH (3 ml) a 90 °C se añadió polvo de hierro (245 mg, 4,4 mmol). La mezcla se agitó intensamente durante 10 min y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida produciendo un sólido que se disolvió en DCM. La solución resultante se lavó con solución de NaHCO_3 frío y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró proporcionando un residuo que se purificó por cromatografía en columna (eluyente $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ 1:20) proporcionando el compuesto del epígrafe 30 como un sólido marrón (120,6 mg, 53% de rendimiento). EMBR (M+1) 240,1 (100%).

Etapa 4: 1-(4-(5-Metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (31a).

Una solución de 4-(5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorobencenamina (30) (120,8 mg, 0,5 mmol) e isotiocianato de bencilo (0,1 ml, 0,55 mmol) en THF (5 ml) se agitó 2 h a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a una cromatografía en columna sobre gel de sílice, (eluyente EtOAc-hexano 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe 31a como un sólido blanco (97,6 mg, 45%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,42 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 8,28 (d, $J=0,6$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J=2,3$ Hz, $J=12,1$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J=2,1$ Hz, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 6,65 (dd, $J=0,6$ Hz, $J=2,9$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,83 (s, 2H). EMBR (M+1) 436,1 (100%).

EJEMPLO 29 (EJEMPLO COMPARATIVO)

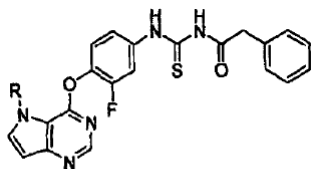
1-(4-(5-Etil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (31b)

El compuesto del epígrafe 31b se obtuvo de acuerdo con el esquema 5 usando procedimientos similares a los que se han descrito para el ejemplo 28 pero usando yoduro de etilo (en lugar de yoduro de metilo) en la etapa 1. La caracterización de 31b se proporciona en la tabla 4.

EJEMPLO 30 (EJEMPLO COMPARATIVO)

1-(4-(5-Bencil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (31 c)

El compuesto del epígrafe 31c se obtuvo de acuerdo con el esquema 5 usando procedimientos similares a los descritos para el ejemplo 28 pero usando bromuro de bencilo (en lugar de yoduro de metilo) en la etapa 1. La caracterización de 31c se proporciona en la tabla 4.



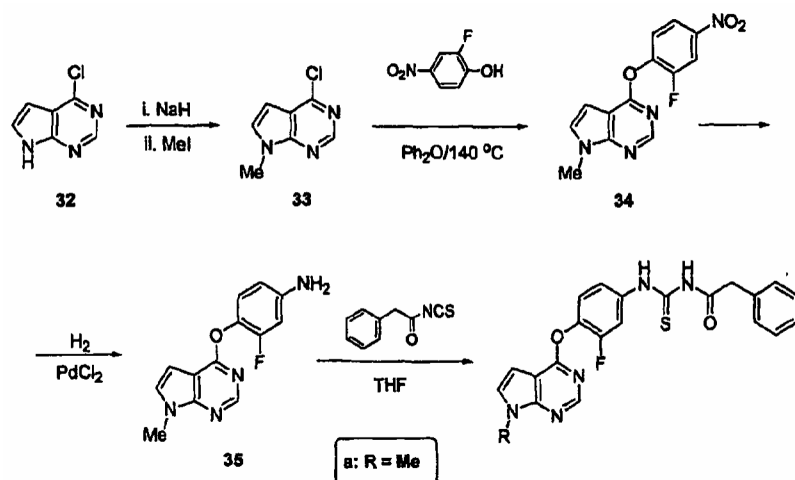
31 b-c: Ejemplos 29-30

Tabla 4

Caracterización de 31b-c (ejemplos 29-30)				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización

31b	29	Et	1-(4-(5-Etil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,4 (ancho, 1H), 11,8 (ancho, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 6,63 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 4,46 (q, $J=7,0$ Hz, $J=14,3$ Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 1,46 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). EMBR (M+1) 450,2 (100%).
31c	30	-CH ₂ Ph	1-(4-(5-Bencil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,34 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,04 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 7,8 (dd, $J=2,3$ Hz, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,35-7,76 (m, 11H), 6,7 (d, 3,1 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,82 (s, 2H). EMBR (M+1) 512,3 (100%).

Esquema 6 (esquema comparativo)



5

36a: Ejemplo 31

EJEMPLO 31 (EJEMPLO COMPARATIVO)

10 1-(4-(7-Metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenil-acetil)tiourea (36a)

El compuesto del epígrafe 36a (esquema 6) se obtuvo de acuerdo con procedimientos similares a los descritos para el ejemplo 28 (esquema 5) pero usando como material de partida 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina 32 (en lugar del cloruro 27). La caracterización de 36a se proporciona en la tabla 5.

15

EJEMPLO 32 (EJEMPLO COMPARATIVO)

1-(4-(7-Etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenil-acetil)tiourea (36b)

20 El compuesto del epígrafe 36b se obtuvo de acuerdo con el esquema 6 usando procedimientos similares a los descritos para el ejemplo 31 pero usando yoduro de etilo (en lugar de yoduro de metilo) en la etapa 1. La caracterización de 36b se proporciona en la tabla 5.

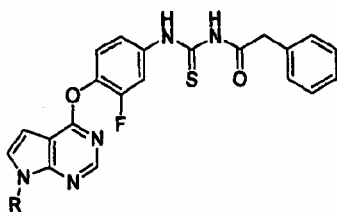
EJEMPLO 33 (EJEMPLO COMPARATIVO)

25

1-(4-(7-Bencil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenil-acetil)tiourea (36c)

El compuesto del epígrafe 36c se obtuvo de acuerdo con el esquema 6 usando procedimientos similares a los descritos para el ejemplo 31 pero usando bromuro de bencilo (en lugar de yoduro de metilo) en la etapa 1. La caracterización de 36c se proporciona en la tabla 5.

30

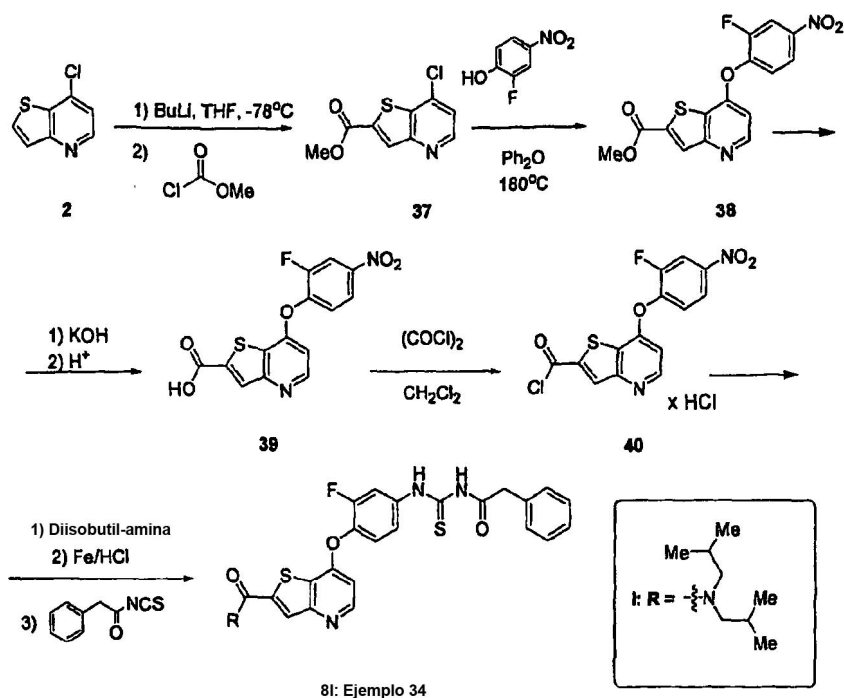


36a-c: Ejemplos 31-33

5 Tabla 5

Caracterización de 36a-c (ejemplos 31-33)				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
36a	31	Me	1-(4-(7-Metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenil-acetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,43 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,87 (dd, $J=1,8$ Hz, $J=13,1$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 6,62 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 3,83 (m, 5H). EMBR (M+1) 436,1 (100%).
36b	32	Et	1-(4-(7-Etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenil-acetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,41 (ancho, 1H), 11,78 (ancho, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,63 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 6,63 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 4,29 (q, $J=7,2$ Hz, $J=14,5$ Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 1,40 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). EMBR (M+1) 450,2 (100%).
36c	33	- CH $_2$ Ph	1-(4-(7-Bencil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenil-acetil)tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,41 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,68 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,35-7,23 (m, 10H), 6,68 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,82 (s, 2H). EMBR (M+1) 512,3 (100%).

Esquema 7



10

EJEMPLO 34

7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-N,N-diisobutiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida (81)

15

Etapa 1: 7-Clorotieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (37)

A una solución agitada de 2 (7,0 g, 41,3 mmol) en THF anhidro (100 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió *n*-BuLi (24,7 ml, 2,5 M en hexanos, 61,8 mmol). Después de 1 hora, se añadió cloroformiato de metilo (9,6 ml, 124 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora más a la misma temperatura, se inactivó con metanol en exceso y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El disolvente se evaporó seguidamente y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexano - AcOEt (70:30) como eluyente. El producto de la columna se recrystalizó en acetato de etilo proporcionando el compuesto del epígrafe 37 (4,3 g, 46% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,75 (dd, J= 0,8 y 4,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J= 0,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J= 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

Etapa 2: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (38)

Una mezcla de 37 (4,0 g, 17,6 mmol), 2-fluoro-4-nitrofenol (5,5 g, 35,0 mmol) y K₂CO₃ (12,1 g, 87,5 mmol) en Ph₂O se calentó a 180 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con BtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexano - AcOEt (70:30) como eluyente. El producto de la columna se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo-hexanos proporcionando 38 (3,6 g, 59% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 2,4 y 10,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 8,0 y 9,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

Etapa 3: Ácido 7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (39)

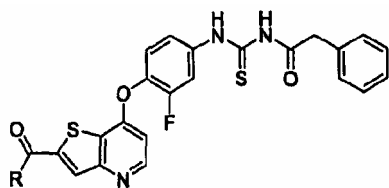
A una solución agitada de 38 (2,5 g, 7,18 mmol) en THF (50 ml) se añadió KOH (14,3 ml, 1,0 N en H₂O, 14,3 mmol). Después de 4 horas la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en H₂O (50 ml). La fase acuosa se lavó seguidamente con acetato de etilo y se acidificó con HCl 1N (pH =1). El precipitado que se formó después de acidificar se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío proporcionando el compuesto del epígrafe 39 (2,3 g, 96% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,68 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 2,8 y 10,4 Hz, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0 y 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,2 Hz, 1H).

Etapa 4: Cloruro de 7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonilo (40)

A una solución de 39 (2,0 g, 5,98 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (30 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió cloruro de oxalilo (2,6 ml, 29,8 mmol). Después de agitar durante 2 horas el disolvente se evaporó, se añadió tolueno anhidro (10 ml) y la mezcla resultante se evaporó (el procedimiento de adición de tolueno seguido por evaporación se realizó dos veces) proporcionando el compuesto del epígrafe 40 (2,2 g, 94% de rendimiento) como un sólido blanco. El producto se usó sin purificación y caracterización adicional y se supuso que era la sal mono-HCl.

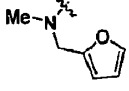
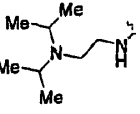
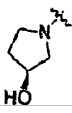
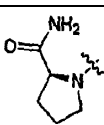
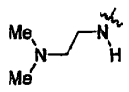
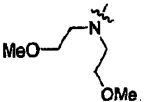
Etapa 5: 7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-*N,N*-diisobutiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamida (81)

A una solución de 40 (150 mg, 0,385 mmol) y TEA (107 µl, 0,771 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió diisobutilamina (67 µl, 0,385 mmol). Después de agitar durante 1 hora, se añadió metanol (2 ml) seguido por polvo de hierro (150 mg) y HCl (conc., 0,4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más y luego se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y una mezcla de H₂O (20 ml) y NH₄OH (2 ml). La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se trató con isotiocianato de 2-fenilacetilo (102 mg, 0,58 mmol) en THF (2 ml), la mezcla resultante se dejó reposar durante 2 horas a temperatura ambiente, se inactivó con metanol (5,0 ml), se cargó en 5 ml de gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexano - AcOEt (70:30) como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe 81 (41 mg, 18%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,54 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 2,0 y 12,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,38 - 7,49 (m, 2H), 7,28 - 7,35 (m, 5H), 6,77 (dd, J =1,2 y 5,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,46 (s ancho, 4H), 2,18 (s ancho, 1H), 2,02 (s ancho, 1H), 1,02 (s ancho, 6H), 0,87 (s ancho, 6H). EMBR (M+1):592,7 (calculado), 593,3 (encontrado).



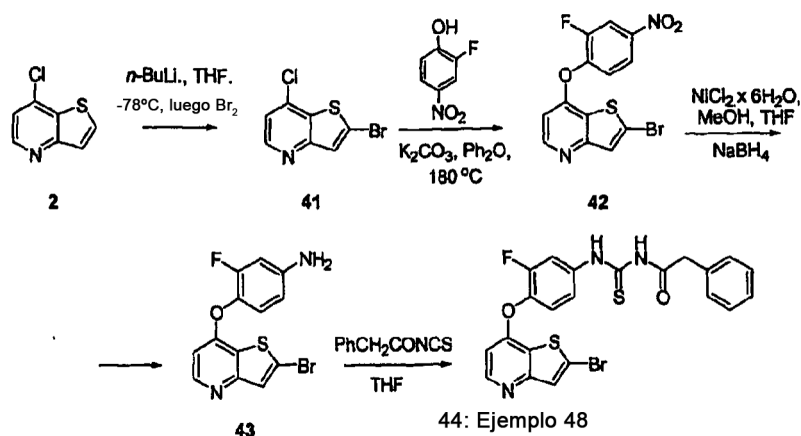
8m-y: Ejemplos 35-47

Tabla 6

Caracterización de los compuestos 8m-y (ejemplos 35-47)				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
8m	35		Furan-2-ilmetil-metilamida del ácido 7-[2-fluoro-4-(3-fenilacetil-tioureido)-fenoxi]-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,49 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,59 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,92-8,05 (m, 2H), 7,67 (s ancho, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,25-7,37 (m, 5H), 6,75 (d, J=0,8, 5,2 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,74 (s ancho, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,27 (s ancho, 1,5H), 2,99 (s ancho, 1,5H). EMBR (M+1): 574,6 (calculado), 575,2 (encontrado).
8n	36		Sal formiato de (2-diisopropilamino-etil)-amida del ácido 7-[2-fluoro-4-(3-fenilacetil-tioureido)-fenoxi]-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico	12,45 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 8,92 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,21-7,30 (m, 5H), 6,69 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,55 (t, J=7,6Hz, 2H), 0,964 (d, J=6,4 Hz, 12H). EMBR (M+1): 607,8 (calculado), 608,3 (encontrado).
8o	37		1-{3-Fluoro-4-[2-(pirrolidin-1-carbonil)-tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-fenil}-3-fenilacetil-tiourea	RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm)- 12,48 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,03 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 6,73 (d, J=5,3Hz, 1H), 3,86 (t, J =6,4 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,53 (t, J - 6,84 Hz, 2H), 1,95-1,86 (m, 4H). EMBR (M+1): 534,6 (calculado), 535,2 (encontrado).
8p	38		(R)-N-(3-Fluoro-4-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,48 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,22-7,34 (m, 5H), 6,74 (d, J=5,2 Hz, 1H), 5,07 (s ancho, 1H), 4,36 (d ancho, J=19,6 Hz, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,38-3,68 (m, 3H), 1,80-2,06 (m, 2H). EM (m/z): 551,1(M+H) (encontrado).
8q	39		(S)-N-(3-Fluoro-4-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,51 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,62(d, 1H, 1=5,3Hz), 8,08-8,01 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,77 (d, 1H, J=5,7Hz), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,67-3,55 (m, 4H), 2,06-1,83 (m, 2H). EM (m/z): 551,1(M+H) (encontrado).
8r	40		(S)-1-(7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxamida	EMBR (M+1) 577,6 (calculado), 578,3 (encontrado).
8s	41		(2-Ciano-etil)-ciclopropil-amida del ácido 7-[2-fluoro-4-(3-fenilacetil-tioureido)-fenoxi]-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico	EMBR (M+1): 573,7 (calculado), 574,2 (encontrado).
8t	42		Sal formiato de (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 7-[2-fluoro-4-(3-fenilacetil-tioureido)-fenoxi]-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico	EMBR (M+1): 551,7 (calculado), 552,2 (encontrado)
8u	43		bis-(2-Metoxi-etil)-amida del ácido 7-[2-fluoro-4-(3-fenilacetil-tioureido)-fenoxi]-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico	EMBR (M+1): 596,7 (calculado), 597,3 (encontrado).

8v	44		Bencilamida del ácido 7-[2-fluoro-4-(3-fenilacetil-tioureido)-fenoxi]-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico	EMBR (M+1): 570,7 (calculado), 571,3 (encontrado).
8w	45		(2-Ciano-etil)-fenil-amida del ácido 7-[2-fluoro-4-(3-fenilacetil-tioureido)-fenoxi]-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico	EMBR (M+1): 609,7 (calculado), 610,2 encontrado.
8x	46		(R)-N-(1-Amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)-7-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida	EMBR (M+1): 593,6 (calculado), 594,2 (encontrado).
8y	47		7-[2-Fluoro-4-(3-fenilacetil-tioureido)-fenoxi]-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico ácido (2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-amida	EMBR (M+1): 574,6 (calculado), 575,2 (encontrado)

Esquema 8



5

EJEMPLO 48

N-(4-(2-Bromotieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (44)

10 Etapa 1: 2-Bromo-7-clorotieno[3,2-b]piridina (41)

A una solución agitada del cloruro 2 (10,12 g, 5,59 mmol) en THF seco (200 ml) a -78 °C se añadió *n*-BuLi (24 ml, 76,7 mmol, solución 2,5 M en hexanos) y la suspensión resultante se agitó durante 15 minutos. Se añadió lentamente bromo (18,9 g, 120 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min, se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (9: 1 EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe 41 (10,5 g, 71% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,62 (d, *J* = 5,09 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 5,09 Hz, 1H).

20 Etapa 2: 2-Bromo-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridina (42)

Una mezcla del bromuro 41 (5,1 g, 20,5 mmol), carbonato potásico (5,65 g, 4 mmol) y 2-fluoro-4-nitrofenol (4,82 g, 30,7 mmol) se calentó a 190 °C en difenil éter (25 ml) durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, esto se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc: hexano, 3:1) proporcionando el compuesto del epígrafe 42 como un sólido amarillo (5,4 g, 71% de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,55 (d, *J* = 5,28 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 2,5 y 10,4 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (t, *J* = 8,4 Hz), 6,99 (d, *J* = 5,47 Hz, 1H).

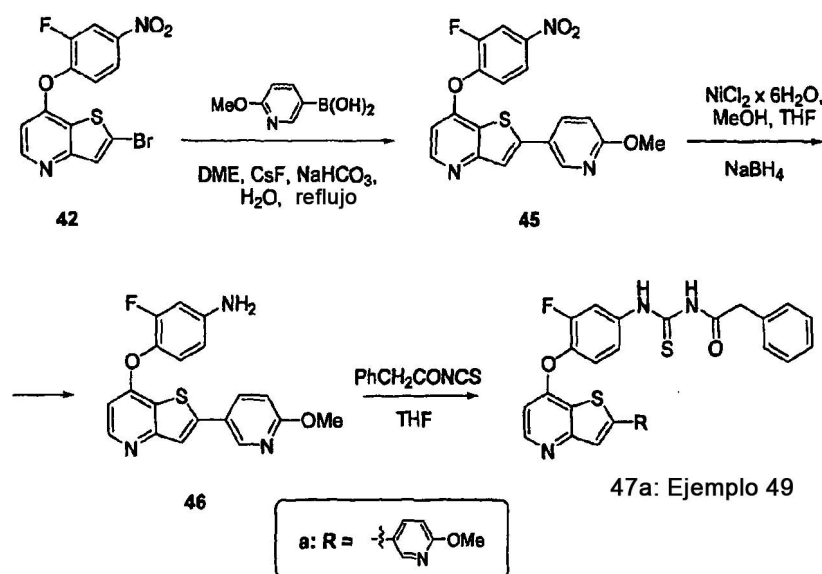
30 Etapas 3 - 4: 1-(4-(2-Bromotieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (44)

A una solución del compuesto nitro 42 (100 mg, 0,27 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,5 ml) se añadió SnCl₂ x 2H₂O (76,99 mg, 1,5 eq, 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con solución concentrada de hidróxido amónico. El extracto de EtOAc se

recogió y las fracciones acuosas se reunieron y se lavaron con DCM. El extracto de DCM se reunió con el extracto de AcOEt, la mezcla se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó formando la amina 43 (92 mg, 100%), que se usó sin purificación posterior.

- 5 A una solución de la amina 43 (92 mg, 0,27 mmol) en THF (10 ml) se añadió isotiocianato de bencilo (72 mg, 1,5 eq, 0,407 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano: EtOAc 7:3 hasta MeOH:EtOAc 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe 44 como un sólido blanco (28 mg, 20% de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,48 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,55 - 8,52 (m, 1H), 8,01 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,45 - 7,19 (m, 5H), 6,73 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H). EM (m/z): 518,2/520,2 (M+H).

Esquema 9



15 EJEMPLO 49

N-(3-Fluoro-4-(2-(6-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (47a)

20 Etapa 1: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(6-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-b]piridina (45)

Una mezcla del compuesto nitro 42 (500 mg, 1,36 mmol), ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (312 mg, 2,04 mmol) y CsF (620 mg, 4,08 mmol) se suspendió en DME (12 ml) y se añadió NaHCO₃ (342 mg, 4,08 mmol), disuelto en la cantidad mínima de agua. La mezcla se evacuó burbujando N₂ a través de la solución durante 10 min, se calentó a 80 °C durante 3 horas y se concentró hasta sequedad. El residuo formado se disolvió en DCM y se lavó con agua. El DCM se recogió, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se eliminó el DCM por evaporación. El sólido resultante se trituró con Et₂O proporcionando el compuesto del epígrafe 45 (176 mg, 32% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,71 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 5,47 Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 3,97 (s, 3H).

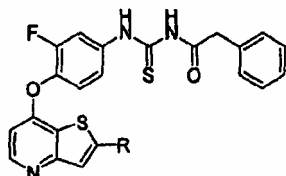
30 Etapa 2: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(6-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (47a)

A una solución de 45 (176 mg, 0,44 mmol) en MeOH (10 ml) y THF (10 ml) a 0 °C se añadió NiCl₂ x 6H₂O (210 mg, 0,89 mmol) y NaBH₄ (65 mg, 1,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se concentró hasta sequedad y el sólido resultante se disolvió en HCl 1 M. La solución ácida se basificó a continuación con hidróxido amónico acuoso y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con Et₂O proporcionando la amina 46 como un sólido blanco que se usó inmediatamente en la etapa siguiente.

40 A una suspensión de la amina 46 (162 mg, 0,44 mmol) en THF (7 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (117 mg, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc-MeOH, 95: 5); se obtuvo un sólido que se trituró con Et₂O proporcionando el compuesto del epígrafe 47a (80 mg, 33% de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,50 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (d, J = 6,07 Hz, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,59 (s, 2H), 7,34-7,27 (m, 5H), 7,01 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (s, 2H).

EJEMPLOS 50-54

Los ejemplos 50-54 (compuestos 47b-f) se prepararon de forma similar al compuesto 47a (ejemplo 49) de acuerdo con el esquema 9.

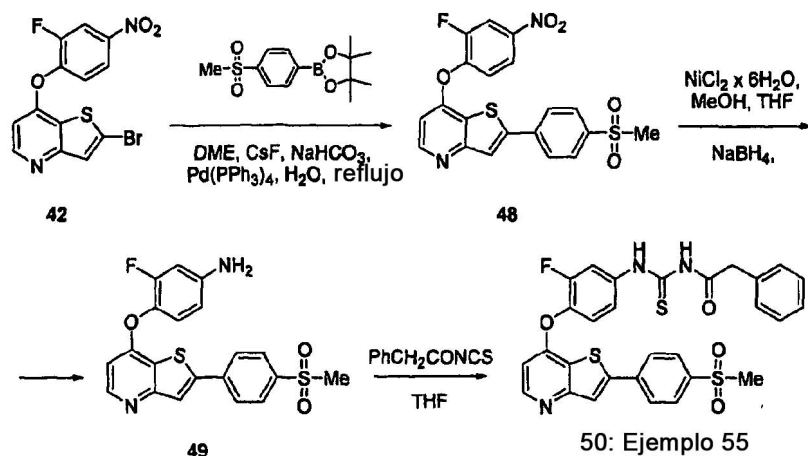


47b-f: Ejemplos 50-54

Tabla 7

Caracterización de los compuestos 47b-f (ejemplos 50-54)				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
47b	50		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(6-fluoropiridin-5-il)tiemo[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ .ppm): 12,46 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,55 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (d, J = 13 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 6H), 6,68 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 3,82 (s, 2H).
47c	51		Diclorhidrato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(pirimidin-5-il)tiemo[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida.	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ .ppm): 12,48 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 9,2 (s ancho, 3H) 8,63 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03 (d, J = 11 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,30 (m, 6H), 6,68 (m, 1H), 3,82 (s, 2H).
47d	52		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)tiemo[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,46 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,3 - 7,2 (m, 6H), 7,01 (s, 1H) 6,58 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 2H).
47e	53		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(furan-3-il)tiemo[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 12,49 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52-7,51 (m, 2H), 7,34-7,33 (m, 4H), 7,28-7,26 (m, 1H). 7,09 (s ancho, 1H), 6,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), EM (m/z) 504,0 (M+H)
47f	54		1-(3-Fluoro-4-(2-(4-metiltiofen-3-il)tiemo[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fenilacetil)tiurea	RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 12,49 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,35-7,34 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 4,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), EM (m/z) 534,0 (M+H).

Esquema 10



EJEMPLO 55

5 *N*-(3-Fluoro-4-(2-(4-(metilsulfonyl)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (50)

Etapas 1: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)tieno[3,2-b]piridina (48)

A una solución de 42 (461 mg, 1,3 mmol, esquema 8) en DME (4 ml) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (500 mg, 2,5 mmol), CsF (391 mg, 3,8 mmol), Pd(PPh₃)₄ (72 mg, 63 μmol) y NaHCO₃ (315 mg, 3,8 mmol) previamente disueltos en H₂O (1 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se llevó a reflujo durante 2 horas. El DME se eliminó a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó formando un residuo que se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc/hexano, 1: 1) proporcionando el compuesto del epígrafe 48 (97 mg, 18% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm): 8,63 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,49 (d-d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22-8,19 (m, 2H), 8,16 (s, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,75 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,77-7,58 (m, 2H), 7,58-7,50 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), EM (m/z): 444,8 (M+H).

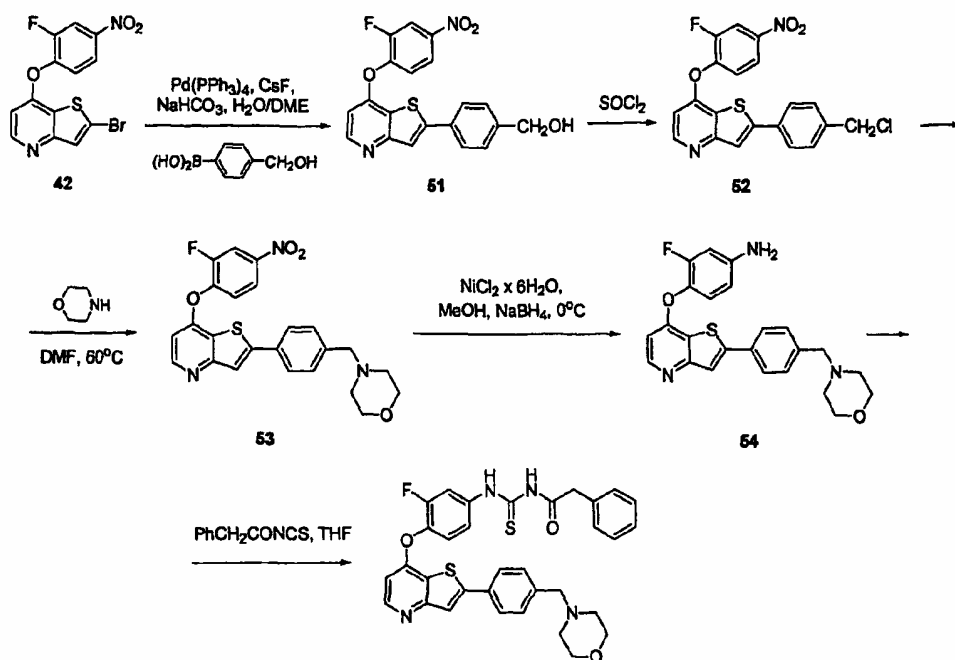
Etapas 2: 3-Fluoro-4-(2-(4-(metilsulfonyl)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)bencenamina (49)

El compuesto nitro 48 (97 mg, 2 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (7 ml) y MeOH (15 ml); se añadió NiCl₂ × 6H₂O (130 mg, 0,5 mmol) y la solución se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla enfriada se añadió NaBH₄ (42 mg, 1,1 mmol) en varias porciones. La reacción se agitó durante 20 min y se inactivó con HCl 2 M. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se trató con solución concentrada de hidróxido amónico (pH 10) y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc) proporcionando el compuesto del epígrafe 49 (46,7 mg, 51% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm): 8,52 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,13 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 10 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), EM (m/z): 414,8 (M+H).

Etapas 3: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(4-(metilsulfonyl)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (50)

A una solución de 49 (46,7 mg, 0,1 mmol) en THF seco (5 ml), se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (40 mg, 0,2 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 30 minutos. El THF se eliminó a presión reducida y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente hexano/EtOAc (1: 1), proporcionando el compuesto del epígrafe 50 (35,4 mg, 53% de rendimiento). RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm): 12,49 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,63-7,52 (m, 5H), 7,34 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 6,71 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,82 (s ancho, 2H), 3,27 (s, 3H) EM (m/z) 592,0 (M⁺).

Esquema 11



55: Ejemplo 56

5 EJEMPLO 56

1-(3-Fluoro-4-(2-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (55)

Etapa 1: (4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)fenil)metanol (51).

A una solución de 42 (1,0 g, 2,71 mmol) en DME seco (20 ml) se añadió ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (823 mg, 5,4 mmol), NaHCO_3 (682 mg, 8,13 mmol), CsF (820 mg, 5,4 mmol) y agua (10 ml) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se eliminó el DME a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc y la solución orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo sólido resultante se trituró con Et_2O proporcionando el compuesto del epígrafe 51 como un sólido blanco (880 mg, 82% de rendimiento). EM (m/z): 397,1 (M+H).

Etapa 2: 2-(4-(Clorometil)fenil)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridina (52).

Se suspendió el alcohol 51 (880 mg, 2,22 mmol) en SOCl_2 (10 ml) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 1 hora, se enfrió y se vertió cuidadosamente sobre hielo/agua. Se formó un precipitado que se recogió por filtración, se lavó con más agua fría y se secó bajo vacío proporcionando el compuesto del epígrafe 52 (919 mg, 100% de rendimiento), que se usó sin purificación posterior. EM (m/z): 415,1 (100%) (M+H), 417,1 (36%) (M+H).

Etapa 3: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridina (53)

A una suspensión de 52 (823 mg, 1,82 mmol) en DMF (10 ml) se añadió morfolina (317 mg, 3,65 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 4 horas a 60 °C, el disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido residual se trituró con EtOAc y se recogió por filtración. Este se lavó adicionalmente con EtOAc hasta que no se observó color en el filtrado, formando el compuesto del epígrafe 53 (800 mg, 94% de rendimiento), que se usó sin purificación posterior. RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 8,57 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 2,7$ y 10,4 Hz, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 8,02$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,50 (m, 2H).

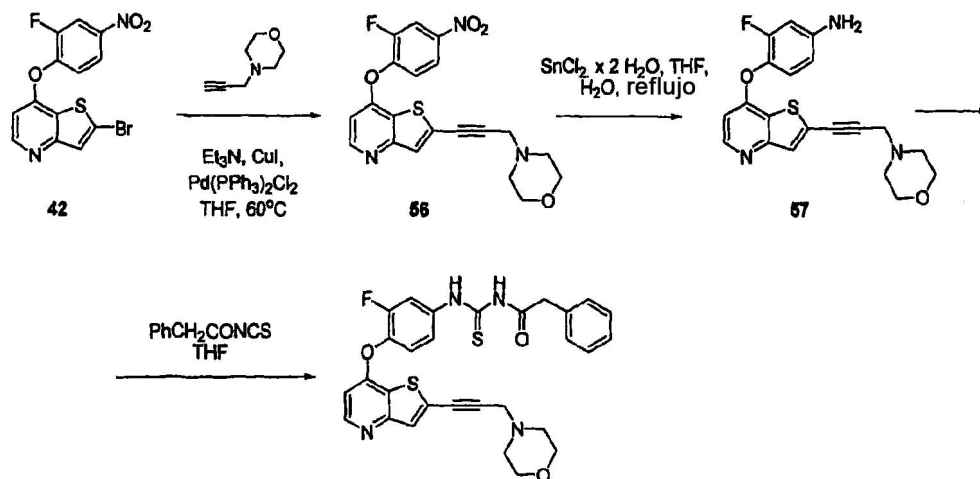
Etapa 4: 1-(3-Fluoro-4-(2-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (55)

A una solución de 53 (1,1 g, 2,37 mmol) en MeOH (20 ml) y THF (20 ml) a 0 °C se añadieron $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (1,12 g, 4,73 mmol) y NaBH_4 (350 mg, 9,48 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora, se eliminaron los disolventes a presión reducida y el residuo sólido resultante se disolvió en HCl 1 M. Esta solución se basificó con hidróxido amónico acuoso concentrado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el sólido resultante se trituró con Et_2O proporcionando la amina 54 como un sólido blanco (1,02 g, 100% de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente

sin purificación posterior.

A una suspensión de la amina 54 (1,02 g, 2,34 mmol) en THF (10 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (622 mg, 3,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc: MeOH, 95:5) proporcionando el compuesto del epígrafe 55 como un polvo amarillo (288 mg, 12% de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,48 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,33 (m, 4H), 6,80 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,83 (s, 5H), 3,37 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,12 (m, 2H). EM (m/z) 613,3 (M+H).

Esquema 12



58: Ejemplo 57

EJEMPLO 57

1-(3-Fluoro-4-(2-(3-morfolinoprop-1-inil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (58)

Etapas 1: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(3-morfolinoprop-1-inil)tieno[3,2-b]piridina (56)

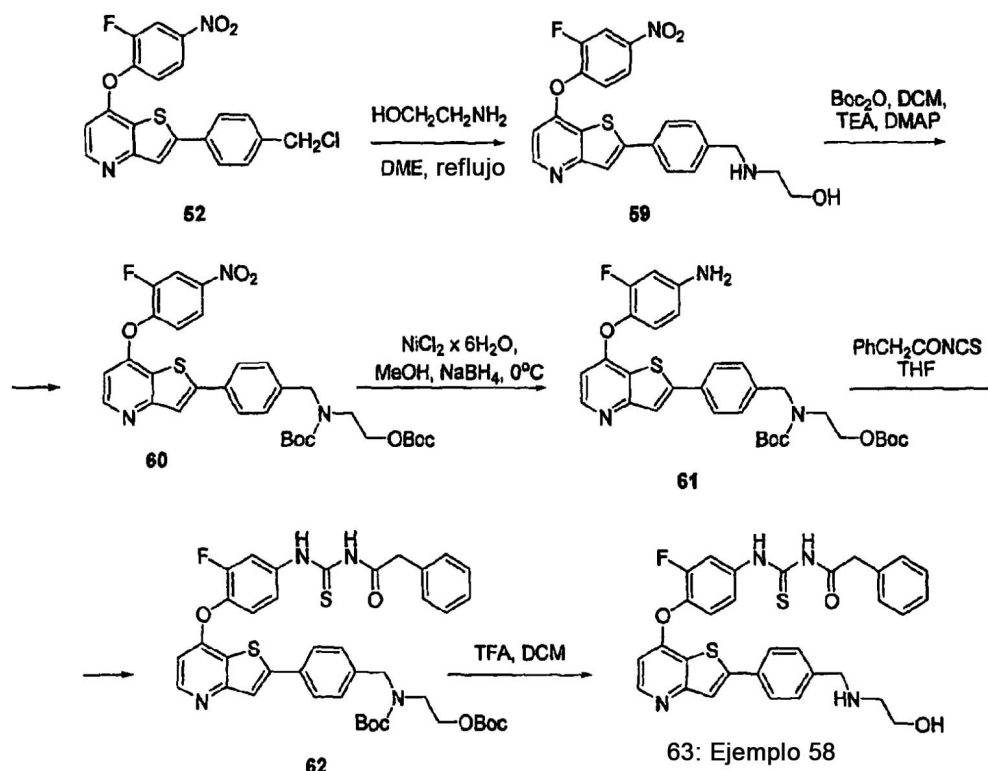
A una solución del bromuro 42 (100 mg, 0,27 mmol) en THF (5 ml) se añadió 4-(prop-2-inil)morfolina (68 mg, 0,54 mmol) [H-W. Tsou, et. al. *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 2719-2734], trietilamina (68 mg, 0,67 mmol), CuI (5 mg, 0,03 mmol) y Pd(PPh₃)Cl₂ (5,3 mg, 7,56 μ mol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se llevó a reflujo durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se adsorbió sobre sílice. La purificación por cromatografía en columna (eluyente EtOAc) proporcionó el compuesto del epígrafe 56 como un sólido beige (88 mg, 79%). EM (m/z): 397,1 (M+H).

Etapas 2-3: 1-(3-Fluoro-4-(2-(3-morfolinoprop-1-inil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (58)

A una solución del compuesto nitro 56 (300 mg, 0,724 mmol) en THF (10 ml) y NH₄Cl (6 ml) se añadió SnCl₂ x 2H₂O (489 mg, 2,17 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con hidróxido amónico acuoso concentrado. Se separó la fase de EtOAc y la fase acuosa se extrajo con DCM. Tanto la fase de EtOAc como el extracto de DCM se reunieron, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad proporcionando la amina 57 (277 mg, 100% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional.

A una solución de la amina 57 (270 mg, 0,74 mmol) en THF (10 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (188 mg, 1,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc) proporcionando el compuesto del epígrafe 58 (37 mg, 10% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,47 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 6,72 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,61 (m, 5H), 2,51 (m, 4H). EM (m/z): 561,3 (M+H).

Esquema 13



EJEMPLO 58

5 2-((4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)fenil)metilamino)-etanol (63)

Etapas 1: 2-{4-[7-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-tieno[3,2-b]piridin-2-il]-bencilamino}-etanol (59)

10 A una suspensión del cloruro 52 (500 mg, 1,1 mmol) en DME (10 ml) se añadió etanolamina (336 mg, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se llevó a refluxo durante 2 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida; el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El sólido que quedó se trituró con Et₂O proporcionando el compuesto del epígrafe 59 como un sólido amarillo (200 mg, 41% de rendimiento). RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm): 8,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 2,7 y 10,4 Hz, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,45 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,15 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 5,7 Hz, 2H).

20 Etapas 2: Éster 2-(*tert*-butoxicarbonil-{4-[7-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-tieno[3,2-b]piridin-2-il]-bencil}-amino)-etílico, éster *tert*-butílico del ácido carbónico (60)

25 A una solución de 59 (200 mg, 0,45 mmol) en DCM (7 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (188 mg, 1,82 mmol), DMAP (cat) y Boc₂O (355 mg, 1,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se eliminó el DCM a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó secuencialmente con solución diluida de HCl, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc: hexano, 3:7) proporcionando el compuesto del epígrafe 60 (200 mg, 69% de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm): 8,58 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 2,7 y 10,3 Hz, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,72 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,07 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 1,36 (m, 18H).

30 Etapas 3-4: Éster 2-[*tert*-butoxicarbonil-(4-{7-[2-fluoro-4-(3-fenilacetil-tioureido)-fenoxi]-tieno[3,2-b]piridin-2-il}-bencil)-amino]-etílico, éster *tert*-butílico del ácido carbónico (62)

35 A una solución de 60 (500 mg, 1,1 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C se añadió NiCl₂ x 6H₂O (148 mg, 0,63 mmol) y NaBH₄ (46 mg, 1,24 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora, se concentró hasta sequedad y el sólido resultante se disolvió en HCl 1 M. La solución ácida se basificó a continuación con solución concentrada de hidróxido amónico y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el sólido resultante se trituró con Et₂O proporcionando la amina

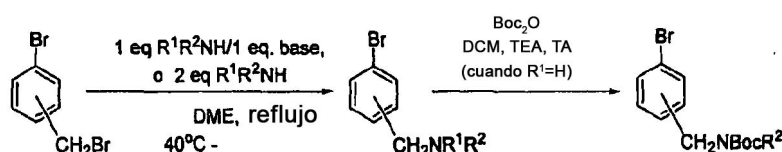
bruta 61 como un sólido blanco (190 mg, 100% de rendimiento), que se usó para la etapa siguiente sin caracterización y purificación posteriores.

A una suspensión de la amina 61 (190 g, 0,31 mmol) en THF (7 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (118 mg, 0,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc-MeOH, 6: 4) proporcionando el compuesto del epígrafe 62 como un polvo amarillo (190 mg, 77% de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,48 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (m, 6H), 7,32 (m, 1H), 6,64 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,07 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 1,37 (m, 18H).

Etapas 5: 1-(3-Fluoro-4-(2-(4-((2-hidroxietil(amino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (63)

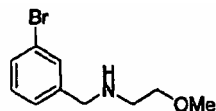
A una solución de 62 en DCM (190 mg, 0,24 mmol) se añadió TFA (exceso) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se evaporó a presión reducida y el sólido residual se trituró con Et₂O proporcionando el compuesto del epígrafe 63 como la sal di-TFA (100 mg, 51% de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,49 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,62 (dd, $J = 2,5$ y $7,7$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,22 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,63 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,98 (m, 1H). EM (m/z) 587,0 (M+H).

Esquema 14



Bromuros de arilo sustituidos (compuestos 64-71)

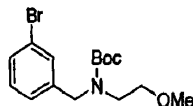
N-(3-Bromobencil)-2-metoxietanamina (64)



64

A una solución de 2-metoxietanamina (900 mg, 12 mmol) en DME (15 ml) se añadió bromuro de 3-bromobencilo (2,5 g, 10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C (esquema 14). Después de 30 minutos, se añadió Et₃N (1,01 g, 10 mmol) y la reacción se dejó agitar durante otros 10 minutos, se filtró y el filtrado se concentró proporcionando el bromuro 64 como un aceite incoloro (2,0 g, 80% de rendimiento). EM (m/z): 244,1 / 246,1 (M+H).

3-Bromobencil(2-metoxietil)carbamato de *tert*-butilo (65)

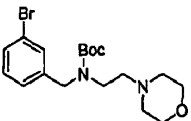
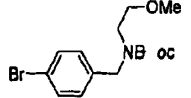
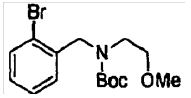
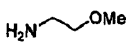
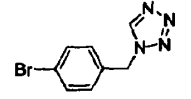
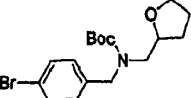
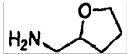


65

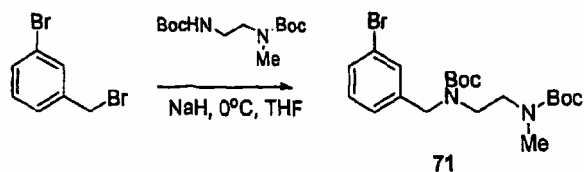
A una solución de compuesto 64 (997 mg, 4 mmol) en CH₂Cl₂ (12 ml), se añadió carbonato de di-*tert*-butilo (1,8 g, 8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas (esquema 14). Se añadió DMAP (cat.) a la solución y la mezcla de reacción se dejó agitar durante otras 76 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyente EtOAc-hexano (1:10) proporcionando el compuesto del epígrafe 65 (778 mg, 56% de rendimiento) como un aceite incoloro. EM (m/z): 368,1 / 370,1 (M+Na).

Tabla 8

Los bromuros de arilo 66-70 se prepararon de acuerdo con el esquema 14

Comp.	Bromuro de arilo	Nombre químico	Caracterización EM (m/z)	Reactivo de amina usado para obtener los bromuros de arilo
66		3-Bromobencil-(2-morfolinoetil)carbamato de <i>tert</i> -butilo	399,1/401,1 (M+H)	
67		4-Bromobencil-(2-metoxietil)carbamato de <i>tert</i> -butilo	344,1 / 346,1 (M+H)	
68		2-Bromobencil-(2-metoxietil)carbamato de <i>tert</i> -butilo	365,9 / 367,9 (M+Na)	
69		1-(4-Bromobencil)-1 <i>H</i> -tetrazol	238,9 / 240,9 (M+H)	
70		4-Bromobencil-((tetrahidrofuran-2-il)metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo	370,1 / 372,1 (M+H)	

2-(3-Bromobencilamino)etil(metil)carbamato de bis-*tert*-butilo (71)



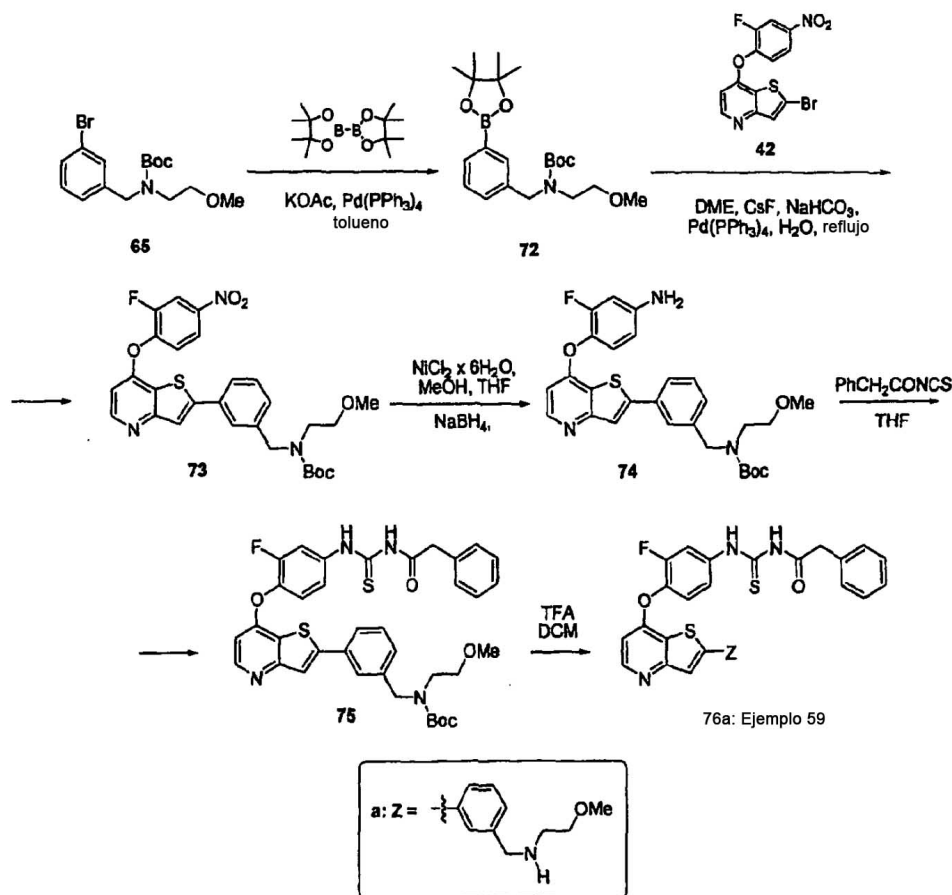
5

A una solución de 2-*tert*-butiloxycarbonilaminoetil(metil)carbamato de *tert*-butilo (600 mg, 2,2 mmol) en THF seco (5 ml) a 0 °C, se añadió NaH (91 mg, 3,8 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió bromuro de 3-bromobencilo se añadió y la reacción se llevó a reflujo durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en MeOH. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y el producto se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente EtOAc/hexano (1:5), proporcionando el compuesto del epígrafe 71 (672 mg, 80% de rendimiento) como un aceite incoloro. EM (m/z): 343,0/345,0 (M-Boc).

10

Esquema 15

15



EJEMPLO 59

- 5 *N*-(3-Fluoro-4-(2-(3-((2-metoxietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (76a)

Etapla 1: 2-Metoxietil(3-(pinacolatoborolan-2-il)bencil)carbamato de *tert*-butilo (72)

- 10 A una solución del bromuro 65 (778 mg, 2,3 mmol), en tolueno seco (12 ml), se añadió bis(pinacolato)diboro (872 mg, 3,4 mmol), KOAc (677 mg, 6,9 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (80 mg, 69 μmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se llevó a reflujo durante 2 horas y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua (30 ml/30 ml). La fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El sólido que quedó se purificó por cromatografía en columna, eluyente EtOAc/hexano (1: 10) proporcionando el compuesto del epígrafe 72 (577 mg, 64% de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm): 7,54-7,52 (m, 2H), 7,33-7,31 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,33-3,25 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,43-1,32 (m, 9H), 1,28 (s, 12H).

Etapla 2: 3-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)bencil-(2-metoxietil)carbamato de *tert*-butilo (73)

- 20 A una solución del compuesto de bromo-nitro 42 (272 mg, 0,7 mmol) en DME (4 ml), se añadió el pinacolato 72 (578 mg, 1,5 mmol), CsF (226 mg, 2,2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (43 mg, 37 μmol) y NaHCO₃ (186 mg, 2,2 mmol) previamente disuelto en agua (2 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se llevó a reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc, el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró produciendo un aceite marrón que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyente EtOAc, proporcionando el compuesto del epígrafe 73 (347 mg, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm): 8,60 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,47 (d-d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,48 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,50 (q, *J* = 2,2 Hz, 4H), 1,44-1,33 (m, 9H), EM (m/z): 554,0 (M+H).

Etapla 3: 3-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)bencil-(2-metoxietil)carbamato de *tert*-butilo (74)

A una solución de 73 (347 mg, 0,6 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (2 ml), se añadió NiCl₂ (372 mg, 1,6 mmol) y la

solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió en varias porciones NaBH₄ (95 mg, 2,5 mmol). Después de 20 minutos, la reacción se trató con HCl 2 M y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La mezcla concentrada se basificó hasta pH 10 con solución de hidróxido de amonio y la mezcla se extrajo con EtOAc, el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente EtOAc, proporcionando el compuesto del epígrafe 74 (235 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm): 8,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,56-6,51 (m, 2H), 6,44 (dd, J = 6,3 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,50 (q, J = 2,2 Hz, 4H), 1,46-1,35 (m, 9H).

- 10 Etapa 4: 3-(7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)encil-(2-metoxietil) carbamato de *tert*-butilo (75)

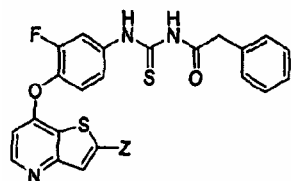
A una solución de 74 (235 mg, 0,5 mmol) en THF seco (5 ml), se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (159 mg, 0,9 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc/hexano (1: 1) como sistema de elución dando el producto deseado (440 mg, 90%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm): 8,52 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,53-7,52 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,67 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,50 (q, J = 2,2 Hz, 4H), 1,45-1,33 (m, 9H).

- 20 Etapa 5: N-(3-Fluoro-4-(2-(3-((2-metoxietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)carbamotioil)-2-fenilacetamida (76a)

A una solución de 75 (440 mg, 0,6 mmol) en DCM (10 ml), se añadió TFA (145 µl, 1,9 mmol) y la reacción se agitó durante 12 horas, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente MeOH/EtOAc (1: 10), proporcionando el compuesto del epígrafe 76a (227 mg, 63% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm): 8,54 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02-8,0 (m, 2H), 7,93 (d-t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55-7,53 (m, 4H), 7,34-7,32 (m, 4H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,68 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,57 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,08 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 2,84 (q, J = 2,2 Hz, 4H).

EJEMPLOS 60-65

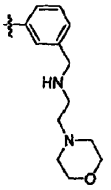
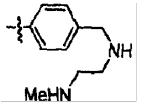
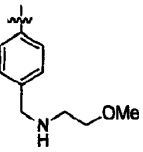
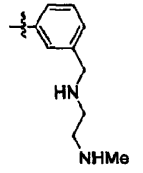
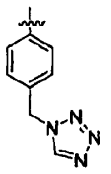
Los compuestos 76b-g (ejemplos 60-65) se sintetizaron de forma similar al compuesto 76a (ejemplo 59) de acuerdo con los esquemas 14-15, partiendo de los bromuros 66-69 y 71. La caracterización de 76b-g se proporciona en la Tabla 8a.



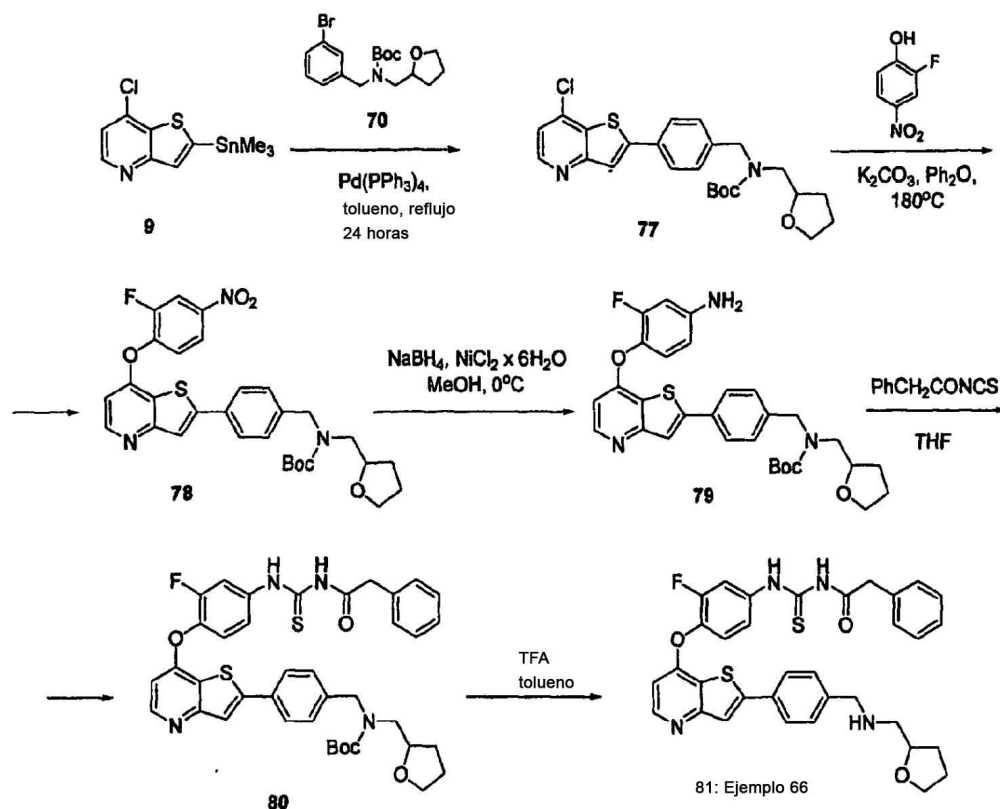
- 40 76b-g: Ejemplos 60-65

Tabla 8a

Caracterización de los compuestos 76b-g (ejemplos 60-65)				
Comp.	Ej.	Z	Nombre químico	Caracterización
76 b	60		1-(3-Fluoro-4-(2-(2-((2-metoxietilamino)metil) fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ .ppm): 12,50 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,61-7,50 (m, 5H), 7,36-7,25 (m, 5H), 6,70 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,52 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,08 (t, J = 4,7 Hz, 2H), EM (m/z): 601,0 (M+H).

76c	61		1-(3-Fluoro-4-(2-(3-((2-morfolinoetilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,49 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,09-7,98 (m, 5H), 7,61-7,55 (m, 5H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (s ancho, 2H), 6,70 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,30 (s ancho, 2H), 3,82 (s ancho, 2H), 3,73 (s ancho, 4H), EM (m/z) 656,2 (M+H).
76 d	62		N-(3-Fluoro-4-(2-(4-((2-(metilamino)etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)carbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (DMSO): 12,49 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,51 (d, $J=5,5$ Hz), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,87 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,54-7,53 (m, 2H), 7,34-7,33 (m, 5H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,64 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 4,42-4,39 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,29 (s ancho, 2H), 3,23 (s ancho, 3H), 2,78-2,76 (m, 2H), EM: calculado 599,74, encontrado 800,1 (M+H).
76e	63		1-(3-Fluoro-4-(2-(4-((2-metoxietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ .ppm): 12,48 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 9,02 (s, 2H), 8,54 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,28 (m, 2H), 6,67 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,59 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), EM (m/z): 601,2 (M+H).
76f	64		1-(3-Fluoro-4-(2-(3-((2-(metilamino)etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 12,49 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 5,09$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (s ancho, 1H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,62-7,53 (m, 4H), 7,36-7,32 (m, 4H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,69 (d, $J= 5,5$ Hz, 1H), 4,31 (s ancho, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,31-3,27 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), EM (m/z) 600,2 (M+H).
76g	65		1-(4-(2-(4-((1H-Tetrazol-1-il)metil)fenil)tieno [3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 12,46 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 9,54 (s,1H), 8,51 (dd, $J = 1,1$ y 5,09 Hz, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 23,3$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 6,65 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,82 (s, 2H). EM (m/z) 596,1 (M+H).

Esquema 16



EJEMPLO 66

- 5 1-(3-Fluoro-4-(2-(4-(((tetrahydrofuran-2-il)metilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (81)

Etapas 1: (4-(7-Clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)fenil)metil((tetrahydrofuran-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (77)

- 10 A una solución del compuesto de trimetilestano 9 (1,4 g, 3,06 mmol) (esquema 2) y el bromuro 70 (2,25 g, 6,11 mmol) (esquema 14, Tabla 8) en tolueno seco (50 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (176 mg, 0,153 mmol). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante una noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El sólido resultante se trituró con hexano/éter y luego se purificó por cromatografía en columna, eluyentes EtOAc/Hexano 1: 9, luego EtOAc:hexano 4:6, proporcionando el compuesto del epígrafe 77 como un sólido blanco (1,2 g, 86% de rendimiento). EM (m/z): 4592/461,2 (M+H).
- 15

Etapas 2: (4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)fenil)metil((tetrahydrofuran-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (78)

- 20 A una solución de 77 (1,0 g, 2,18 mmol) en Ph_2O (10 ml) se añadió 2-fluoro-4-nitrofenol (856 mg, 5,45 mmol) y carbonato potásico (904 mg, 6,55 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 180°C durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyente EtOAc: hexano 8:2, proporcionando el compuesto del epígrafe 78 (250 mg, 20% de rendimiento). EM (m/z): 580,3 (M+H).

- 25 Etapas 3-4: (4-(7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tiourea)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)fenil)metil((tetrahydro-furan-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (80)

- 30 A una solución de 78 (250 mg, 0,431 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C se añadió $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (205 mg, 0,86 mmol) y NaBH_4 (64 mg, 1,72 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora, se concentró hasta sequedad y el sólido resultante se disolvió en HCl 2 M. Esta solución se basificó a continuación con hidróxido amónico acuoso concentrado y se extrajo con DCM. El extracto de DCM se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó formando la amina 79 (236 mg, 100% de rendimiento), que se usó sin caracterización y posterior purificación.

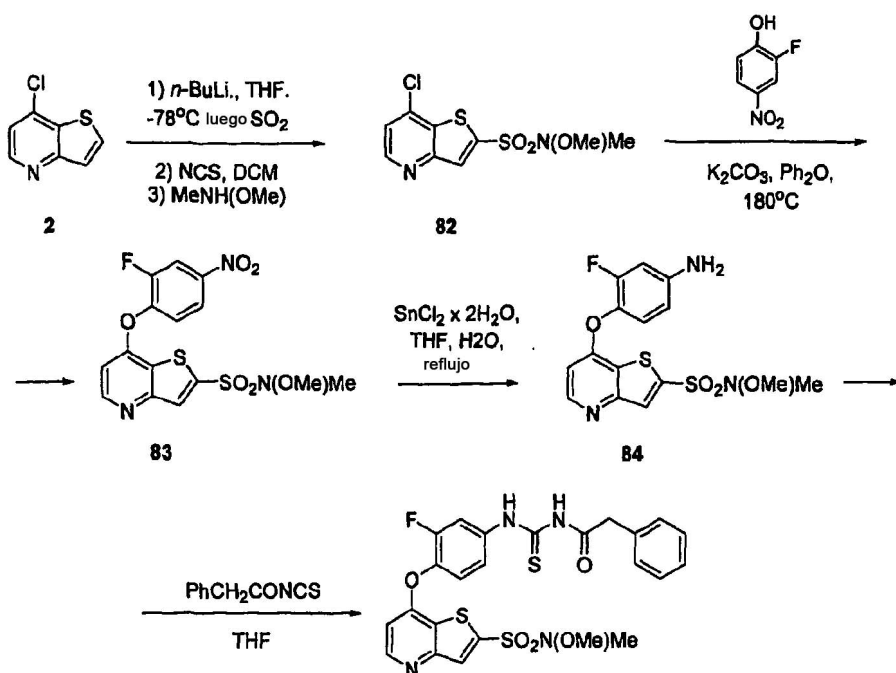
- 35 A una solución de la amina 79 (236 mg, 0,43 mmol) en THF (10 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (114 mg, 6,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyente - gradiente desde EtOAc: hexano 1:1 hasta EtOAc, proporcionando el compuesto del epígrafe

80 (200 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/z): 725,5 (M+H).

Etapas 5: 1-(3-Fluoro-4-(2-(4-(((tetrahidrofuran-2-il)metilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (81)

A una solución de 80 (200 mg, 0,28 mmol) en tolueno (5 ml), se añadió TFA (exceso). La mezcla de reacción se dejó agitar durante una noche, el disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido que quedó se trituró con dietil éter proporcionando el compuesto del epígrafe 81 como la sal di-TFA (130 mg, 57% de rendimiento). RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 12,47 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), 8,53 (dd, $J = 2,0$ y 5,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,0 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 6,68 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,56 (m, 1H). EM (m/z) 627,3 (M+H).

Esquema 16a



85: Ejemplo 67

EJEMPLO 67

Metoxi-metil-amida del ácido 7-[2-fluoro-4-(3-fenilacetil-tioureido)-fenoxi]-tieno[3,2-b]piridin-2-sulfónico (85)

Etapas 1: 7-Cloro-N-metoxi-N-metiltieno[3,2-b]piridin-2-sulfonamida (82)

A una solución del cloruro 2 (esquema 1) (700 mg, 4,14 mmol) en THF (20 ml) se añadió $n\text{-BuLi}$ (2 ml, 4,97 mmol, solución 2,5 M en hexanos) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Se hizo pasar SO_2 gas sobre la superficie de la solución durante 3 horas a la misma temperatura, luego durante una hora más a 0°C . La mezcla de reacción se evaporó. Se añadieron DCM (20 ml) y NCS (605 mg, 4,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró produciendo un sólido rosa. El sólido se disolvió en acetona (20 ml); se añadieron clorhidrato de MeNH(OMe) (608 mg, 6,21 mmol) y trietilamina (627 mg, 6,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc: hexano, 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe 82 (485 mg, 40% de rendimiento) as un sólido rosa. EM (m/z) 561,1 (M+H).

Etapas 2: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-N-metoxi-N-metiltieno[3,2-b]piridin-2-sulfonamida (83)

Una mezcla de 82 (400 mg, 1,37 mmol), 2-fluoro-4-nitrofenol (321 mg, 2,05 mmol) y K_2CO_3 (756 mg, 5,48 mmol) se calentó hasta 190°C en difenil éter (55 ml) durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc:

hexano, 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe 83 (225 mg, 40% de rendimiento). EM (m/z) 414,0 (M+H).

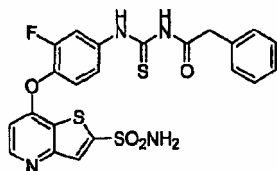
Etapas 3-4: Metoxi-metil-amida del ácido 7-[2-fluoro-4-(3-fenilacetil-tioureido)-fenoxi]-tieno[3,2-b]piridin-2-sulfónico (85)

A una solución del compuesto nitro 83 (225 mg, 0,54 mmol) en THF (5 ml) y agua (2 ml) se añadió $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (742 mg, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 3 horas, se diluyó con EtOAc y se lavó con hidróxido amónico acuoso. Los lavados se reunieron y se extrajeron con DCM. Se reunieron ambas fases de EtOAc y DCM, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó produciendo la amina 84 (168 mg, 81% de rendimiento), que se usó sin caracterización y posterior purificación.

A una solución de la amina 84 (225 mg, 0,59 mmol) en THF (8 ml) se añadió isotiocianato de fenilacetilo (208 mg, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc) proporcionando 85 (323 mg, 98% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,52 (s, 1H), 11,86 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 2,96 (s, 3H). EM (m/z): 561,3 (M+H).

EJEMPLO 68

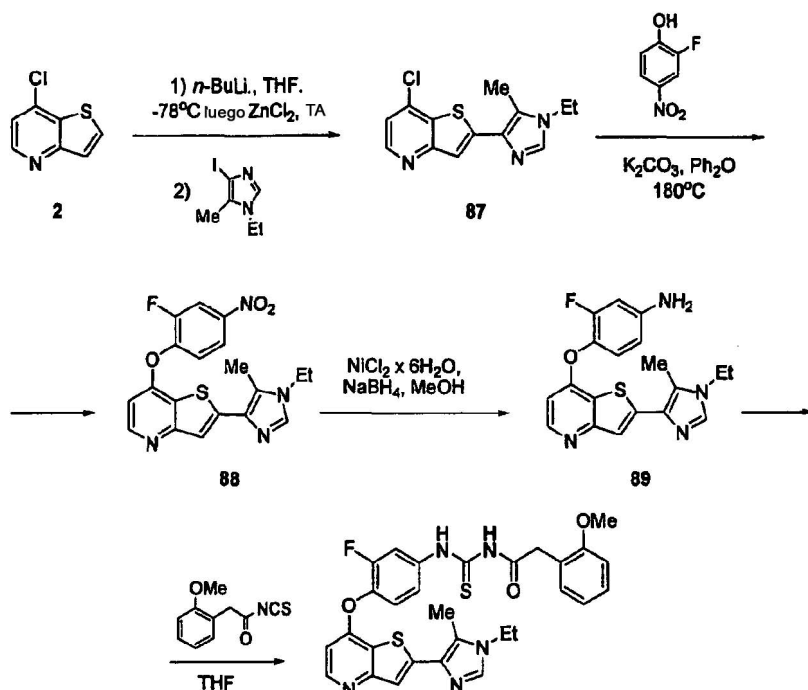
Amida del ácido 7-[2-fluoro-4-(3-fenilacetil-tioureido)-fenoxi]-tieno[3,2-b]piridin-2-sulfónico (86)



86: Ejemplo 68

El compuesto del epígrafe 86 se obtuvo siguiendo los procedimientos descritos para el compuesto 85 (ejemplo 67, esquema 16a) pero sustituyendo en la etapa primera amoníaco por O-metilhidroxilamina. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 13,82 (s, 1H), 13,15 (s, 1H), 9,98 (m, 1H), 9,4-9,2 (m, 4H), 8,87 (s, 2H), 8,64 (m, 5H), 8,15 (s, 1H), 3,82 (s, 2H). EM (m/z): 517,3 (M+H).

Esquema 17



90: Ejemplo 69

EJEMPLO 69

5 1-(4-(2-(1-Etil-5-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(2-metoxifenil)acetil)tiourea (90)

Etapas 1: 7-Cloro-2-(1-etil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-tieno[3,2-b]piridina (87)

10 A una solución de 2 (1,14 g, 6,76 mmol) en THF (60 ml) se añadió, a -78 °C, *n*-BuLi (3,38 ml, solución 2,5 M en hexanos) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Se añadió una solución de ZnCl₂ (16,9 ml, 2,5 ml, 0,5M en THF) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. A continuación, se añadieron una solución de 1-etil-4-yodo-5-metil-1H-imidazol (800 mg, 3,38 mmol) (Pyne, S.G and Cliff, M.D. *Synthesis* 1994, 681) y Pd(PPh₃)₄ (390 mg, 0,34 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con solución concentrada de hidróxido amónico y se neutralizó con HCl acuoso concentrado. La solución neutra se extrajo con EtOAc, el extracto se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente MeOH: EtOAc, 1:9) proporcionando el compuesto del epígrafe 87 (1,1g, 100% de rendimiento) como un aceite marrón. EM (m/z) 278,0 / 280,0 (M+H).

20 Etapas 2: 2-(1-Etil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-7-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-tieno[3,2-b]piridina (88)

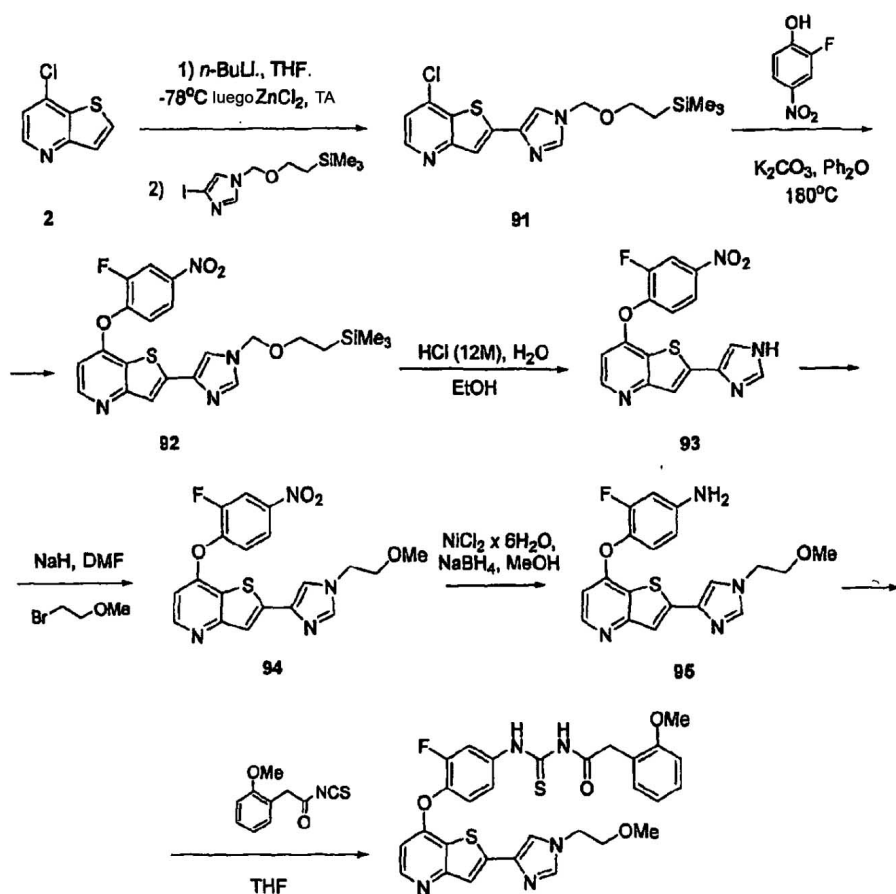
25 Se calentó una suspensión de 87 (650 mg, 2,35 mmol), carbonato potásico (970 mg, 7,04 mmol) y 2-fluoro-4-nitrofenol (738 mg, 4,7 mmol) a 190 °C en difenil éter (15 ml) durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyentes EtOAc, luego MeOH: EtOAc, 1:9) proporcionando el compuesto del epígrafe 88 (600 mg, 64%) como un sólido amarillo. EM (m/z) 399,0 (M+H).

Etapas 3-4: 1-(4-(2-(1-Etil-5-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3fluorofenil)-3-(2-(2-metoxifenil)acetil)tiourea (90)

30 A una solución de 88 (200 mg, 0,5 mmol) en MeOH (8 ml) y THF (2 ml) a 0 °C se añadió NiCl₂ x 6H₂O (237 mg, 1 mmol) y NaBH₄ (74 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora, se concentró hasta sequedad y el sólido resultante se disolvió en HCl 1 M. La solución ácida se basificó a continuación con hidróxido amónico acuoso concentrado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con Et₂O proporcionando la amina bruta 89 (184 mg, 100% de rendimiento) que se usó inmediatamente en la etapa siguiente [sin caracterización].

40 A una solución de la amina 89 (180 mg, 0,49 mmol) en THF (10 ml) se añadió isotiocianato de (2-metoxi-fenil)-acetilo (200 mg, 0,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyentes EtOAc, luego hasta MeOH-EtOAc, 1: 9), proporcionando el compuesto del epígrafe 90 (84 mg, 30% de rendimiento) como sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,56 (s, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,43 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*= 12,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 6,97 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, *J*= 7,2Hz, 1H), 6,97 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, *J*= 7,2 Hz, 1H), 6,56 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 4,0 (q, *J*= 3,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,31 (t, *J*= 3,2 Hz, 2H). EM (m/z) 576,1 (M+H).

45 Esquema 18



96: Ejemplo 70

5 EJEMPLO 70

N-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamtioil)-2-(2-metoxifenil)acetamida (96)

10 Etapa 1: 7-Cloro-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridina (91)

A una solución de 2 (9,4 g, 56,0 mmol) en THF (150 ml) a -78 °C se añadió *n*-BuLi (28 ml, 70,0 mmol, solución 2,5 M en hexanos) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos. Se añadió una solución de ZnCl₂ (140 ml, 70,0 mmol, 0,5M en THF) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. A la mezcla caliente se añadieron una solución de 4-yodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol [Carl J. Lovey et al, Tetrahedron Lett., 2004, 45(28), 5529-5532] (9,0 g, 28,0 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (2,5 g, 2,1 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con hidróxido amónico acuoso y se neutralizó con HCl acuoso. La solución neutra se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente MeOH-EtOAc, 1: 20) proporcionando el compuesto del epígrafe 91 (7,5 g, 73% de rendimiento) como un aceite marrón. EM (m/z) 366,0/368,0 (M+H).

Etapa 2: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridina (92)

Se calentó una suspensión de 91 (4,2 g, 11,5 mmol), carbonato potásico (7,95 g, 57,5 mmol) y 2-fluoro-4-nitrofenol (4,97 g, 31,6 mmol) a 190 °C en difenil éter (15 ml) durante 4,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (eluyentes hexano y acetona/hexano, 45: 55) proporcionando el compuesto del epígrafe 92 (3,4 mg, 61% de rendimiento) como un sólido amarillo EM (m/z) 487,0 (M+H).

Etapa 3: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridina (93)

A una suspensión de 92 (3,3 g, 6,8 mmol) en EtOH (8 ml) se añadió HCl concentrado (7 ml) y agua destilada (4 ml). La mezcla se calentó a 80-90 °C durante 2,5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión

reducida. El residuo que quedó se sometió destilación azeotrópica con EtOH seguido por neutralización con NaHCO₃ acuoso saturado. El sólido que precipitó se filtró y se lavó con agua, y el filtrado se extrajo con EtOAc. El sólido y el extracto de EtOAc se reunieron, se evaporaron a presión reducida y el residuo se recogió y se secó proporcionando el compuesto del epígrafe 93 (2,4 g, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (m/z) 357,0 (M+H).

Etapa 4: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (94)

A una solución de 93 (300 mg, 0,84 mmol) en DMF seco (3 ml) a 0 °C se añadió NaH (40 mg, dispersión al 60% en aceite, 1,0 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 0,5 h, luego se volvió a enfriar hasta 0 °C. Se añadió bromoetilmetil éter (123 mg, 0,88 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 20 horas, se concentró y se repartió entre EtOAc y agua. La fase de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (eluyentes hexano y acetona/hexano 75:25) proporcionando el compuesto del epígrafe 94 (126 mg, 36% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. EM (m/z) 415,1,0 (M+H).

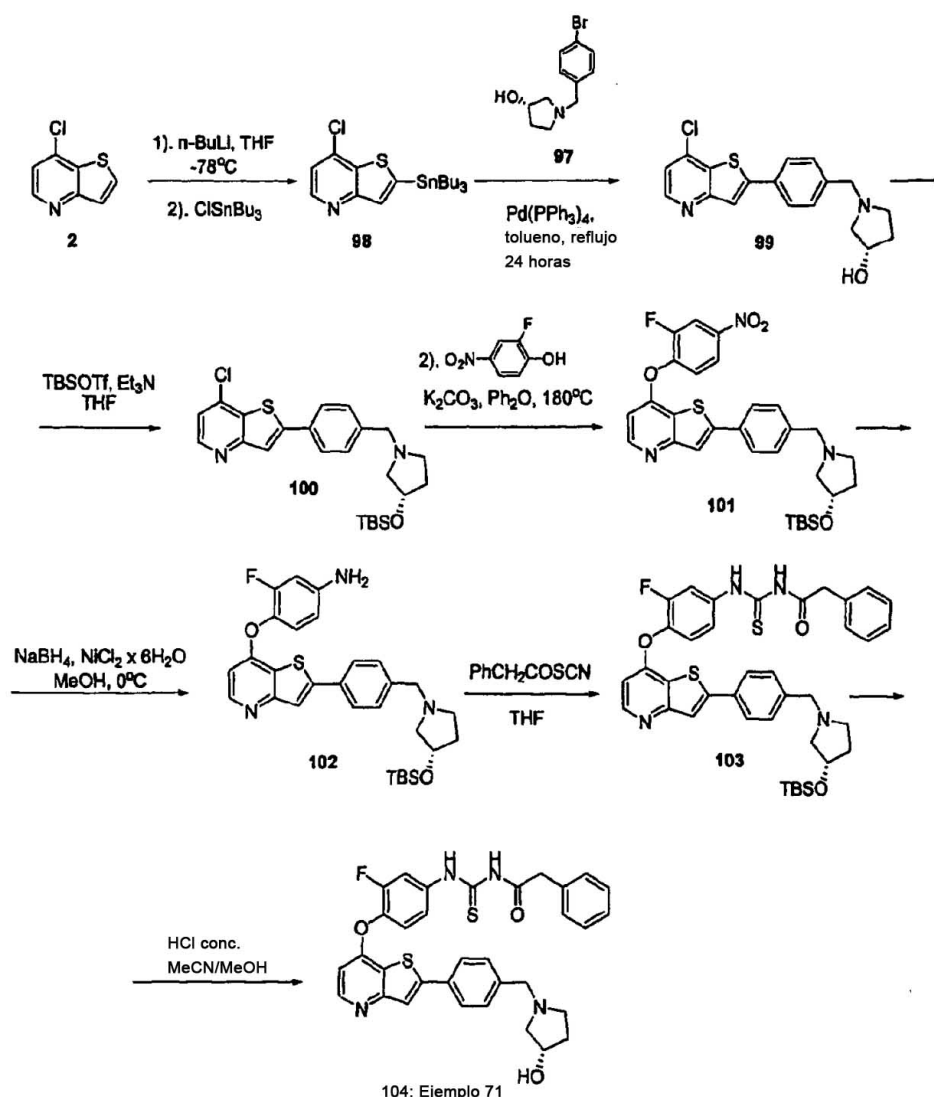
Etapa 5: 3-Fluoro-4-(2-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)bencenammina (95)

Siguiendo el procedimiento descrito antes para el compuesto 89 (esquema 17) pero reemplazando el compuesto nitro 88 por el compuesto nitro 94, se obtuvo el compuesto del epígrafe 95 como un sólido beige (23 mg, 100% de rendimiento). EM (m/z) 385,2 (M+H).

Etapa 6: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-(2-metoxifenil)acetamida (96)

Siguiendo el procedimiento descrito antes para el compuesto 90 (esquema 17) pero reemplazando la amina 89 por la amina 95 y usando isotiocianato 2-(2-metoxifenil)acetilo en lugar de isotiocianato de 2-fenilacetilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe 96 como un sólido beige (6 mg, 17% de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,57 (1H, s), 11,77 (1H, s), 8,53 (1H, d, J=5,48 Hz), 8,08 (1H, d, J=12,03 Hz), 8,02 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,59-7,52 (2H, m), 7,28-7,21 (2H, m), 6,98 (1H, d, J=8,22 Hz), 6,91 (1H, d, J=7,44 Hz), 6,71 (1H, d, J=5,67 Hz), 4,21 (2H, t, J=4,89 Hz), 3,80 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,65 (2H, t, J=4,89 Hz), 3,26 (3H, s). EM (m/z) 592,1 (M+H).

Esquema 19



EJEMPLO 71

- 5 (S)-N-(3-Fluoro-4-(2-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (104)

Etapas 1: (S)-1-(4-Bromobencil)pirrolidin-3-ol (97)

- 10 El compuesto del epígrafe 97 se obtuvo de acuerdo con el esquema 14, haciendo reaccionar (S)-pirrolidin-3-ol con bromuro de 3-bromobencil, como un sólido blanco (1,3g 63% de rendimiento). EMBR 256,1/258,1 (M+1).

Etapas 2: 7-Cloro-2-(tributilestannil)tieno[3,2-b]piridina (98)

- 15 A una solución del cloruro 2 (18,72 g, 110 mmol) en THF (200 ml) a -78 °C se añadió *n*-BuLi (51 ml, 127 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió tributilcloroestannano (25,4 ml, 93 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante otros 60 minutos, se inactivó con agua [a la misma temperatura] y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla caliente se extrajo con EtOAc, el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyentes EtOAc-hexano (15: 85), luego EtOAc-hexano (25:75) proporcionando el compuesto del epígrafe 98 (30,2 g, 77% de rendimiento) como un aceite amarillo. EMBR (M+1) 459,1 (100%).

Etapas 3: (S)-1-(4-(7-Clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)bencil)pirrolidin-3-ol (99)

- 25 A una solución de 98 (2,44 g, 5,30 mmol) y bromuro 97 (1,3g, 5,07 mmol) en tolueno seco (30 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (290 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 1,5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía

en columna, eluyentes EtOAc-Hexano (1: 1), luego MeOH/EtOAc (20:80), proporcionando el compuesto del epígrafe 99 (1,24 g, 71% de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/z): 345,1/347,1 (M+H).

Etapas 4: (S)-2-(4-((3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-il)metil)fenil)-7-clorotieno[3,2-b]piridina (100)

A una suspensión de 99 (0,5 g, 1,45 mmol) en THF seco (7 ml) a 0 °C se añadió TBDMSOTf (0,5 ml, 2,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Se añadió Et₃N (0,61 ml, 4,4 mmol) y la mezcla se agitó en las mismas

condiciones durante otra hora, se inactivó mediante la adición de agua (~2 ml) y se concentró hasta sequedad. El

sólido que quedó se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyentes EtOAc/hexano (1: 1) luego MeOH/EtOAc (5:95) proporcionando el compuesto del epígrafe 100 (637 mg, 96% de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/z): 459,2/461,2 (M+H).

Etapas 5: (S)-2-(4-((3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-il)metil)fenil)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridina (101)

A una solución de 100 (250,0 mg, 0,54 mmol) en Ph₂O (4 ml) se añadió 2-fluoro-4-nitrofenol (171 mg, 1,1 mmol) y carbonato potásico (304 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 195 °C durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyentes EtOAc, luego MeOH/EtOAc (20-80), proporcionando el compuesto del epígrafe 101 (94 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/z): 580,3 (M+H).

Etapas 6: (S)-N-(4-(2-(4-((3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (103)

A una solución del compuesto nitro 101 (90 mg, 0,16 mmol) en MeOH (4 ml) a 0 °C se añadió NiCl₂ x 6H₂O (74 mg, 0,31 mmol) y NaBH₄ (23 mg, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora, se concentró hasta sequedad y el sólido resultante se disolvió en HCl 2 M. La solución ácida se basificó a continuación con solución acuosa de hidróxido amónico y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó formando la amina 102 (80 mg, 95% de rendimiento), que se usó sin purificación y caracterización adicionales.

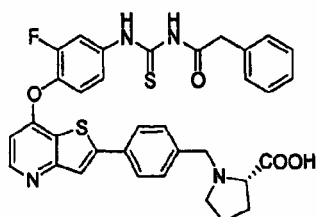
A una solución de la amina 102 (80 mg, 0,15 mmol) en THF (2 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (64 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyentes EtOAc: hexano (1:1), luego EtOAc, proporcionando el compuesto del epígrafe 103 (34 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/z): 727,5 (M+H).

Etapas 7: (S)-N-(3-fluoro-4-(2-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (104)

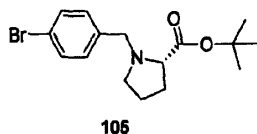
A una solución de 103 (34 mg, 0,047 mmol) en CH₃CN/MeOH (0,5 ml/2,0 ml), se añadió HCl concentrado (8 gotas) y la reacción se dejó agitar 2 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el sólido resultante se trituró con dietil éter seguido por purificación por sistema de HPLC preparativa Gilson, columna Aquasil C18 (MeOH al 25% en agua hasta MeOH al 100%), proporcionando el compuesto del epígrafe 104 (2,5 mg, 9% de rendimiento), como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm): 11,82 (1H, s), 8,51 (1H, d, J=5,28 Hz), 8,23 (1H, s), 8,02-7,98 (2H, m), 7,82 (2H, d, J=7,83 Hz), 7,52 (2H, ancho), 7,41 (2H, d, J=7,83 Hz), 7,33-7,25 (5H, m), 6,64 (1H, d, J=5,09 Hz), 4,20 (1H, ancho), 3,83 (2H, s), 3,38 (2H, s), 2,34-2,32 (2H, m), 2,03-1,96 (2H, m), 1,56 (2H, ancho). EM (m/z) 613,3 (M+H).

EJEMPLO 72

Ácido (S)-1-(4-(7-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)bencil)pirrolidin-2-carboxílico (106)



106: Ejemplo 72

Etapa 1: 1-(4-Bromobencil)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (105)

El compuesto del epígrafe 105 se obtuvo, de acuerdo con el esquema 14 haciendo reaccionar pirrolidin-2-carboxilato de (S)-*tert*-butilo con bromuro de 3-bromobencilo, como un sólido blanco (1,62 g, 94% de rendimiento). EMBR 340,1/342,1 (M+1).

Ácido (S)-1-(4-(7-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)bencil)pirrolidin-2-carboxílico (106)

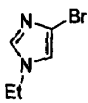
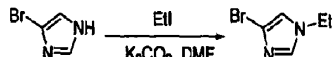
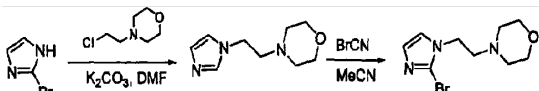
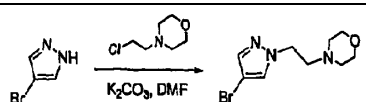
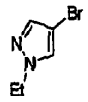
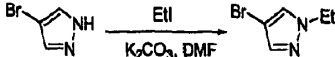
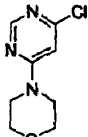
El compuesto del epígrafe 106 se obtuvo siguiendo procedimientos similares a los descritos antes para la síntesis del compuesto 104 (ejemplo 71, esquema 19), reemplazando el bromuro 97 por el bromuro 105 en la segunda etapa, saltándose la etapa 4 (protección con TBS) y usando en la última etapa la mezcla TFA/DCM por desprotección con éster *tert*-butílico. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6); δ 12,47 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,53 (1H, ancho), 8,13 (1H, s), 8,01 (1H, d, J=12,91 Hz), 7,96 (2H, d, J=7,02 Hz), 7,60 (2H, d, J=7,63 Hz), 7,54 (2H, ancho), 7,34-7,27 (5H, m), 6,67 (1H, d, J=5,09 Hz), 4,40 (1H, ancho), 4,23 (1H, ancho), 3,83 (2H, s), 3,38 (2H, s), 2,38 (1H, ancho), 2,00 (2H, ancho), 1,85 (1H, ancho). EM (m/z) 641,3 (M+H).

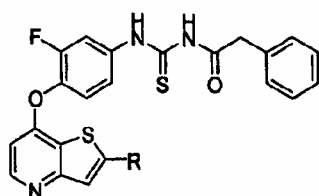
EJEMPLOS 73-82 (COMPUESTOS 13I-13R)

Los compuestos del epígrafe 13i-13r se sintetizaron siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 13a (ejemplo 12, esquema 2) pero sustituyendo en la etapa 1 el cloruro de trimetilestaño por cloruro de tributilestaño y en la etapa 2 el 2-bromotiazol por los bromuros de heteroarilo mostrados en la Tabla 9. La caracterización de los compuestos 13i-13r (ejemplos 73-82) se proporciona en la Tabla 10.

Tabla 9

Bromuros de heteroarilo usados en la síntesis de los compuestos 13i-13r (ejemplos 73-82)	
Bromuro de heteroarilo	Preparación
	McCullum, P., et al., Aust. J. Chem. 52(3), 1999, 159-166
	McCullum, P., et al., Aust. J. Chem. 52(3), 1999, 159-166
	Borai, M. El et al. Pol J. Chem. 55, 1981, 1659
	a) Begtrup, M.; Larsen, P.; Acta Chem. Scand. 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; Bull. Soc. Chim. Belg.; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; Chem. Pharm. Bull. 42, 9; 1994; 1784-1790.
	a) Begtrup, M.; Larsen, P.; Acta Chem. Scand. 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; Bull. Soc. Chim. Belg.; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; Chem. Pharm. Bull. 42, 9; 1994; 1784-1790.

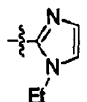
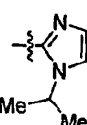
	 a) Begtrup, M.; Larsen, P.; Acta Chem. Scand. 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; Bull. Soc. Chim. Belg.; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; Chem. Pharm. Bull. 42, 9; 1994; 1784-1790.
	 a) Begtrup, M.; Larsen, P.; Acta Chem. Scand. 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; Bull. Soc. Chim. Belg.; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; Chem. Pharm. Bull. 42, 9; 1994; 1784-1790. d) Para dicho propósito se hace referencia cuando se usa BrCN
	 a) Begtrup, M.; Larsen, P.; Acta Chem. Scand. 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; Bull. Soc. Chim. Belg.; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; Chem. Pharm. Bull. 42, 9; 1994; 1784-1790.
	 a) Begtrup, M.; Larsen, P.; Acta Chem. Scand. 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; Bull. Soc. Chim. Belg.; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; Chem. Pharm. Bull. 42, 9; 1994; 1784-1790.
	Un producto comercial
	Un producto comercial

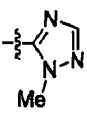
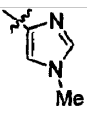
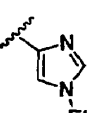
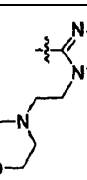
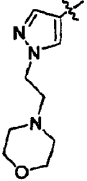
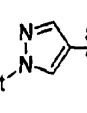
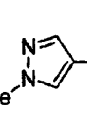
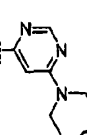


131-13r: Ejemplos 73-82

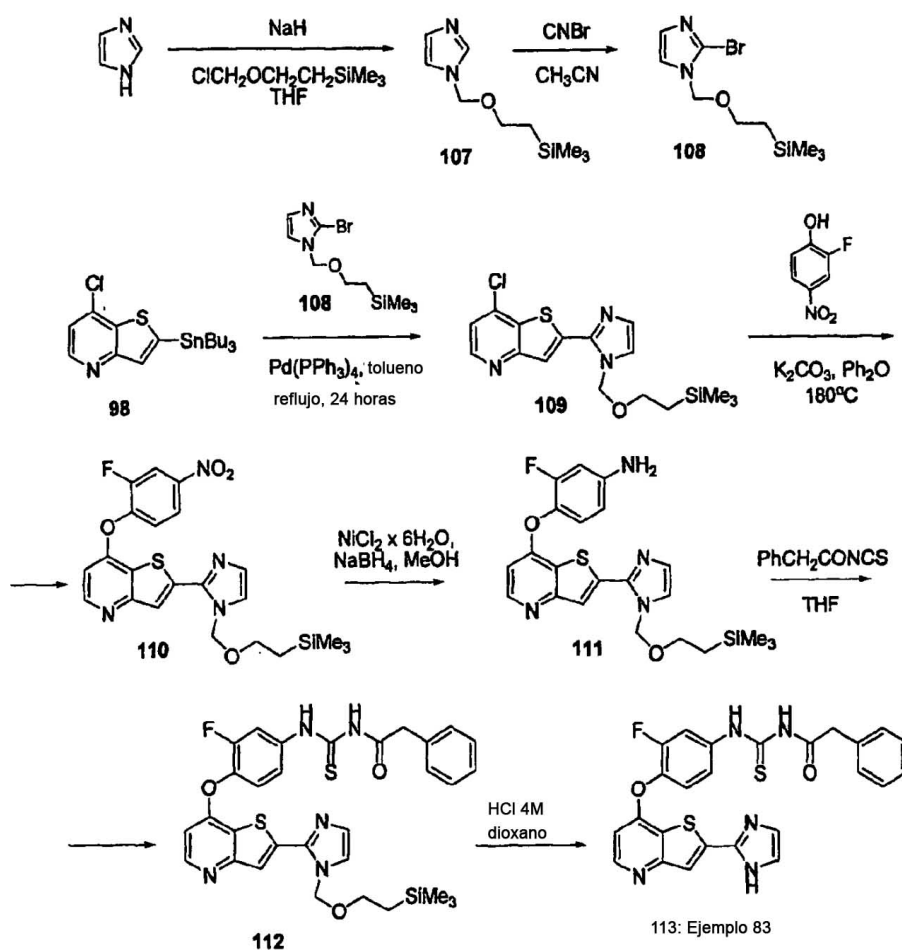
5

Tabla 10

Caracterización de los compuestos 13i-13r (ejemplos 73-82)				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
13i	73		N-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,48 (1H, s), 11,81 (1H, s), 8,52 (1H, d, J=5,09 Hz), 8,02 (1H, d, J=12,13 Hz), 7,82 (1H, s), 7,53-7,46 (3H, m), 7,34-7,28 (5H, m), 7,06 (1H, s), 6,68 (1H, d, J=5,48 Hz), 4,37 (2H, q, J=6,85 Hz), 3,83 (2H, s), 1,43 (3H, t, J=7,24 Hz) EM (m/z) 532,3 (M+H)
13j	74		N-(3-Fluoro-4-(2-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,48 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,53 (1H, d, J=5,38 Hz), 8,02 (1H, d, J=12,13 Hz), 7,81 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,53 (2H, d, J=5,28 Hz), 7,34-7,26 (5H, m), 7,09 (1H, s), 6,68 (1H, d, J=5,28 Hz), 4,98 (1H, quintuplete, J=6,46 Hz), 3,83 (2H, s), 1,49 (6H, d, J=6,46 Hz) EM (m/z) 546,3 (M+H)

13k	75		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,45 (1H, s), 11,78 (1H, s), 8,56 (1H, d, $J=5,28$ Hz), 8,16 (1H, s), 8,02 (s, 1H), 7,98 (1H, s), 7,52 (2H, s), 7,30-7,21 (5H, m), 6,72 (1H, d, $J=5,09$), 4,16 (3H, s), 3,78 (2H, s). EM (m/z) 519,2 (M+H)
13l	76		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 44 (1H, d, $J=5,67$ Hz), 8,01 (1H, d, $J=12,13$ Hz), 7,85 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,51-7,50 (2H, m), 7,33-7,27 (5H, m), 6,57 (1H, d, $J=5,48$ Hz), 3,83 (2H, s), 3,72 (3H, s). EM (m/z) 518,2 (M+H)
13m	77		<i>N</i> -(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoiloil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,50 (1H, s), 11,84 (1H, s), 8,56 (1H, d, $J=5,87$ Hz), 8,14 (1H, s), 8,11-8,04 (2H, m), 7,78 (1H, s), 7,57-7,56 (2H, m), 7,35-7,56 (5H, m), 6,76 (1H, d, $J=5,48$ Hz), 4,10 (2H, q, $J=7,24$ Hz), 3,84 (2H, s), 1,44 (3H, t, $J=7,24$ Hz). EM (m/z) 532,2 (M+H)
13n	78		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,49 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,52 (1H, d, $J=5,09$ Hz), 8,02 (1H, d, $J=11,93$ Hz), 7,90 (1H, s), 7,54-7,48 (3H, m), 7,33-7,24 (5H, m), 7,06 (1H, s), 6,69 (1H, d, $J=4,90$ Hz), 4,44 (2H, s), 3,83 (2H, s), 3,55-3,51 (4H, m), 2,71 (2H, s), 2,50 (2H, s). EM (m/z) 617,3 (M+H)
13o	79		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 12,46 (1H, s), 11,81 (1H, s), 8,45 (1H, d, $J=5,48$ Hz), 8,33 (1H, s), 8,01-7,99 (2H, m), 7,69 (1H, s), 7,51-7,49 (2H, m), 7,34-7,24 (5H, m), 6,59 (1H, d, $J=5,48$ Hz), 4,26 (2H, t, $J=6,46$ Hz), 3,82 (2H, s), 3,54 (4H, t, $J=4,40$ Hz), 2,74 (2H, t, $J=6,46$ Hz), 2,42 (4H, ancho). EM (m/z) 617,3 (M+H)
13p	80		<i>N</i> -(4-(2-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoiloil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,49 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,60 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,18(q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
13q	81		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,50 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,02 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 4H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,60 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 2H).
13r	82		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(6-morfolinopirimidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,48 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 6,70 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,78-3,68 (m, 8H).

Esquema 20



EJEMPLO 83

- 5 *N*-(4-(2-(1*H*-Imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)3-fluorofenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (113)

Etapa 1: 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol (107)

- 10 A una suspensión agitada de NaH (dispersión al 60% en aceite, 0,65 g, 16,2 mmol) a 0 °C se añadió imidazol (1 g, 14,7 mmol) en THF (14 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 min, a continuación se volvió a enfriar hasta 0 °C seguido por la adición de (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (2,73 ml, 15,4 mmol). La mezcla reunida se calentó hasta temperatura ambiente durante 1h, se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado, se concentró hasta sequedad y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyentes EtOAc, luego MeOH/EtOAc 20: 80), proporcionando el compuesto del epígrafe (2,04 g, 70% de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/z) 199,3 (M+H).

Etapa 2: 2-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol (108)

- 20 A una solución de 107 (100 mg, 0,50 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a temperatura ambiente se añadió bromuro de cianógeno (107 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 h, se concentró hasta sequedad y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyentes EtOAc/hexano 25: 75, luego EtOAc), proporcionando el compuesto del epígrafe 108 (45 mg, 32% de rendimiento) como un aceite incoloro.
- 25 EM (m/z) 277,0/279,0 (M+H).

Etapa 3: 7-Cloro-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridina (109)

- 30 Partiendo del compuesto 98 (esquema 19) y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 10 (ejemplo 12, esquema 2) pero sustituyendo 2-bromotiazol en la etapa 2 por el bromuro 108, se obtuvo el compuesto del epígrafe 109 como un sólido blanco (22 mg, 41% de rendimiento). EM (m/z) 366,1/368,1 (M+H).

Etapa 4: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridina (110)

Siguendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 11 (ejemplo 12, etapa 3, esquema 2) pero sustituyendo el compuesto 10 por el compuesto 109, se obtuvo el compuesto del epígrafe 110 como un sólido amarillo (104 mg, 50% de rendimiento). EM (m/z) 487.3 (M+H).

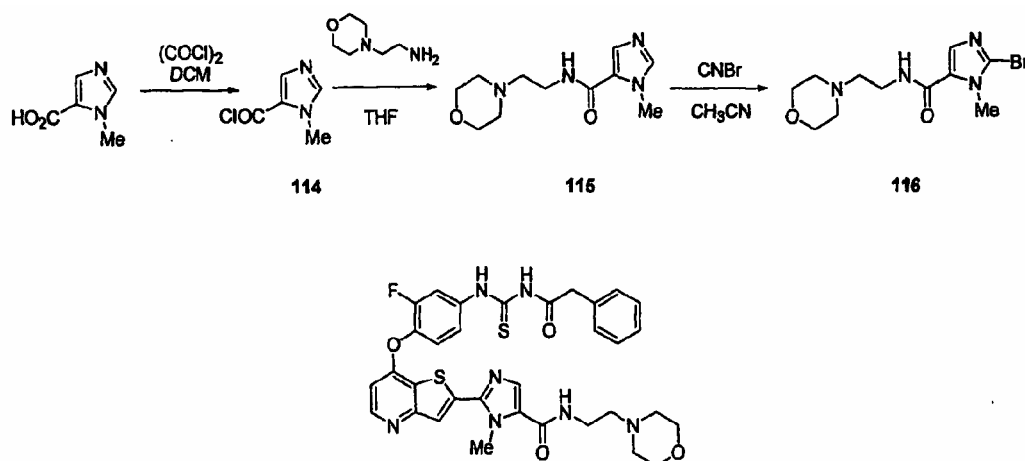
Etapas 5-6: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(1-((2-(trimetilsilil)etoksi)metil)-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloksi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (112)

Siguendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 13a (ejemplo 12, etapas 4-5, esquema 2) pero sustituyendo el compuesto 11 por el compuesto 110 y usando la amina intermedia 111 (en lugar de la amina 12), se obtuvo el compuesto del epígrafe 112 como un sólido beige (48 mg, 33% de rendimiento). EM (m/z) 634,3 (M+H).

Etapa 7: *N*-(4-(2-(1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (113)

Se dejó agitar a 55 °C durante 1 hora una solución de 112 (21 mg, 0,033 mmol) en 4N HCl en dioxano (3,5 ml). La mezcla se enfrió seguidamente y se eliminó el disolvente a presión reducida. La goma resultante se trituró con éter varias veces formando un material sólido que se secó bajo alto vacío proporcionando el producto 113 como un sólido beige (5 mg, 28% de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,50 (1H, s), 11,84 (1H, s), 8,66 (1H, d, J=5,67 Hz), 8,39 (1H, s), 8,06 (1H, d, J=12,72 Hz), 7,68 (2H, s), 7,59-7,58 (2H, m), 7,36-7,30 (5H, m), 6,86 (1H, d, J=5,48 Hz), 3,83 (2H, s). EM (m/z) 504,1 (M+H).

Esquema 21



117: Ejemplo 84

EJEMPLO 84

2-(7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-*N*-(2-morfolinoetil)-1-*H*-imidazol-5-carboxamida (117)

Etapa 1: 1-Metil-*N*-(2-morfolinoetil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida (115)

A una suspensión de ácido 1-metil-*H*-imidazol-5-carboxílico (0,92 g, 7,3 mmol) [Rapoport, H.; et al.; *Synthesis* 1988; 767.] en diclorometano (10 ml), se añadió cloruro de oxalilo (2,6 ml, 29,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 1 h, se enfrió, se concentró hasta sequedad formando el cloruro de ácido 114 (1,05 g, 100%) que se usó sin caracterización y posterior purificación.

A una suspensión del cloruro de ácido 114 (1,05 g, 7,3 mmol) en THF (10 ml) se añadió 2-morfolinoetanamina (2,38 g, 18,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h, se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente cloroformo/MeOH/hidróxido amónico, 100: 2:0,5), proporcionando el compuesto del epígrafe 115 (551 mg, 32% de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/z) 239,1 (M+H).

Etapa 2: 2-Bromo-1-metil-*N*-(2-morfolinoetil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida (116)

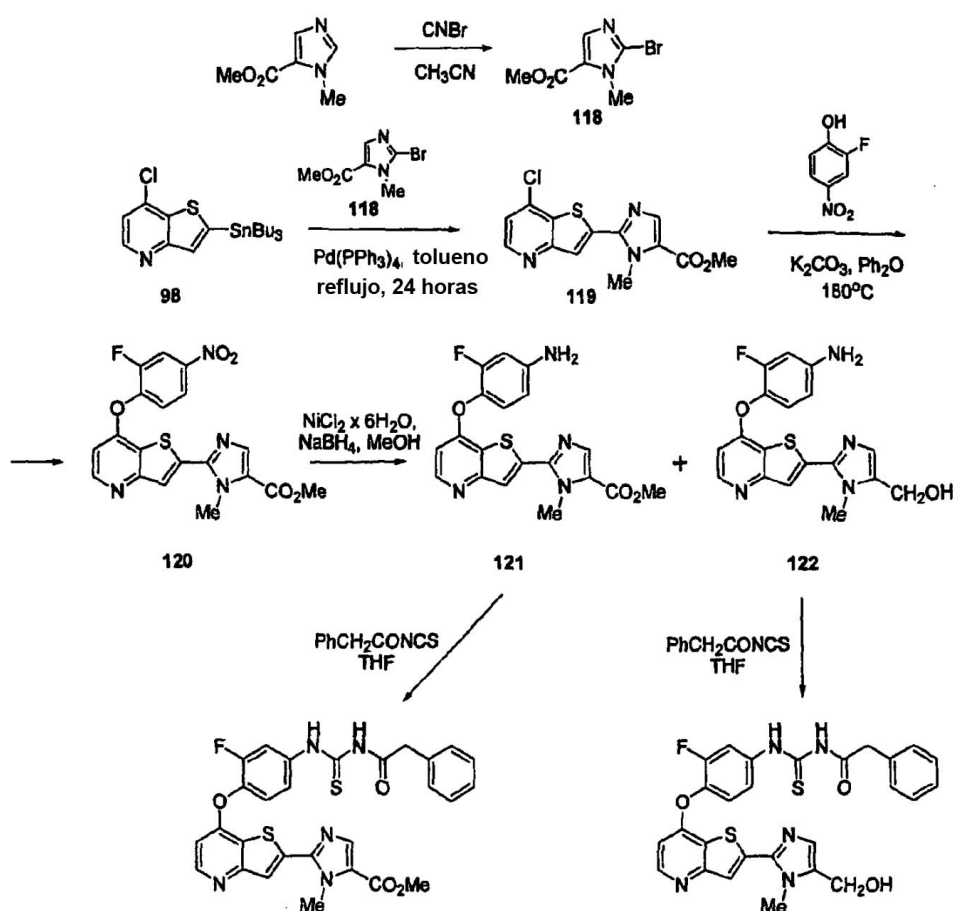
A una solución de 115 (550 mg, 2,31 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió bromuro de cianógeno (489 mg, 4,6

mmol). El matraz de reacción se cubrió con papel de aluminio y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyentes EtOAc 100% hasta MeOH al 30% /EtOAc), proporcionando el compuesto del epígrafe 116 como un sólido beige (230 mg (31%). EM (m/z) 317,1/319,1 (M+H).

Etapa 3: 2-(7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-*N*-(2-morfolinoetil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida (117)

Siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 13a (ejemplo 12, esquema 2) pero sustituyendo el cloruro de trimetilestaño en la etapa 1 por cloruro de tributilestaño y 2-bromotiazol en la etapa 2 por el bromuro 116, se sintetizó el compuesto del epígrafe 117. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,55 (1H, d, $J=5,28$ Hz), 8,47 (1H, ancho), 8,04 (1H, s), 7,97 (1H, d, $J=12,52$ Hz), 7,67 (1H, s), 7,49 (2H, ancho), 7,33-7,32 (4H, m), 7,26 (1H, m), 6,70 (1H, d, $J=5,09$ Hz), 4,18 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,57 (4H, ancho), 2,47-2,33 (8H, m). EM (m/z) 674,3 (M+H).

Esquema 22



123: Ejemplo 85 124: Ejemplo 86

EJEMPLOS 85 Y 86

2-(7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (123), y *N*-(3-Fluoro-4-(2-(5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (124)

Etapa 1: 2-Bromo-1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (118)

Siguiendo el procedimiento descrito antes para el compuesto 116 (esquema 21) pero reemplazando el compuesto 115 por 1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe 118 como un sólido beige (373 mg, 49% de rendimiento). EM (m/z) 219,1/221,1 (M+H).

Etapa 2: 2-(7-(2-Clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (119)

Partiendo del compuesto 98 (esquema 19) y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 10 (ejemplo 12, esquema 2) pero sustituyendo 2-bromotiazol en la etapa 2 por el bromuro 118, se obtuvo el compuesto del epígrafe 119 como un sólido blanco (580 mg, 100% de rendimiento). EM (m/z) 308,1/310,0 (M+H).

Etapa 3: 2-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (120)

Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 11 (ejemplo 12, etapa 3, esquema 2) pero sustituyendo el compuesto 10 por el compuesto 119, se obtuvo el compuesto del epígrafe 120 como un sólido amarillo (254 mg, 31% de rendimiento). EM (m/z) 429,1 (M+H).

Etapa 4: 2-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (121) y (2-(7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanol (122)

Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 12 (ejemplo 12, etapa 4, esquema 2) pero sustituyendo el compuesto 11 por el compuesto 120, se obtuvieron los compuestos del epígrafe 121 y 122 como sólidos blancos (39 mg, 21% de rendimiento y 56 mg, 32% de rendimiento). EM (m/z) 399,1 (M+H) y EM (m/z) 371,1 (M+H) respectivamente.

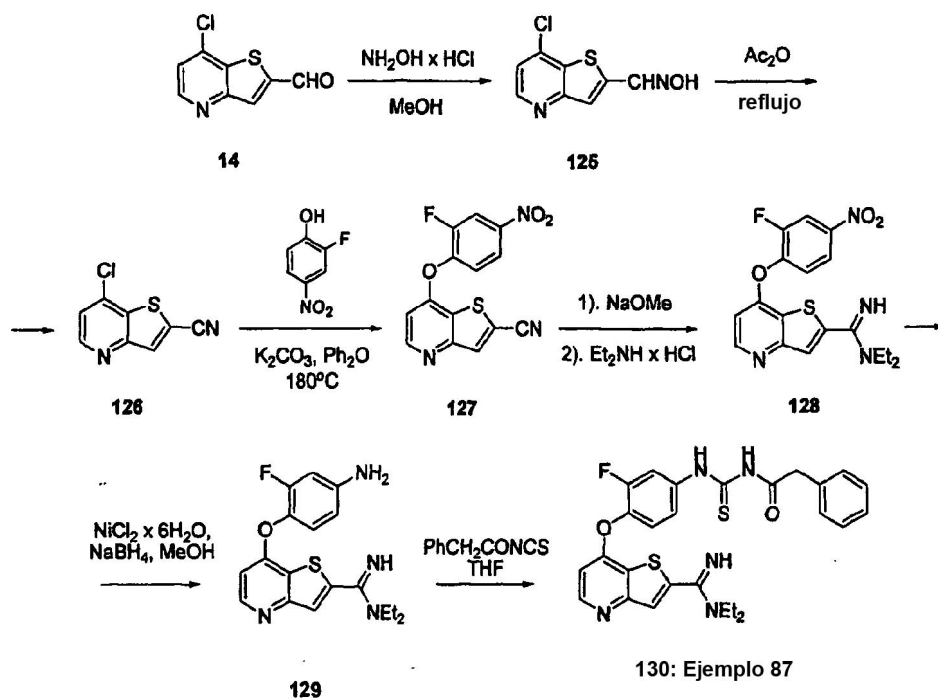
Etapa 5: 2-(7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (123)

Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 13a (ejemplo 12, etapa 3, esquema 2) pero sustituyendo el compuesto 12 por el compuesto 121, se obtuvo el compuesto del epígrafe 123 como un sólido beige (35 mg, 63% de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,48 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,58 (1H, dd, 5,48, 0,98 Hz), 8,13 (1H, d, J=0,98 Hz), 8,03 (1H, d, J=12,52 Hz), 7,81 (1H, d, J=1,17 Hz), 7,55-7,54 (2H, m), 7,36-7,31 (4H, m), 7,27 (1H, m), 6,74 (1H, d, J=5,48 Hz), 4,21 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,83 (2H, s). EM (m/z) 576,2 (M+H).

Etapa 5a: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil-carbamotioil)-2-fenilacetamida (124)

Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 13a (ejemplo 12, etapa 3, esquema 2) pero sustituyendo el compuesto 12 por el compuesto 122, se obtuvo el compuesto del epígrafe 124 como un sólido beige (32 mg, 39% de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,48 (1H, s), 11,82 (1H, s), 8,58 (1H, dd, 5,48, 0,98 Hz), 8,13 (1H, d, J=0,98 Hz), 8,03 (1H, d, J=12,52 Hz), 7,81 (1H, d, J=1,17 Hz), 7,55-7,54 (2H, m), 7,36-7,31 (4H, m), 7,27 (1H, m), 6,74 (1H, d, J=5,48 Hz), 4,21 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,83 (2H, s). EM (m/z) 576,2 (M+H).

Esquema 23



EJEMPLO 87

- 5 *N*-(4-(2-(*N,N*-Dietilcarbamidooil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoitioil)-2-fenilacetamida (130)

Etapas 1: Oxima de 7-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-carbaldehído (125)

- 10 A una solución de aldehído 14 (esquema 3) en MeOH se añadió $\text{NH}_2\text{OH} \times \text{HCl}$ (227 mg, 3,26 mmol) en agua (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad proporcionando el compuesto del epígrafe 125 (458 mg, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/z) 213,1/215,1 (M+H).

- 15 Etapas 2: 7-Clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonitrilo (126)

- 20 Una solución de la oxima 125 (100 mg, 0,47 mmol) en anhídrido acético (2 ml) se llevó hasta reflujo durante 3 h y luego a 90 °C durante 48h. El anhídrido acético se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre una solución acuosa fría de K_2CO_3 y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró hasta sequedad y el sólido que quedó se purificó por cromatografía en columna, eluyentes EtOAc al 25% /hexano (25: 75), luego EtOAc al 100%, proporcionando el compuesto del epígrafe 126 (65 mg, 71% de rendimiento). EM (m/z) 195,1/197,1 (M+H).

- 25 Etapas 3: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonitrilo (127)

- Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 11 (ejemplo 12, etapa 3, esquema 2) pero sustituyendo el compuesto 10 por el compuesto 126, se obtuvo el compuesto del epígrafe 127 como un sólido amarillo (114 mg, 60% de rendimiento). EM (m/z) 316,0 (M+H).

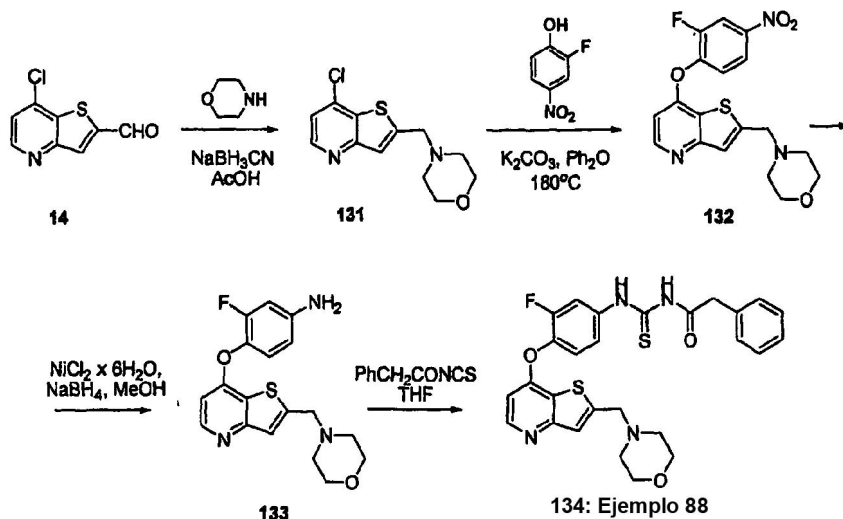
- 30 Etapas 4: *N,N*-Dietil-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboximidamida (128)

- 35 A una solución del nitrilo 127 (116 mg, 0,37 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió NaOMe (25% en MeOH, 0,09 ml, 0,39 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, se añadió $\text{Et}_2\text{NH} \times \text{HCl}$ (1,01 g, 9,25 mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 12 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y cloruro amónico acuoso saturado, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. El sólido que quedó se purificó por cromatografía en columna (eluyentes EtOAc luego $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 44: 5:0,5), proporcionando el compuesto del epígrafe 128 (30 mg, 21% de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/z) 389,2 (M+H).

- 40 Etapas 4-5: *N*-(4-(2-(*N,N*-Dietilcarbamidooil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoitioil)-2-fenilacetamida (130)

Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 13a (ejemplo 12, etapas 4-5, esquema 2) pero sustituyendo el compuesto 11 por el compuesto 128 y usando la amina intermedia 129 (en lugar de la amina 12), se obtuvo el compuesto del epígrafe 130 como un sólido beige (5 mg, 13% de rendimiento). RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 8,58 (1H, d, $J=5,48$ Hz), 8,29 (1H, s), 8,02 (1H, d, $J=11,35$ Hz), 7,81 (1H, d, $J=2,54$ Hz), 7,53 (2H, ancho), 7,34-7,33 (5H, m), 6,74 (1H, d, $J=5,28$ Hz), 3,83 (2H, s), 3,40 (4H, q, $J=6,91$ Hz), 1,16 (6H, t, $J=6,95$ Hz). EM (m/z) 536,2 (M+H).

Esquema 24



EJEMPLO 88

N-(3-Fluoro-4-(2-(morfolinometil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (134)

Etapas 1: 4-((7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)metil)morfolina (131)

A una solución de aldehído 14 (esquema 3) (316 mg, 1,6 mmol) y morfolina (0,15 ml, 1,52 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió ácido acético (0,88 ml, 15 mmol), seguido por cianoborohidruro sódico (105 mg, 1,67 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar durante 18 h, se inactivó con solución acuosa saturada de carbonato potásico (5 ml), se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró hasta sequedad y el sólido que quedó se purificó por cromatografía en columna, eluyentes EtOAc/hexano (30: 70), luego MeOH/EtOAc (1:99), proporcionando el compuesto del epígrafe 131 (120 mg, 29% de rendimiento). EM (m/z) 269,0/271,0 (M+H).

Etapas 2: 4-((7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)metil)morfolina (132)

Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 11 (ejemplo 12, etapa 3, esquema 2) pero sustituyendo el compuesto 10 por el compuesto 131, se obtuvo el compuesto del epígrafe 132 como un sólido amarillo (110 mg, 69% de rendimiento). EM (m/z) 390,1 (M+H).

Etapas 3-4: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(morfolinometil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (134)

Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 13a (ejemplo 12, etapas 4-5, esquema 2) pero sustituyendo el compuesto 11 por el compuesto 132 y usando la amina intermedia 133 (en lugar de la amina 12), se obtuvo el compuesto del epígrafe 134 como un sólido blanco (38 mg, 27% de rendimiento). RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 12,89 (1H, s), 12,24 (1H, s), 8,87 (1H, d, $J=4,71$ Hz), 8,42 (1H, d, $J=12,13$ Hz), 7,95-7,88 (3H, m), 7,76-7,68 (5H, m), 7,00 (1H, d, $J=5,28$ Hz), 4,26-4,25 (4H, m), 4,02 (4H, ancho), 3,76 (2H, s), 2,90 (2H, s). EM (m/z) 537,2 (M+H).

EJEMPLOS 89-92

1-(7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (135a),

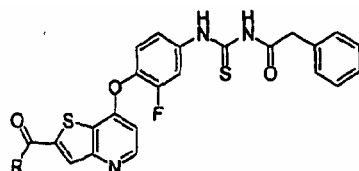
3-((7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de

(R)-*terc*-butilo (135b),

(R)-*N*-(4-(2-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (135c), y

N-(3-Fluoro-4-(2-(piperidin-1-carbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (135d)

Los compuestos 135a-d (ejemplos 89-92) se obtuvieron siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 8a (ejemplo 1, esquema 1). La caracterización de 135a-d se proporciona en la Tabla 11.



135 a-d: Ejemplos 89-92

Tabla 11

Caracterización de los compuestos 135a-d (ejemplos 89-92)				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
135a	89		1-(7-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxti)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (S)- <i>terc</i> -butilo	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,48 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,6 Hz, 0,7H), 8,58 (d, J = 5,6 Hz, 0,3H), 8,10 (s, 0,7H), 8,03 (d ancho, J=12,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 0,3H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,47-7,20 (m, 5H), 6,77 (d, J = 5,6 Hz, 0,7H), 6,75 (d, J = 5,6 Hz, 0,3H), 5,02-4,97 (m, 0,3H), 4,20 (dd, J = 3,2 y 8,4 Hz, 0,7H), 3,97 (t, J = 6,8 Hz, 1,4H), 3,82 (s, 1,4H), 3,80 (t, J = 6,8 Hz, 0,6H), 3,55 (s, 0,6H), 2,3-1,10 (m, 5H), 1,41 (s, 6,3H), 1,19 (s, 2,7H).
135b	90		3-((7-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxti)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)- <i>terc</i> -butilo	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,48 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 9,05-8,90 (m, 1H), 8,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,32-8,22 (m, 1H), 8,02 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,54-3,20 (m, 4H), 1,91-1,74 (m, 4H), 1,39(s ancho, 9H).
135c	91		(R)- <i>N</i> -(4-(2-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHzCDCl $_3$) δ ppm: 12,54 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J=5,5 Hz), 8,14 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H, J=11,4/2,1 Hz), 7,52-7,26 (m, 6H), 6,63 (d, 1H, J=5,5 Hz), 4,35-3,52 (m, 5H), 3,80 (s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,70-2,40 (m, 2H).
135d	92		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(piperidin-1-carbonil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	EMBR (M+1) 549,3 (100%), 550,3 (32%).

EJEMPLO 93

Clorhidrato de *N*-(3-fluoro-4-(2-(piperidin-1-carbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (136a)

Se solubilizó *N*-(3-fluoro-4-(2-(piperidin-1-carbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (135d, ejemplo 92) (686 mg, 1,25 mmol) en THF (2 ml); se añadieron sucesivamente diclorometano (4 ml) y cloruro de hidrógeno 1M en éter (1,5 ml, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, los disolventes se evaporaron parcialmente a presión reducida formando un precipitado, que se recogió por filtración, proporcionando el compuesto del epígrafe 136a (380 mg, 65% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. La caracterización de

este material se proporciona en la Tabla 12.

EJEMPLO 94

- 5 Clorhidrato de *N*-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-fenilacetamida (136b)

10 Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 136a (ejemplo 93) pero sustituyendo el compuesto 135d (ejemplo 92, tabla 11) para el compuesto 8o (ejemplo 37, tabla 6), se obtuvo el compuesto del epígrafe 136b. La caracterización de este material se proporciona en la Tabla 12.

EJEMPLO 95

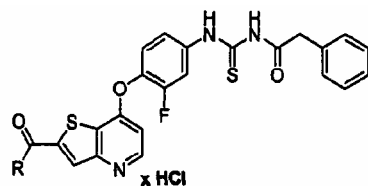
- 15 Clorhidrato del ácido (S)-1-(7-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico (136c)

20 Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 136a (Ejemplo 93) pero sustituyendo el compuesto 135d (ejemplo 92, tabla 11) por el compuesto 135a (Ejemplo 89, Tabla 11), se obtuvo el compuesto del epígrafe 136c se obtuvo. La caracterización de este material se proporciona en la Tabla 12.

EJEMPLO 96

- 25 Clorhidrato de *N*-(4-(2-(azepano-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoiloil)-2-fenilacetamida (136d)

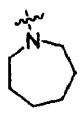
El compuesto del epígrafe 136d se obtuvo siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 136a (ejemplo 93, tabla 12). La caracterización de 136d se proporciona en la Tabla 12.



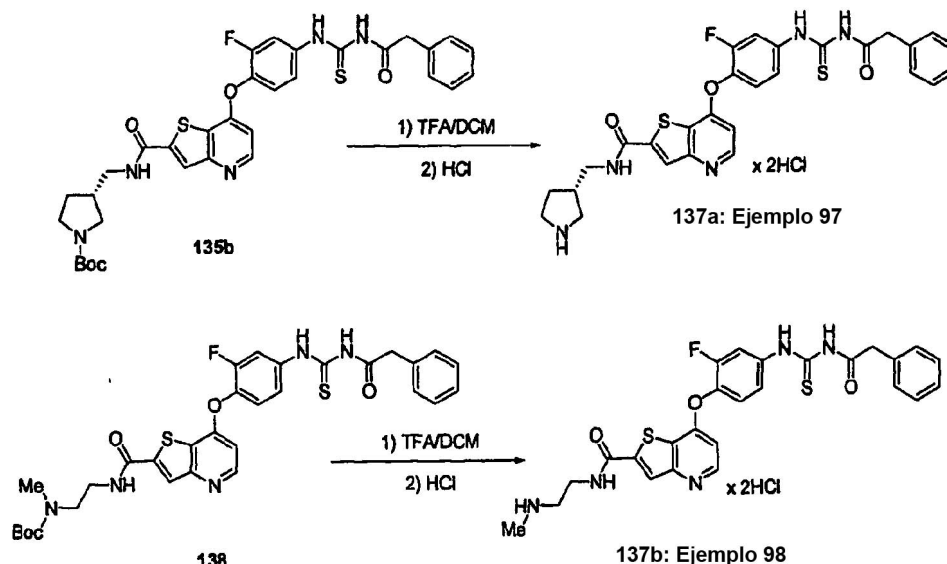
136a-d: Ejemplos 93-96

Tabla 12

Caracterización de los compuestos 136a-d (ejemplos 93-96)				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
136a	93		Clorhidrato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(piperidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-fenilacetamida	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,49 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J=5,7 Hz), 8,05 (d, 1H, J=11,3 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,56-7,55 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 5H), 6,84 (d, 1H, J=5,7 Hz), 3,83 (s, 2H), 3,61-3,58 (m, 4H), 1,65-1,09 (m, 6H).
136b	94		Clorhidrato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-fenilacetamida	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,49 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08-8,01 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,97 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H).
136c	95		Clorhidrato del ácido (S)-1-(7-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,49 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,6 Hz, 0,7H), 8,63 (d, J = 5,6 Hz, 0,3H), 8,12 (s, 0,7H), 8,05 (d, J = 21,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 0,3H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,37-7,10 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,85 (d, J = 5,6 Hz, 0,7H), 6,81 (d, J = 5,6 Hz, 0,3H), 5,03-4,99 (m, 0,3H), 4,48 (dd, J = 4,4 y 8,0 Hz, 0,7H), 3,98 (t, J = 7,2 Hz, 1,4 H), 3,82 (s, 2H), 3,68-3,60 (m, 0,6H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,08-1,90 (m, 3H).

136d	96		Clorhidrato de <i>N</i> -(4-(2-(azepano-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,49 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, $J=5,7$ Hz), 8,04 (d, 1H, $J=11,5$ Hz), 7,85 (s, 1H), 7,56-7,55 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 5H), 6,81 (d, 1H, $J=5,5$ Hz), 3,83 (s, 2H), 3,67-3,56 (m, 4H), 1,76-1,57 (m, 8H).
------	----	---	---	--

Esquema 25



5

EJEMPLO 97

Clorhidrato de (S)-7-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-*N*-(pirrolidin-3-ilmetil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida (137a)

10

A una solución de 135b (tabla 11) (16 mg, 0,028 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción, a continuación se inactivó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM. El extracto se concentró, el residuo se disolvió en DCM (15 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno (0,5M en éter, 46 μl , 0,046 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora, los disolventes se evaporaron parcialmente a presión reducida formando un precipitado, que se recogió por filtración, proporcionando el compuesto del epígrafe 137a (10 mg, 87% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,48 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 9,49-9,43 (m, 1H), 9,24(s ancho, 1H), 8,74(s ancho, 1H), 8,62 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,58-7,5 (m, 2H), 7,3-7,30 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,80-3,54 (m, 3H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 1H).

20

EJEMPLO 98

Clorhidrato de 7-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-*N*-(2-(metilamino)etil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida (137b)

25

Etapas 1-7: 2-(7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)etil(metil) carbamato de *tert*-butilo (138)

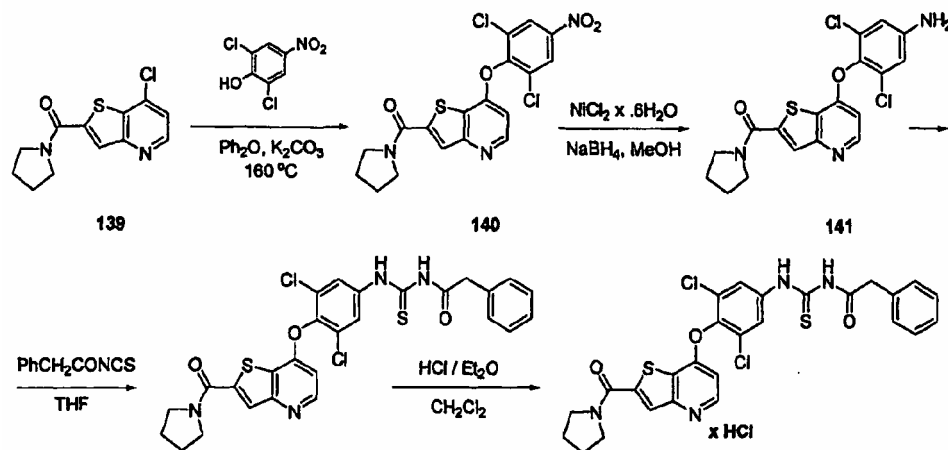
30 Siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 8a (Ejemplo 1, esquema 1) pero reemplazando dimetil amina por 2-aminoetil(metil)carbamato de *tert*-butilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe 138 (13%). EMBR ($M+1$) 638,2 (100%).

35 Etapa 8: Clorhidrato de 7-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-*N*-(2-(metilamino)etil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida (137b)

40 Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis de 137a pero reemplazando el compuesto 135b por el compuesto 138, se obtuvo el compuesto del epígrafe 137b como una sal HCl con un 65% de rendimiento. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,49 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 9,39 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,80(s ancho, 1H), 8,62 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,97(s ancho, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,31-

7,24 (m, 1H), 6,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,78-3,71 (m, 0,5H), 3,61(q, J = 6,0 Hz, 1H), 3,21-3,24 (m, 0,5H), 3,18-3,04 (m, 2H), 2,60 (t, J = 4,8 Hz, 2H).

Esquema 26



142: Ejemplo 99 143: Ejemplo 100

10 EJEMPLOS 99 Y 100

N-(3,5-Dicloro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (142) y Cloruro de 7-(2,6-dicloro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-4-io (143)

15 Etapas 1-4: (7-Clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (139)

Siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 5 (esquema 1, ejemplo 1) pero reemplazando dimetil amina en la etapa 4 por pirrolidina, se obtuvo el compuesto del epígrafe 139. EMBR (M+1) 267,1 (100%).

20 Etapa 5: (7-(2,6-Dicloro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (140)

Partiendo del compuesto 139 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 6 (esquema 1, ejemplo 1) pero reemplazando 2-fluoro-4-nitrofenol por 2,6-dicloro-4-nitrofenol, se obtuvo el compuesto del epígrafe 140 con un 69% de rendimiento. EMBR (M+1) 438,0 (100%), 439,1 (20%), 440,1 (70%).

25 Etapas 6-7: *N*-(3,5-Dicloro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (142)

Partiendo del compuesto nitro 140 y siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis de 8a (etapas 6-7, esquema 1, ejemplo 1) se obtuvo el compuesto del epígrafe 142 con un 49% de rendimiento. EMBR (M+1) 585,3 (100%), 586,2 (34%), 587,3 (72%). cloruro de 7-(2,6-dicloro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-4-io (143)

Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 136a (Tabla 12, ejemplo 93) pero reemplazando el compuesto 135d por el compuesto 142, se obtuvo el compuesto del epígrafe 143 con un 42% de rendimiento. La caracterización de 143 se proporciona en la Tabla 13.

EJEMPLOS 101 Y 102

Clorhidrato de *N*-(3-cloro-4-(2-pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (144) y clorhidrato de *N*-(3-metil-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (145)

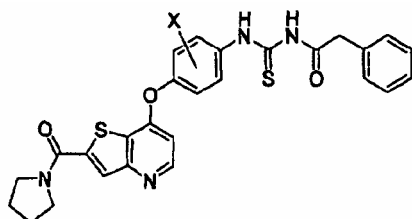
Los compuestos 144-145 (ejemplos 101-102) se obtuvieron siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 143 (ejemplo 100). La caracterización de los compuestos 144-145 se proporciona en la Tabla 13.

EJEMPLOS 103 Y 104

2-Fenil-*N*-(4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)acetamida (146) y *N*-(3-(Dimetilamino)-

4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (147)

Los compuestos 146-147 (Ejemplos 103-104) se obtuvieron siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 142 (Ejemplo 99). La caracterización de los compuestos 145-147 se proporciona en la Tabla 13.

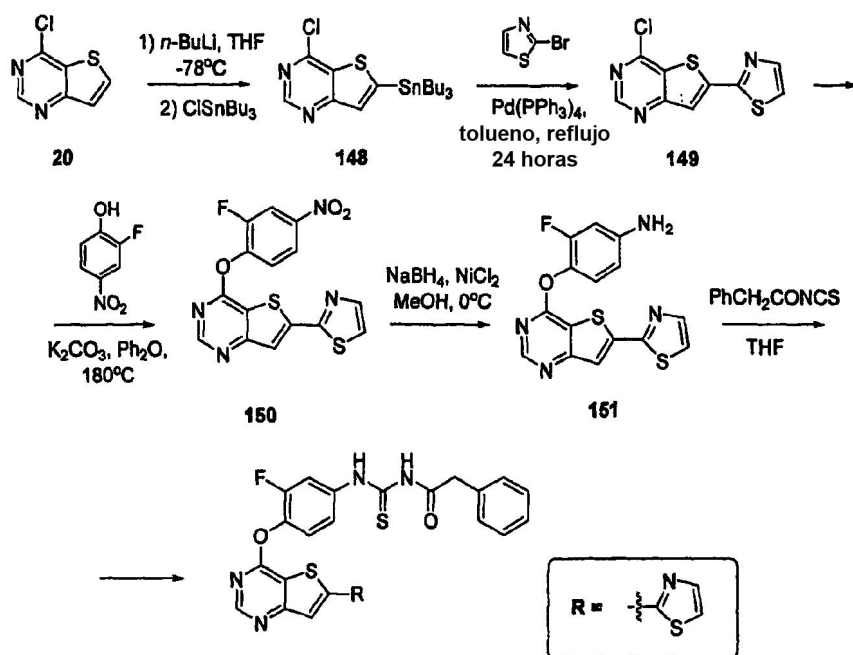


143-147: Ejemplos 100-104

Tabla 13

Caracterización de los compuestos 143-147 (ejemplos 100-104)				
Comp.	Ej.	Ar	Nombre	Caracterización
143	100		Clorhidrato de <i>N</i> -(3,5-dicloro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,44 (s, 1H), 11,91 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, $J=5,5$ Hz), 8,10 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 5H), 6,68 (d, 1H, $J=5,5$ Hz), 3,88-3,83 (m, 4H), 3,70-3,40 (m, 2H), 1,99-1,18 (m, 4H).
144	101		Clorhidrato de <i>N</i> -(3-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,43 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, $J=5,7$ Hz), 8,14 (d, 1H, $J=2,3$ Hz), 8,06 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, $J=8,8/2,5$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,34-7,26 (m, 5H), 6,74 (d, 1H, $J=5,7$ Hz), 3,87-3,83 (m, 4H), 3,56-3,53 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 4H).
145	102		Clorhidrato de <i>N</i> -(3-metil-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,43 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, $J=5,7$ Hz), 8,04 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,43-7,26 (m, 6H), 6,67 (d, 1H, $J=5,7$ Hz), 3,87-3,82 (m, 4H), 3,67-3,38 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,99-1,18 (m, 4H).
146	103		2-Fenil- <i>N</i> -(4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,41 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,68 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,34-7,31 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,85 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,84 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,54 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 1,97 (quin, $J=6,4$ Hz, 2H), 1,89 (quin, $J=6,4$ Hz, 2H).
147	104		<i>N</i> -(3-(Dimetilamino)-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ ppm: 8,48 (d, 1H, $J=6,1$ Hz), 8,27 (s, 1H), 7,56 (m, 8H), 6,67 (m, 1H), 3,91 (t, 2H, $J=6,8$ Hz), 3,78 (s, 2H), 3,74 (t, 2H, $J=6,8$ Hz), 2,73 (s, 6H), 2,19-2,01 (m, 4H).

Esquema 27



152a: Ejemplo 105

5 EJEMPLO 105

N-(3-Fluoro-4-(6-(thiazol-2-yl)thieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (152a)

Etapas 1: 4-Cloro-6-(tributilestannil)thieno[3,2-d]pirimidina (148)

Partiendo de 4-cloro-tieno[3,2-d]pirimidina (20, esquema 4) y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto de tributilestano 98 (esquema 19), se obtuvo el compuesto del epígrafe 148 con un 79% de rendimiento. EMBR (M+1) 461,1 (100%).

Etapas 2: 4-Cloro-6-(thiazol-2-il)thieno[3,2-d]pirimidina (149)

Partiendo del compuesto de tributilestano 148 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 10 (esquema 2, ejemplo 12), se obtuvo el compuesto del epígrafe 149 con un 81% de rendimiento. EMBR (M+1) 254,0 (100%).

Etapas 3: 4-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-6-(thiazol-2-il)thieno[3,2-d]pirimidina (150)

Partiendo del compuesto de bis-arilo 149 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 11 (esquema 2, ejemplo 12) se obtuvo el compuesto del epígrafe 150 con un 65% de rendimiento. EMBR (M+1) 375,0 (100%).

Etapas 4-5: *N*-(3-Fluoro-4-(6-(thiazol-2-il)thieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (152a)

Partiendo del compuesto nitro 150, siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 13a (a través de la amina intermedia 12, esquema 2, ejemplo 12), se obtuvo el compuesto del epígrafe 152a [a través de la 3-fluoro-4-(6-(thiazol-2-il)thieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)benzenamina intermedia (151)] con un 7% de rendimiento. La caracterización de 152a se proporciona en la Tabla 14.

EJEMPLOS 106-108

N-(3-Fluoro-4-(6-(piridin-2-il)thieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (152b),

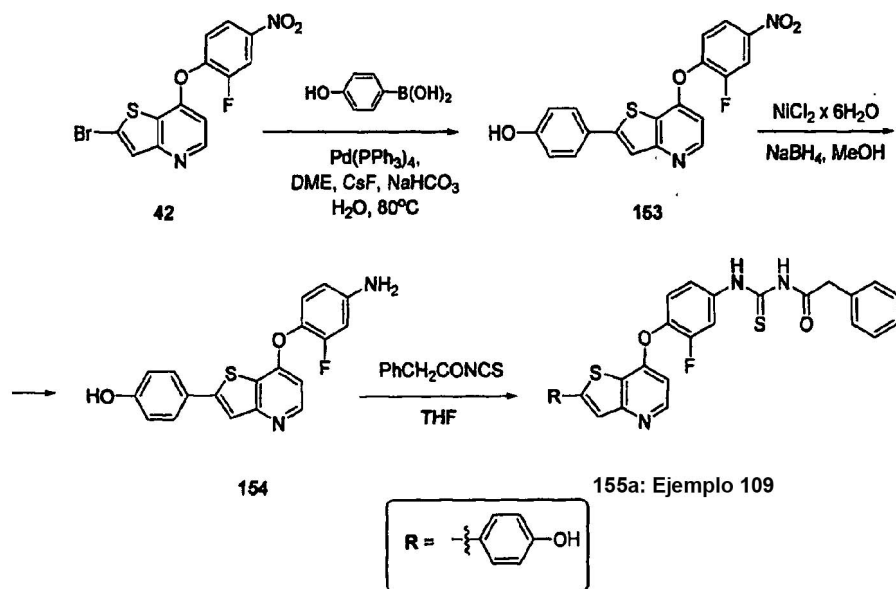
N-(3-Fluoro-4-(6-(tiofen-2-il)thieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (152c) y *N*-(3-Fluoro-4-(6-(tiofen-2-il)thieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (152d)

Los compuestos 152b-d (Ejemplos 106-108) se sintetizaron de acuerdo con el esquema 27, de forma similar al compuesto 152a (Ejemplo 105). La caracterización de 152b-d se proporciona en la Tabla 14.

Tabla 14

Caracterización de los compuestos 152a-d (Ejemplos 105-108)				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
152a	105		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(6-(tiazol-2-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,75 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 1H), 3,83 (s, 2H).
152b	106		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(6-(piridin-2-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,44 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,70-8,64 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (m, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,00 (td, $J = 2,0$ y 8,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 2,0$ y 12,0 Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 3,82 (s, 2H).
152c	107		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(6-(tiofen-2-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,42 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,92 (dd, $J = 2,4$ y 10,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (dd, $J = 1,2$ y 4,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 1,2$ y 3,6 Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 2,4$ y 8,8 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,24 (dd, $J = 3,6$ y 4,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H).
152d	108		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(6-(pirimidin-2-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,44 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,94 (dd, $J = 2,4$ y 12,0 Hz), 7,61 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 2,4$ y 8,8 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 1H), 3,83 (s, 2H).

Esquema 28



5

EJEMPLO 109

N-(3-Fluoro-4-(2-(4-hidroxifenil)teno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (155a)

10

Etapas 1: 4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)teno[3,2-*b*]piridin-2-il)fenol (153)

15

A una solución de 2-bromo-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)teno[3,2-*b*]piridina (42, esquema 8) (650 mg, 1,76 mmol) en éter dimetilico de etilenglicol (18 ml) se añadieron ácido 4-hidroxifenilborónico (486 mg, 3,52 mmol), tetraquis-trifenilfosfina paladio(0) (203 mg, 0,18 mmol), fluoruro de cesio (802 mg, 5,28 mmol) y una solución de bicarbonato sódico (444 mg, 5,28 mmol) en agua (1 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se calentó a 80 °C durante 4 horas, se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con

agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por trituración con metanol y éter proporcionando el compuesto del epígrafe 153 (418 mg, 62% de rendimiento) como un sólido amarillo. EMBR (M+1) 383,1 (100%).

5 Etapa 2: 4-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)fenol (154)

Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis de la amina 49 (esquema 10, ejemplo 55) pero sustituyendo el compuesto nitro 48 por el compuesto nitro 153, se obtuvo el compuesto del epígrafe 154 con un 99% de rendimiento (material bruto, usado en la etapa siguiente sin purificación posterior). EMBR (M+1) 353,1 (100%).

10

Etapa 3: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(4-hidroxifenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (155a)

Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 50 (esquema 10, ejemplo 55) pero sustituyendo la amina 49 por la amina 154, se obtuvo el compuesto del epígrafe 155a con un 3% de rendimiento. La caracterización de 155a se proporciona en la Tabla 14a.

15

EJEMPLOS 110-118

N-(3-Fluoro-4-(2-(4-metoxifenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (155b),

20

N-(3-Fluoro-4-(2-(3-metoxifenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (155c),

N-(3-Fluoro-4-(2-(3-fluoro-4-metoxifenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (155d),

25

N-(3-Fluoro-4-(2-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (155e),

N-(3-Fluoro-4-(2-feniltieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (155f),

N-(3-Fluoro-4-(2-(2-morfolinopirimidin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (155g),

30

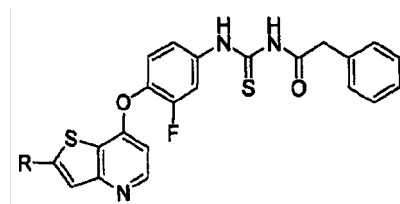
N-(3-Fluoro-4-(2-(2-(2-morfolinoetoxi)pirimidin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (155h),

N-(3-Fluoro-4-(2-(2-metoxifenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (155i), y

35

N-(3-Fluoro-4-(2-(4-hidroxil-3-metoxifenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (155j)

Los compuestos 155b-j (Ejemplos 110-118) se prepararon de forma similar al compuesto 155a (Ejemplo 109, esquema 28). La caracterización de 155b-j se proporciona en la Tabla 14a.

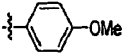
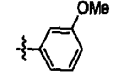
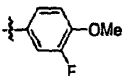
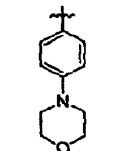
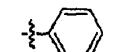
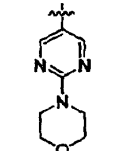
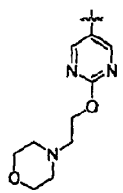
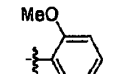
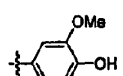


40

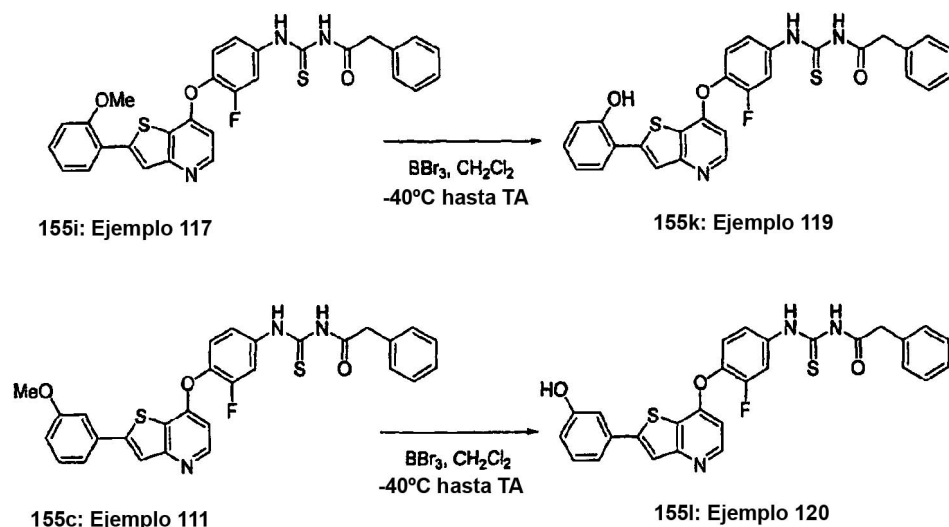
155a-j: Ejemplos 109-118

Tabla 14a

Caracterización de los compuestos 155a-j (ejemplos 109-118)				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
155a	109		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(4-hidroxifenil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,46 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J=5,3 Hz), 7,99 (d, 1H, J=13,1 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, 2H, J=13,1 Hz), 7,52-7,51 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 5H), 6,86 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,59 (d, 1H, J=5,5 Hz), 3,83 (s, 2H).

155b	110		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(4-metoxifenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotoil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,46 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).
155c	111		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(3-metoxifenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotoil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,46 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 2H).
155d	112		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(3-fluoro-4-metoxifenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotoil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,46 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 9,2-7,76 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 2,4 y 12,0 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,38-7,10 (m, 6H), 6,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 2H).
155e	113		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotoil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,49 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,78-3,73 (m, 4H), 3,30-3,24 (m, 4H).
155f	114		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-feniltieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotoil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,46 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,58-7,41 (m, 5H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 6,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H).
155g	115		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(2-morfolinopirimidin-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotoil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,46 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 6,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,82-3,76 (m, 4H), 3,70-3,66 (m, 4H).
155h	116		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(2-morfolinoetoxi)pirimidin-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotoil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,49 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,57 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,73 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,51-2,44 (m, 4H).
155i	117		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(2-metoxifenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotoil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,51 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,67 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 8,13 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 13,1 Hz), 8,02 (dd, 1H, J = 7,7 / 1,5 Hz), 7,61-7,60 (m, 2H), 7,50 (td, 1H, J = 7,8 / 1,7 Hz), 7,35-7,32 (m, 4H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,13 (td, 1H, J = 7,6 / 1,1 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 4,00 (s, 3H), 3,83 (s, 2H).
155j	118		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotoil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,49 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,54-7,53 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,38-7,27 (m, 6H), 6,88 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 2H).

Esquema 29



EJEMPLO 119

5 *N*-(3-Fluoro-4-(2-(2-hidroxifenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (155k)

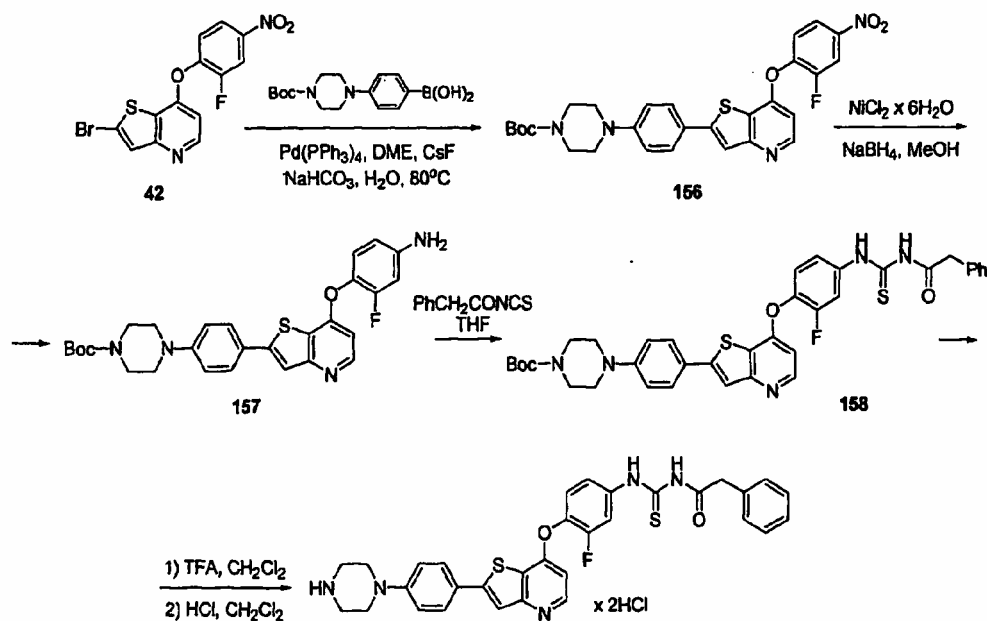
A una solución fría (-40 °C) del compuesto 155i (80 mg, 0,15 mmol) en DCM (3 ml) se añadió tribromoborano (1M en DCM, 0,60 ml, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron agua y metanol y la mezcla se agitó durante otros 20 minutos. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Se reunieron ambas fases orgánicas, se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente MeOH-DCM, 2:98) luego se trituró con metanol, proporcionando el compuesto del epígrafe 155k (6 mg, 7% de rendimiento), como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,47 (d, 1H, $J=0,4$ Hz), 11,82 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, $J=5,5$ Hz), 8,07 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J=11,5$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,38-7,23 (m, 6H), 7,01 (d, 1H, $J=8,2$ Hz), 6,93 (t, 1H, $J=1,4$ Hz), 6,58 (d, 1H, $J=5,5$ Hz), 3,83 (s, 2H). EMBR ($M+1$) 530,2 (100%).

EJEMPLO 120

20 *N*-(3-Fluoro-4-(2-(3-hidroxifenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (155l)

Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 155k (ejemplo 119, esquema 29) pero sustituyendo el compuesto metoxi 155i por el compuesto de metoxi 155c, se preparó el compuesto del epígrafe 155l con un 62% de rendimiento. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,49 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,38-7,24 (m, 8H), 6,96-6,88 (m, 2H), 3,83 (s, 2H).

Esquema 30



159: Ejemplo 121

5 EJEMPLO 121

Diclorhidrato de *N*-(3-fluoro-4-(2-(4-(piperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-fenilacetamida (159)

10 Etapa 1: 4-(4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (156)

Partiendo del compuesto de nitro-bromo 42, siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 48 (esquema 10, ejemplo 55) pero sustituyendo 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,2-dioxaborolano por ácido 4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenilborónico, se obtuvo el compuesto del epígrafe 156 con un 70% de rendimiento. EMBR (M+1) 550,6 (100%).

Etapa 2: 4-(4-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (157)

Seguendo el procedimiento descrito antes para la síntesis de amina 49 (esquema 10, ejemplo 55) pero sustituyendo el compuesto nitro 48 por el compuesto nitro 156, se obtuvo el compuesto del epígrafe 157 con un 99% de rendimiento (material bruto, usado en la etapa siguiente sin purificación posterior). EMBR (M+1) 520,2 (100%).

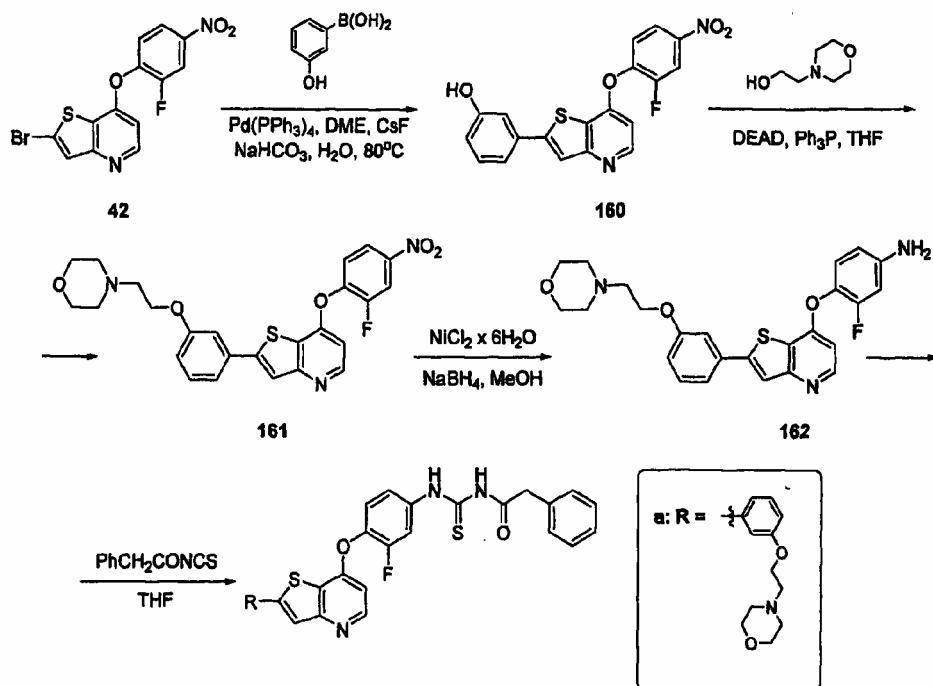
Etapa 3: 4-(4-(7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (158)

Seguendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 50 (esquema 10, ejemplo 55) pero sustituyendo amina 49 por la amina 157, se obtuvo el compuesto del epígrafe 158 con un 41% de rendimiento. EMBR (M+1) 697,2 (100%).

30 Etapa 4: Diclorhidrato de *N*-(3-fluoro-4-(2-(4-(piperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-fenilacetamida (159)

Seguendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 137a (esquema 25, ejemplo 97) pero sustituyendo el compuesto 135b por el compuesto 158, se obtuvo el compuesto del epígrafe 159 con un 21% de rendimiento. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,48 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 9,26 (s ancho, 1H), 8,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,58-3,51 (m, 4H), 3,26-3,18 (m, 4H). EMBR (M+1) 597,2 (100%).

40 Esquema 31



163a: Ejemplo 122

5 EJEMPLO 122

N-(3-Fluoro-4-(2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (163a)

Etapas 1: 3-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)fenol (160)

10

Partiendo del compuesto de nitrobromo 42, siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 153 (esquema 28, ejemplo 109) pero sustituyendo ácido 4-hidroxifenilborónico por ácido 3-hidroxifenilborónico, se obtuvo el compuesto del epígrafe 160 con un 66% de rendimiento como un sólido gris. EMBR (M+1) 383,1 (100%).

15 Etapas 2: 4-(2-(3-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)fenoxi)etil)morfolina (161)

Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,6 ml, 3,84 mmol) a la solución de 160 (1,05 g, 2,75 mmol), 2-morfolinoetanol (0,5 ml, 3,84 mmol) y trifenilfosfina (1,01 g, 3,84 mmol) en tetrahidrofurano (27 ml). La mezcla de reacción se agitó hasta su finalización, se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyente MeOH-DCM (2: 98) proporcionando el compuesto del epígrafe 161 (906 mg, 66% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. EMBR (M+1) 496,3 (100%).

25 Etapas 3: 3-Fluoro-4-(2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)bencenamida (162)

Seguendo el procedimiento descrito antes para la síntesis de amina 49 (esquema 10, ejemplo 55) pero sustituyendo el compuesto nitro 48 por el compuesto nitro 161, se obtuvo el compuesto del epígrafe 162 con un 91% de rendimiento (material bruto, usado en la etapa siguiente sin purificación posterior). EMBR (M+1) 466,2 (100%).

30 Etapas 4: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (163a)

Seguendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 50 (esquema 10, ejemplo 55) pero sustituyendo amina 49 por la amina 162, se obtuvo el compuesto del epígrafe 163a con un 29% de rendimiento. La caracterización de 163a se proporciona en la tabla 15. EMBR (M+1) 643,3 (100%).

35

EJEMPLOS 123-127

N-(3-Fluoro-4-(2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (163b)

40

N-(3-Fluoro-4-(2-(4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (163c)

Clorhidrato de *N*-(3-fluoro-4-(2-(4-(2-(piridin-2-il)etoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (163d)

5 *N*-(3-Fluoro-4-(2-(4-(3-morfolinopropoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (163e)

2-(4-(7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)fenoxi)etil(metil)carbamo de *terc*-butilo (163f)

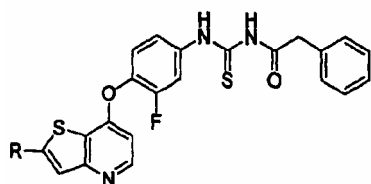
10 Partiendo del fenol 153 (esquema 28, ejemplo 109) y siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis de 163a (esquema 31, ejemplo 122) se obtuvieron los compuestos de los epígrafes 163b-f. La caracterización de 163b-f se proporciona en la Tabla 15.

EJEMPLOS 128-129

15 *N*-(3-Fluoro-4-(2-(3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (163g)

20 Clorhidrato de *N*-(3-fluoro-4-(2-(2-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (163h)

25 Siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis de 163a (esquema 31, ejemplo 122) pero reemplazando en la primera etapa ácido 3-hidroxifenilborónico por ácido 4-hidroxi-3-metoxifenilborónico o ácido 2-hidroxifenilborónico, se obtuvieron los compuestos de los epígrafes 163g-h. La caracterización de 163g-h se proporciona en la tabla 15.

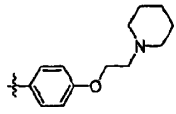
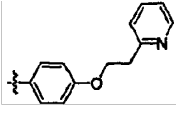
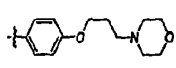
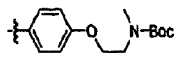
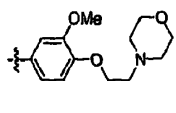
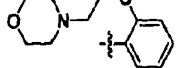


163a-h: Ejemplo 122-129

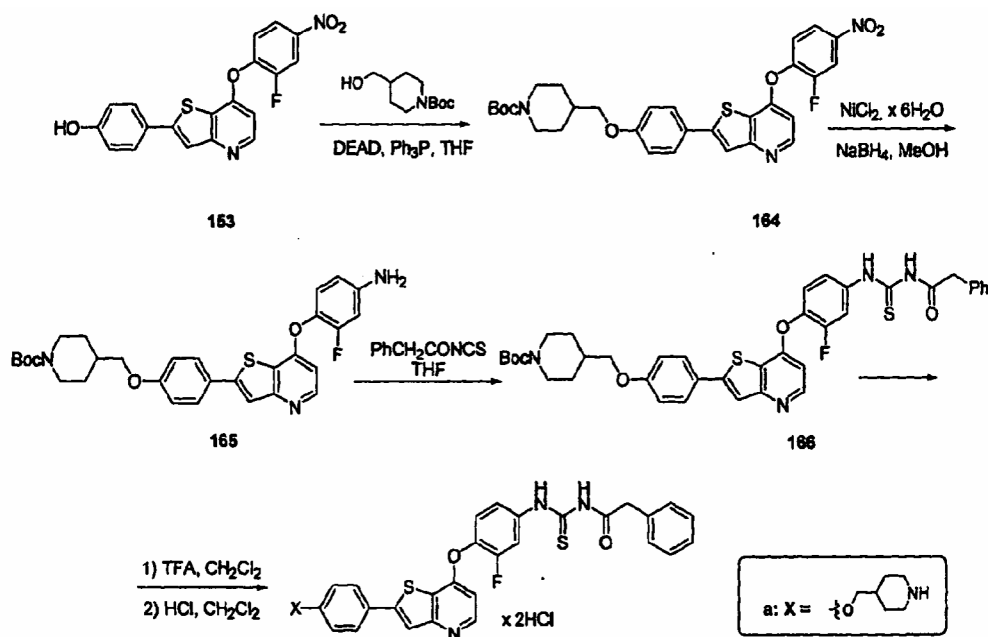
30

Tabla 15

Caracterización de los compuestos 163a-h (ejemplos 122-129)				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
163a	122		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil-carbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,47 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J=5,5 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=12,1 Hz), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,45-7,26 (m, 8H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,65 (d, 1H, J=5,3 Hz), 4,20 (t, 2H, J=5,8 Hz), 3,83 (s, 2H), 3,57 (t, 4H, J=4,6 Hz), 2,73 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,51-2,49 (m, 4H).
163b	123		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil-carbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,46 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,49 (s, J = 5,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90-7,78 (m, 2H), 7,56-7,38 (m, 2H), 7,39-7,22 (m, 5H), 7,16-7,02 (m, 2H), 6,62 (d, J = 5,6 H, 1H), 4,34-3,90 (m, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,76-2,40 (m, 9H).

163c	124		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(4-(2-(piperidin-1-il)etoxy)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,52(s ancho, 1H), 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,0 (dd, J = 2,0 y 12,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 5H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,39-4,31 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,39-3,33 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 4H), 1,89-1,79 (m, 4H), 1,70-1,60 (m, 2H).
163d	125		Clorhidrato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(4-(2-(piridin-2-il)etoxy)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,48 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,35-7,98 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,52 (t, J = 6,0 Hz, 2H).
163e	126		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(4-(3-morfolino-propoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,46 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,3 Hz), 8,00 (d, 1H, J=12,5 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,53 (m, 2H), 7,34-7,22 (m, 5H), 7,04 (d, 2H, J=8,6 Hz), 6,61 (d, 1H, J=5,7 Hz), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,59-3,55 (m, 4H), 2,50-2,41 (m, 6H), 1,92 (m, 2H)
163f	127		2-(4-(7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)fenoxi)etil(metil) carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,50 (S, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J=5,5 Hz), 8,02 (d, 1H, J=13,3 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,55-7,54 (m, 2H), 7,38-7,26 (m, 5H), 7,08 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,63 (d, 1H, J=5,3 Hz), 4,17 (s ancho, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,90-2,86 (m, 3H), 1,40-1,36 (m, 9H).
163g	128		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,51 (d, 1H, J=5,5 Hz), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,47 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,39-7,24 (m, 6H), 7,10 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,63 (d, 1H, J=5,5 Hz), 4,14 (t, 2H, J=5,9 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,58 (t, 4H, J=4,6 Hz), 2,71 (t, 2H, J=5,9 Hz), 2,46-2,43 (m, 4H).
163h	129		Clorhidrato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(2-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,50 (s, 1H), 11,86 (s, 1H), 11,66-11,50 (s ancho, 1H), 8,79-8,76 (m, 1H), 8,37 (d, 1H, J=5,9 Hz), 8,08 (dd, 1H, J=11,3/2,0 Hz), 7,93 (dd, 1H, J=7,6/1,6 Hz), 7,63-7,52 (m, 3H), 7,35-7,16 (m, 7H), 6,99 (t, 1H, J=4,8 Hz), 4,71 (s ancho, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,80-3,77 (m, 4H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H).

Esquema 32



167a: Ejemplo 130

5 EJEMPLO 130

N-(3-Fluoro-4-(2-(4-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (167a)

10 Etapa 1: 4-((4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (164)

Partiendo del compuesto 153 (mostrado en el esquema 28) y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 161 (etapa 2, esquema 31, ejemplo 122), se obtuvo el compuesto del epígrafe 164 con un 69% de rendimiento. EMBR ($M+1$) 579,2 (100%).

15 Etapa 2: 4-((4-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de de *tert*-butilo (165)

20 Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis de amina 157 (esquema 30, ejemplo 121) pero sustituyendo el compuesto nitro 156 por el compuesto nitro 164, se obtuvo el compuesto del epígrafe 165 con un 99% de rendimiento (material bruto, usado en la etapa siguiente sin purificación posterior). EMBR ($M+1$) 549,2 (100%).

25 Etapa 3: 4-((4-(7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de de *tert*-butilo (166)

Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 158 (esquema 30, ejemplo 121) pero sustituyendo el compuesto de amino 157 por el compuesto de amino 165, se obtuvo el compuesto del epígrafe 166 con un 31% de rendimiento. EMBR ($M+1$) 726,2 (100%).

30 Etapa 4: Diclorhidrato de *N*-(3-fluoro-4-(2-(4-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (167a)

35 Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 159 (esquema 30, ejemplo 121) pero sustituyendo el compuesto de amino protegido con Boc 158 por el compuesto de amino protegido con Boc 166, se obtuvo el compuesto del epígrafe 167a (previsiblemente como sal diclorhidrato) con un 15% de rendimiento. La caracterización de 167a se proporciona en la tabla 16. EMBR ($M+1$) 626,2 (100%).

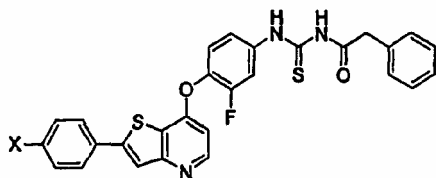
EJEMPLO 131-132

40 (S)-*N*-(3-Fluoro-4-(2-(4-(pirrolidin-2-ilmetoxi)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (167b) y

N-(4-(2-(4-(4-Aminobutoxi)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (167c)

Siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis de 167a (esquema 32, ejemplo 130) pero

reemplazando en la primera etapa 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo por 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo o 4-hidroxibutylcarbamato de *tert*-butilo, se obtuvieron los compuestos del epígrafe 167b-c. La caracterización de 167b-c se proporciona en la tabla 16.



5

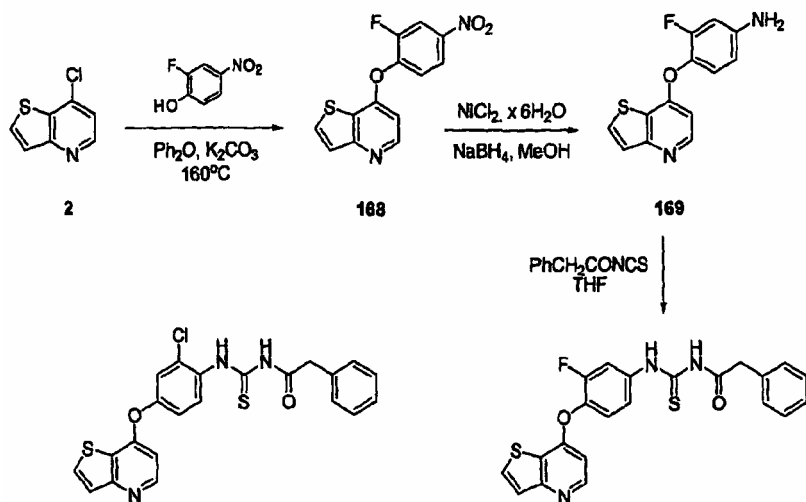
167a-c: Ejemplos 130-132

Tabla 16

Caracterización de los compuestos 167a-c (ejemplos 130-132)				
Comp.	Ej.	X	Nombre	Caracterización
167a	130		Diclorhidrato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(4-(piperidin-4-ilmetoxi) fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 3,2$ y 12,4 Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37-7,33 (m, 4H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,64 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,162,06 (m, 2H), 1,92-1,58 (m, 2H).
167b	131		Diclorhidrato de (<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(4-(pirrolidin-2-ilmetoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,46 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,04-7,88 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,63 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,34 (dd, $J = 4,4$ y 10,8 Hz, 1H), 4,20-4,12 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,05-1,88 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 1H).
167c	132	$\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	Diclorhidrato de <i>N</i> -(4-(2-(4-(4-aminobutoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,40 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 3,2$ y 12,0 Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,64 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,11 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,99-1,83 (m, 4H).

10

Esquema 33



170b: Ejemplo 134 170a: Ejemplo 133

EJEMPLO 133

N-(3-Fluoro-4-(tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (170a)

Etapas 1: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridina (168)

Partiendo del cloruro 2 (esquema 1) y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 6 (esquema 1, ejemplo 1), se obtuvo el compuesto del epígrafe 168 con un 45% de rendimiento. EMBR (M+1) 290,3 (100%).

Etapas 2: 3-Fluoro-4-(tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)bencenamina (169)

Partiendo del compuesto nitro 168 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis de amina 49 (esquema 10, ejemplo 55), se obtuvo el compuesto del epígrafe 169 con un 41% de rendimiento. EMBR (M+1) 260,3 (100%).

Etapas 3: *N*-(3-Fluoro-4-(tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (170a)

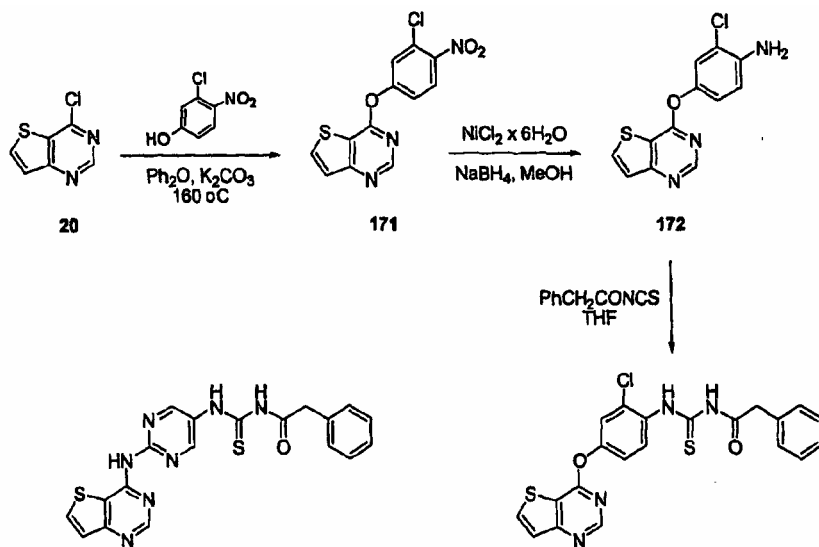
Partiendo de la amina 169 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 50 (esquema 10, ejemplo 55), se obtuvo el compuesto del epígrafe 170a con un 29 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,46 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,2Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 2,0 y 11,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,30-7,22 (m, 1H), 6,64 (d, J = 5,2Hz, 1H), 3,82 (s, 2H). EMBR (M+1) 437,5 (100%).

EJEMPLO 134

N-(2-Cloro-4-(tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (170b)

El compuesto del epígrafe 170b (ejemplo 134) se obtuvo de acuerdo con el esquema 33 a través de una síntesis en tres etapas partiendo del cloruro 2 y reemplazando 2-fluoro-4-nitrofenol [en la etapa 1] por 3-cloro-4-nitrofenol. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,36 (s, H), 11,88 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,159d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,32 (m, J = 2,8 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H).

Esquema 34



174: Ejemplo 136 173: Ejemplo 135

EJEMPLO 135

N-(2-Cloro-4-(tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (173)

Etapa 1: 4-(3-Cloro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-d]pirimidina (171)

Partiendo del cloruro 20 (esquema 4) y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 24 (esquema 4, ejemplo 22) reemplazando 2-fluoro-4-nitrofenol por 3-cloro-4-nitrofenol, se obtuvo el compuesto del epígrafe 171 con un 72% de rendimiento. EMBR (M+1) 307,7 (100%).

Etapa 2: 2-Cloro-4-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)bencenamina (172)

Partiendo del compuesto nitro 171 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis de amina 25 (esquema 4, ejemplo 22), se obtuvo el compuesto del epígrafe 172 con un 80% de rendimiento. EMBR (M+1) 277,7 (100%).

Etapa 3: *N*-(2-Cloro-4-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (173)

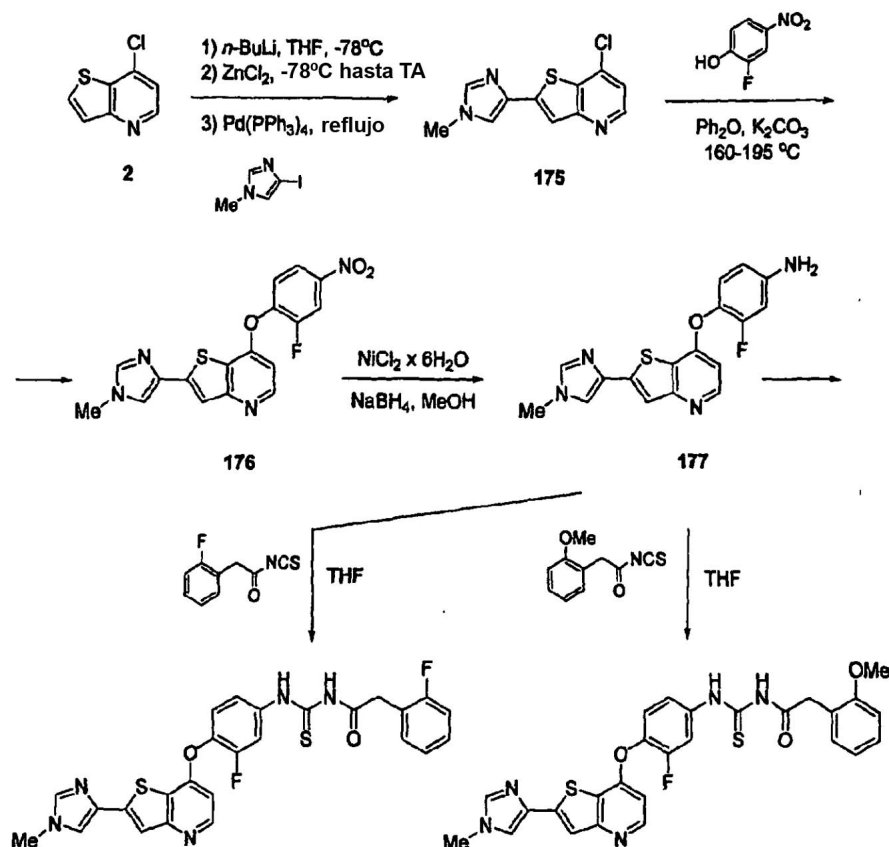
Partiendo de la amina 172 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 26a (esquema 4, ejemplo 22), se obtuvo el compuesto del epígrafe 173 con un 9% de rendimiento. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,35 (s, 1H), 11,89 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,8 y 8,8 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 3,84 (s, 2H). EMBR (M+1) (100%).

EJEMPLO 136

2-Fenil-*N*-(2-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)pirimidin-5-ilcarbamotioil)acetamida (174)

El compuesto del epígrafe 174 (ejemplo 136) se obtuvo de acuerdo con el esquema 34 a través de una síntesis en tres etapas partiendo del cloruro 20 y reemplazando 3-cloro-4-nitrofenol [en la etapa 1] por 5-nitropirimidin-2-amina. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11,85 (s ancho, 2H), 10,91 (s ancho, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,63-8,61 (m, 1H), 8,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 1H), 3,79 (s, 2H).

Esquema 35



178: Ejemplo 137 179: Ejemplo 138

EJEMPLO 137

N-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(2-fluorofenil)acetamida (178)

5 Etapa 1: 7-Cloro-2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (175)

A una solución de cloruro 2 (esquema 1) (2,45 g, 14,4 mmol) en THF (48 ml) a -78 °C se añadió lentamente *n*-BuLi (2,5M en hexano, 7,2 ml, 18,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora [a -78 °C] seguido por la adición lenta de ZnCl (0,5M en THF, 36 ml, 18,0 mmol). En unos pocos minutos la mezcla de reacción se dejó
10 calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora.

Se añadieron a la mezcla de reacción una solución de 4-yodo-1-metil-1*H*-imidazol (1,50 g, 7,2 mmol) [*Tet. Lett.* 2004, 45. 5529] en THF (5 ml) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,83 g, 0,72 mmol) y se calentó hasta reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con hidróxido amónico acuoso y, finalmente se
15 neutralizó con una solución de HCl 1N. La solución ácida se extrajo con DCM, el extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyentes DCM, luego DCM-MeOH, 97: 3) proporcionando el compuesto del epígrafe 175 (1,45 g, 81% de rendimiento) como un sólido amarillo. EMBR (M+1) 263,9 (100%), 265,9 (33%).

20 Etapa 2: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (176)

Partiendo del cloruro 175 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 11 (esquema 2, ejemplo 12), se obtuvo el compuesto del epígrafe 176 con un 47% de rendimiento. EMBR (M+1) 371,0 (100%).

25 Etapa 3: 3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)bencenamina (177)

Partiendo del compuesto nitro 176 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis de amina 49 (esquema 10, ejemplo 55), se obtuvo el compuesto del epígrafe 177 con un 74% de rendimiento. EMBR (M+1) 341,0 (100%).

30 Etapa 4: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(2-fluorofenil)acetamida (178)

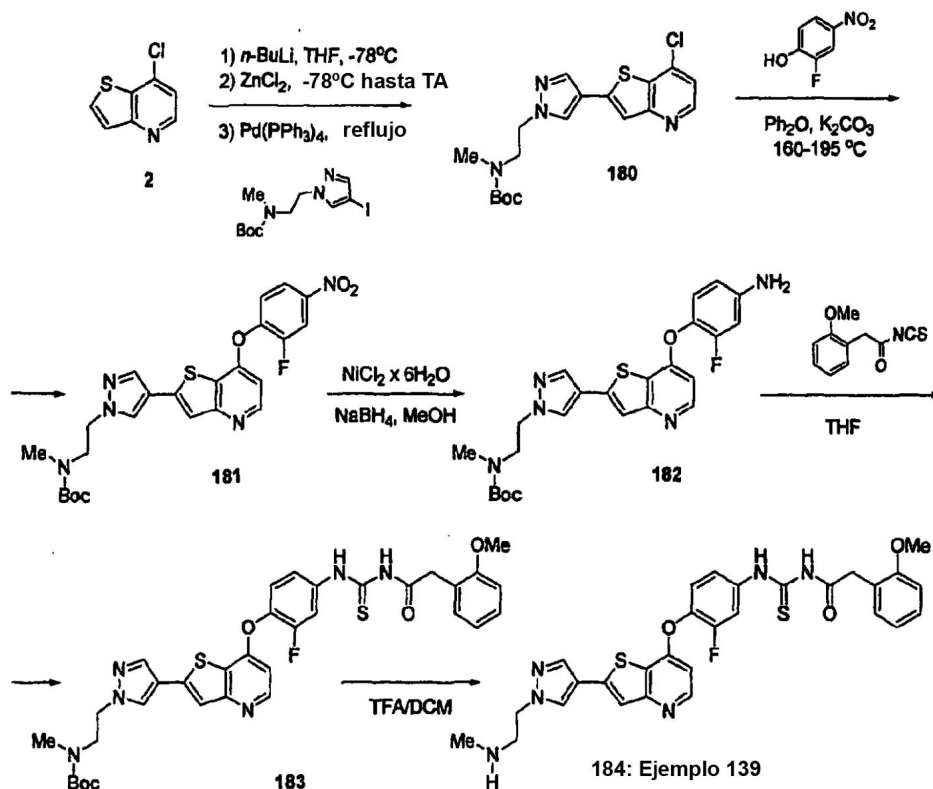
Partiendo de la amina 177, siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 50 (esquema 10, ejemplo 55) pero reemplazando el isotiocianato de 2-fenilacetilo por isotiocianato de 2-(2-fluorofenil)acetilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe 178 con un 24% de rendimiento. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,44 (s, 1H), 11,88 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J=5,5 Hz), 8,34 (dd, 1H, J=12,3/2,2 Hz), 7,87 (d, 1H, J=1,2 Hz), 7,72 (d, 1H, J=1,2Hz), 7,69 (s, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,59 (d, 1H, J=5,5 Hz), 3,94 (s, 2H), 3,73 (s, 3H). EMBR (M+1) 536,1 (100%).

40 EJEMPLO 138

N-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(2-metoxifenil) acetamida (179)

Partiendo de la amina 177, siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 50 (esquema 10, ejemplo 55) pero reemplazando el isotiocianato de 2-fenilacetilo por isotiocianato de 2-(2-metoxifenil)acetilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe 179 con un 52% de rendimiento. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,58 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J=5,5 Hz), 8,72 (dd, 1H, J=12,3/2,2 Hz), 7,86 (d, 1H, J=1,2 Hz), 7,72 (d, 1H, J=0,8 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,00 (d, 1H, J=7,8 Hz), 6,92 (dt, 1H, J=7,3/0,9 Hz), 6,58 (d, 1H, J=5,1 Hz), 3,82 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

Esquema 36



EJEMPLO 139

- 5 *N*-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-(metilamino)etil)-1*H*-pirazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(2-metoxifenil)acetamida (184)

Etapas 1: 2-(4-(7-Clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)etil(metil)carbamato de *tert*-butilo (180)

- 10 Partiendo del cloruro 2 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis de 175 (esquema 35, ejemplo 138), pero reemplazando 4-yodo-1-metil-1*H*-imidazol por 2-(4-yodo-1*H*-pirazol-1-il)etil(metil)carbamato de *tert*-butilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe 180 con un 75% de rendimiento. EMBR (M+1) 393,1 (100%).

Etapas 2: 2-(4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)etil(metil)carbamato de *tert*-butilo (181)

- 15 Partiendo del cloruro 180 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 11 (esquema 2, ejemplo 12), se obtuvo el compuesto del epígrafe 181 con un 37% de rendimiento. EMBR (M+1) 514,1 (100%).

Etapas 3: 2-(4-(7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)etil(metil)carbamato de *tert*-butilo (182)

- 20 Partiendo del compuesto nitro 181 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis de amina 49 (esquema 10, ejemplo 55), se obtuvo el compuesto del epígrafe 182 con un 22% de rendimiento. EMBR (M+1) 484,2 (100%).

Etapas 4: 2-(4-(7-(2-fluoro-4-(3-(2-(2-metoxifenil)acetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)etil(metil)carbamato de *tert*-butilo (183)

- 30 Partiendo de la amina 182, siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 50 (esquema 10, ejemplo 55) pero reemplazando isotiocianato de 2-fenilacetilo por isotiocianato de 2-(2-metoxifenil)acetilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe 183 con un 90% de rendimiento. EMBR (M+1) 691,2 (100%).

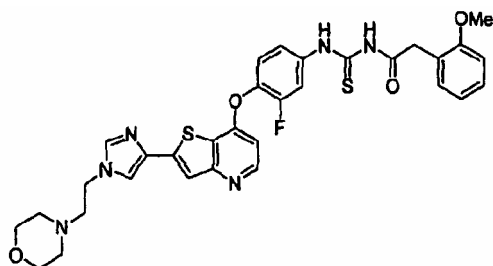
Etapas 5: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-(metilamino)etil)-1*H*-pirazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(2-metoxifenil)acetamida (184)

- 35 Partiendo del compuesto 183 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 159 (esquema 30, etapa 4, ejemplo 121), se obtuvo el compuesto del epígrafe 184 con un 66% de rendimiento. RMN de

¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,88 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H).

EJEMPLO 140

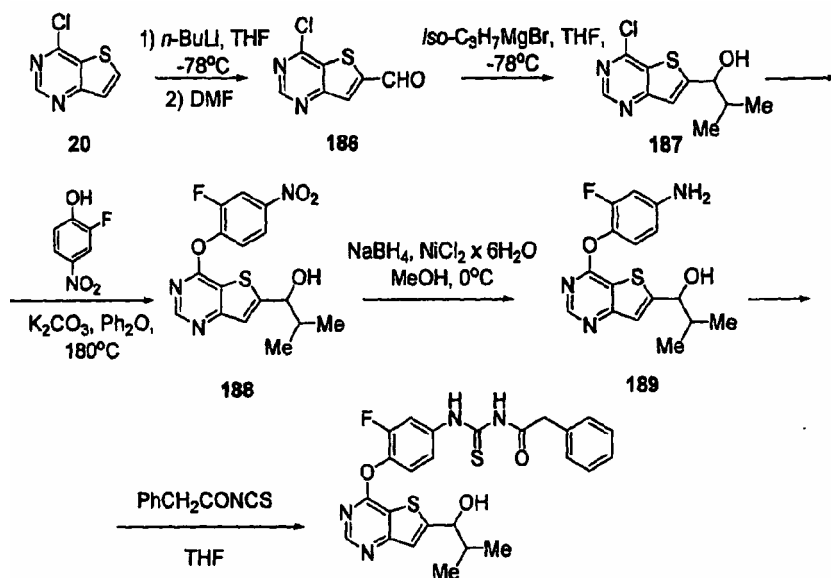
N-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-morfolinoetil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(2-metoxifenil)acetamida (185)



185: Ejemplo 140

El compuesto del epígrafe 185 (ejemplo 140) se obtuvo siguiendo los procedimientos descritos antes para el compuesto 183 [de acuerdo con el esquema 36] a través de una síntesis en 4 etapas partiendo del cloruro 2 y reemplazando el 2-(4-yodo-1*H*-pirazol-1-il)etil(metil)carbamato de *tert*-butilo [en la etapa 1] por 4-(2-(4-yodo-1*H*-imidazol-1-il)etil)morfolina [Tet. Lett. 2004, 45, 5529]. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,56 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,50-8,20 (m, 1H), 7,93 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,35 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 1,6 y 7,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 0,8 y 7,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,48 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 4,4 Hz, 4H).

Esquema 37



190: Ejemplo 141

EJEMPLO 141

N-(3-Fluoro-4-(6-(1-hidroxi-2-metilpropil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (190)

Etapas 1: 4-Cloro-tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-carbaldehído (186)

Partiendo de 4-cloro-tieno[3,2-*d*]pirimidina (20, esquema 4) y siguiendo el procedimiento descrito antes para la

síntesis de aldehído 14 (esquema 3, etapa 1, ejemplo 20), se obtuvo el compuesto del epígrafe 186 con un 84% de rendimiento. EMBR (M+1) 199,0 (100%).

Etapas 2-3: 1-[4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-etanol (188)

5 Partiendo del aldehído 186 y siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto nitro 16 (esquema 3, etapas 2-3, ejemplo 20), se obtuvo el compuesto del epígrafe 188 [a través del intermedio alcohol 187], con un 25% de rendimiento. EMBR (M+1) 336,0 (100%).

10 Etapas 3-4: *N*-(3-Fluoro-4-(6-(1-hidroxi-2-metilpropil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (190)

15 Partiendo del compuesto nitro 188 y siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 18a (esquema 3, etapas 4-5, ejemplo 20), se obtuvo el compuesto del epígrafe 190 [a través del intermedio amino alcohol 189], con un 24% de rendimiento. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,42 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,90 (dd, $J = 2,0$ y 12,0 Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 2,0$ y 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 6,15 (d, 4,8 Hz, 1H), 4,82 (td, $J = 0,8$ y 5,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

20 EJEMPLOS 142-148

N-(3-Fluoro-4-(6-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (26f)

25 Clorhidrato de *N*-(4-(2-(azetidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]pyridine-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (26g)

1-(4-(6-(*N*-Etil-*N*-metilcarbamoil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (26h)

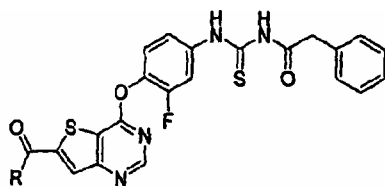
30 *N,N*-Dietil-4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida (26i)

(*R*)-*N*-(3-Fluoro-4-(6-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (26j)

35 (*S*)-*N*-(4-(6-(3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (26k)

1-(4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbonil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (26l)

40 Los compuestos 26f-l (ejemplos 142-148) se obtuvieron siguiendo los procedimientos descritos antes para el compuesto 26a (ejemplo 22, esquema 4). La caracterización de 26f-l se proporciona en la tabla 17.



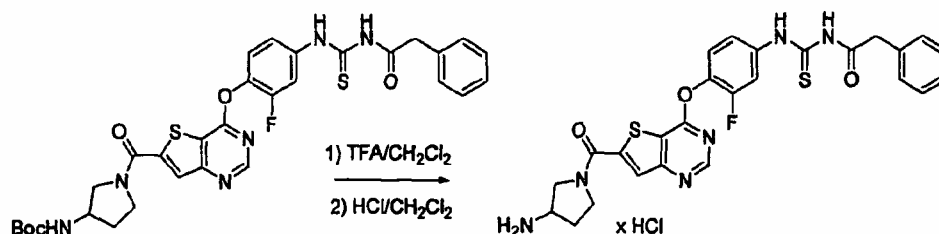
45 26f-l: Ejemplos 142-148

Tabla 17

Caracterización de los compuestos 26f-l (ejemplos 142-148)				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
26f	142		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(6-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,42 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,92 (dd, $J = 2,0$ y 11,6 Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 2,0$ y 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,30-7,32 (m, 1H), 3,85 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,55 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,96 (quin, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,89 (quin, $J = 6,4$ Hz, 2H),

26g	143		Clorhidrato de <i>N</i> -(4-(2-(azetidin-1-carbonil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,48 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,03 (d ancho, $J = 12,8$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,35 (quin, $J = 7,2$ Hz, 2H).
26h	144		1-(4-(6-(<i>N</i> -Etil- <i>N</i> -metilcarbamoil)tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil) tiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,44 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,03 (s, 1/2H), 7,93 (dd, 1H, $J = 11,9/2,3$ Hz), 7,89 (s, 1/2H), 7,54 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,48 (dd, 1H, $J = 8,8/2,2$ Hz), 7,38-7,32 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,23 (s, 3/2H), 3,04 (s, 3/2H), 1,19 (m, 3H).
26i	145		<i>N,N</i> -Dietil-4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-6-carboxamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,44 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 8,77 (s, 1/3H), 8,77 (s, 2/3H), 7,93 (dd, 1H, $J = 2,2/11,9$ Hz), 7,89 (s, 1/3H), 7,89 (s, 2/3H), 7,54 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,48 (dd, 1H, $J = 1,8/8,3$ Hz), 7,34-7,33 (m, 4H), 7,29-7,26 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,53-3,48 (m, 4H), 1,21 (m, 6H).
26j	146		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-Fluoro-4-(6-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,41 (s, 1H); 11,80 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,92 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H); 7,54 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,49-7,45 (m, 1H); 7,34-7,26 (m, 5H); 4,84 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H); 4,23-4,19 (m, 1H); 3,91-3,78 (m, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,62-3,51 (m, 2H); 2,07-1,87 (m, 4H).
26k	147		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(6-(3-(<i>tert</i> -Butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12,5 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, $J = 0,4$ Hz), 8,03-7,91 (m, 2H), 7,52-7,21 (m, 6H), 4,60-4,52 (m, 1H), 4,07-3,67 (m, 4H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,28-1,26 (m, 2H), 0,93-0,89 (m, 9H), 0,14-0,09 (m, 6H).
26l	148		1-(4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-6-carbonil)pirrolidin-3-ilcarbamoato de <i>tert</i> -butilo	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,77 (s, 1H), 8,09 (s, 0,5H), 8,05 (s, 0,5H), 7,96-7,93 (m, 0,5H), 7,93-7,90 (m, 0,5H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,38-7,31 (nm, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 4,15-1,20 (m, 7H).

Esquema 38



5

26l: Ejemplo 148 191: Ejemplo 149

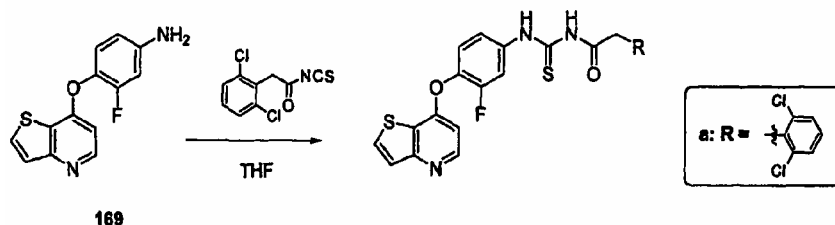
EJEMPLO 149

- 10 Clorhidrato de *N*-(4-(6-(3-Aminopirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (191)

Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 159 (esquema 30, ejemplo 121) pero

sustituyendo el compuesto de amino protegido con Boc 158 por el compuesto de amino protegido con Boc 261, se obtuvo el compuesto del epígrafe 191 con un 40% de rendimiento. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,77 (s, 1H), 8,12 (s, 0,5H), 8,06 (s, 0,5H), 7,92 (dd, $J = 2,4$ y 12,0 Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 2,4$ y 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 1H), 4,2-3,80 (m, 1H), 3,08 (s, 2H), 3,80-3,50 (m, 4H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 1H). EMBR ($M+1$) 550,6 (100%).

Esquema 39



192a: Ejemplo 150

EJEMPLO 150

2-(2,6-Diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)acetamida (192a)

Partiendo de la amina 169 (esquema 33), siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 170a (ejemplo 133) pero reemplazando isotiocianato de 2-fenilacetilo por isotiocianato de 2-(2,6-diclorofenil)acetilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe 192a con un 7 % de rendimiento. La caracterización de 192a se proporciona en la tabla 18.

EJEMPLO 151

N-(3-Fluoro-4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-(tiofen-2-il)acetamida (192b)

Partiendo de la amina 169 (esquema 33), siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 170a (ejemplo 133) pero reemplazando isotiocianato de 2-fenilacetilo por isotiocianato de 2-(tiofen-2-il)acetilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe 192b con un 9 % de rendimiento. La caracterización de 192b se proporciona en la tabla 18.

EJEMPLO 152

2-(2,6-Difluorofenil)-N-(3-fluoro-4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)acetamida (192c)

Partiendo de la amina 169 (esquema 33), siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 170a (ejemplo 133) pero reemplazando isotiocianato de 2-fenilacetilo por isotiocianato de 2-(2,6-difluorofenil)acetilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe 192c con un 23 % de rendimiento. La caracterización de 192c se proporciona en la tabla 18.

EJEMPLO 153

N-(3-Fluoro-4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-1-fenilciclopropanocarboxamida (192d)

Partiendo de la amina 169 (esquema 33), siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 170a (ejemplo 133) pero reemplazando isotiocianato de 2-fenilacetilo por isotiocianato de 1-fenilciclopropanocarbonilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe 192d con un 41 % de rendimiento. La caracterización de 192d se proporciona en la tabla 18.

EJEMPLO 154

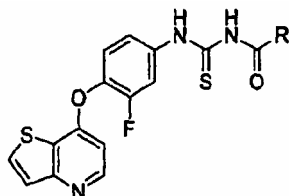
N-(3-Fluoro-4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilpropanamida (192e)

Partiendo de la amina 169 (esquema 33), siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 170a (ejemplo 133) pero reemplazando isotiocianato de 2-fenilacetilo por isotiocianato de 3-metil-2-fenilbutanoilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe 192e con un 49 % de rendimiento. La caracterización de 192e se proporciona en la tabla 18.

EJEMPLO 155

N-(3-Fluoro-4-(tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-3-fenilpropanamida (192f)

- 5 Partiendo de la amina 169 (esquema 33), siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 170a (ejemplo 133) pero reemplazando isotiocianato de 2-fenilacetilo por isotiocianato de 3-fenilpropanoilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe 192f con un 59 % de rendimiento. La caracterización de 192f se proporciona en la tabla 18.

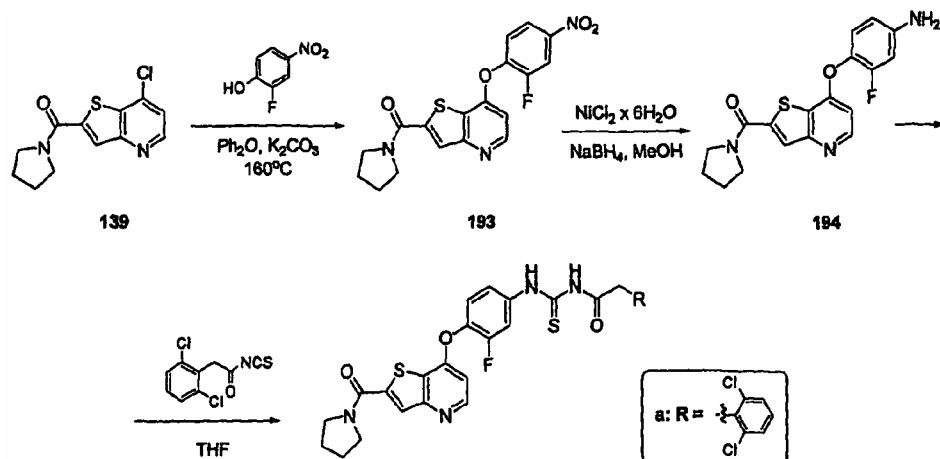


10

191a-f: Ejemplos 150-155

Tabla 18

Caracterización de los compuestos 192a-f (ejemplos 150-155)				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
192a	150		2-(2,6-Diclorofenil)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-(tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,27 (s, 1H), 12,01 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,35-8,00 (m, J = 12,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,58-7,47 (m, 4H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H).
192b	151		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenilcarbamo-tioil)-2-(tiofen-2-il)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,37 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 1,6 y 5,2 Hz, H), 7,20-6,97 (m, 2H), 6,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H).
192c	152		2-(2,6-Difluorofenil)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-(tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,28 (s, H), 11,93 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,6 Hz, H), 8,17 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 1H), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H).
192d	153		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenilcarbamo-tioil)-1-fenilciclopropano carboxamida	RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 12,31 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,52 (1H, d, J =5,28 Hz), 8,17 (1H, d, J =5,28 Hz), 7,96 (1H, d, J =11,93 Hz), 7,60 (1H, d, J =5,28 Hz), 7,52-7,31 (7H, m), 6,64 (1H, d, J =5,09 Hz), 1,62 (2H, d ancho, J =1,96 Hz), 1,33 (2H, d ancho, J =2,35 Hz). EM (m/z) 464,2 (M+H).
192e	154		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenilcarbamo-tioil)-2-fenilpropanamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,50 (1H, s), 11,77 (1H, s), 8,52 (1H, d, J =5,28 Hz), 8,16 (1H, d, J =5,48 Hz), 8,00 (1H, d, J =11,74), 7,60 (1H, d, J =5,48 Hz), 7,55-7,48 (2H, m), 7,41-7,33 (5H, m), 6,63 (d, J =5,48 Hz), 4,10 (1H, q, J =6,85 Hz), 1,44 (3H, d, J =6,85 Hz). EM (m/z) 452,1 (M+H)
192f	155		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenilcarbamo-tioil)-3-fenilpropanamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,58 (2, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,53 (1H, d, J =5,48 Hz), 8,17 (1H, d, J =5,28 Hz), 8,03 (1H, d, J =11,35 Hz), 7,60 (1H, d, J =5,48 Hz), 7,53-7,52 (2H, ancho), 7,31-7,21 (5H, m), 6,66 (1H, d, J =5,28 Hz), 2,92-2,87 (2H, m), 2,83-2,79 (2H, m). EM (m/z) 452,1 (M+H)



195a: Ejemplo 156

5 EJEMPLO 156

2-(2,6-Diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil) acetamida (195a)

Etapas 1: (7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (193)

Partiendo de (7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (139, esquema 26) y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 6 (esquema 1, ejemplo 1), se obtuvo el compuesto del epígrafe 193 en (93% de rendimiento). EMBR (M+1) 387,4 (100%).

Etapas 2: (7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (194)

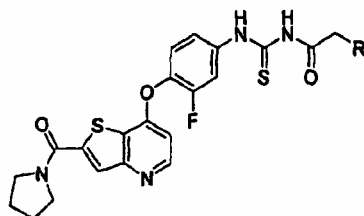
Partiendo del compuesto nitro 193 y siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis de amina 7, (esquema 1, ejemplo 1) se obtuvo el compuesto del epígrafe 194 con un 92% de rendimiento. EMBR (M+1) 357,4 (100%).

Etapas 3: 2-(2,6-Diclorofenil)-N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil) acetamida (195a)

Partiendo de la amina 194 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis de los compuestos 50 (esquema 10), 170a (esquema 33) o 192a-f (esquema 39), se obtuvo el compuesto del epígrafe 195a con un 70% de rendimiento. La caracterización de 195a se proporciona en la tabla 19.

EJEMPLOS 157-181 (COMPUESTOS 195B-Q)

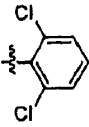
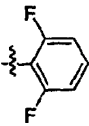
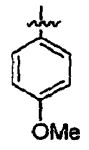
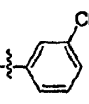
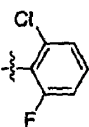
Los compuestos 195b-q (ejemplos 157-181) se obtuvieron partiendo de la amina 194, siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 195a y reemplazando isotiocianato de 2-(2,6-difluorofenil)acetilo por un homólogo sustituido de forma apropiada. La caracterización de 195b-q se proporciona en la tabla 19.

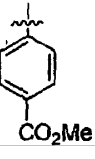
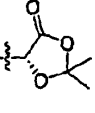


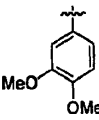
195a-q: Ejemplos 156-181

Tabla 19

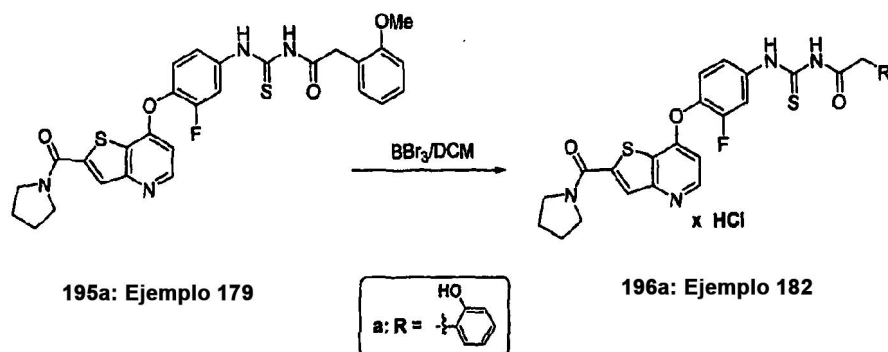
Caracterización de los compuestos 195a-q (ejemplos 156-181)				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización

195a	156		Clorhidrato de 2-(2,6-diclorofenil)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,29 (s, 1H), 12,02 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,62 (m, 4H), 7,36 (dd, J = 7,2 y 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,97 (quint, J = 6,4 Hz, 2H), 1,88 (quint, J = 6,4 Hz, 2H).
195b	157		Clorhidrato de 2-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]pyndin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,29 (s, 1H), 11,94 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,97 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H).
195c	158		Clorhidrato de 2-ciclohexil- <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,67 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,12-8,06 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 6,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,86 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,37 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,97 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,71-1,58 (m, 6H), 1,30-1,08 (m, 3H), 1,07-0,92 (m, 2H).
195d	159		Clorhidrato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-(4-metoxifenil)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,50 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 2H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,97 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H).
195e	160		Clorhidrato de 2-(3-clorofenil)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,42 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,44-7,26 (m, 4H), 6,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,97 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H).
195f	161		Clorhidrato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-(tiofen-2-il)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,39 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08-8,00 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,98 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H).
195g	162		Clorhidrato de 2-(2-cloro-6-fluorofenil)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,30 (s, 1H), 11,99 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08-8,01 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,95 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H).

195h	163		(2-Adamantan-1-yl-acetyl)-3-{3-fluoro-4-[2-(pyrrolidin-1-carbonyl)-thieno[3,2-b]pyridin-7-iloxy]-phenyl}-thiourea	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,75 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 6,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,02-1,92 (m, 5H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,70-1,57 (m, 12H).
195i	164		Clorhidrato de 2-ciclopentil-N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,66 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,10-8,03 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 6,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,86 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,20 (quin, J = 7,6 Hz, 1H), 1,97 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,68-1,47 (m, 4H), 1,26-1,12 (m, 2H).
195j	165		Clorhidrato de N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,49 (s, 1H), 11,76 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07-8,41 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 2H), 6,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 2H), 3,86 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,74 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,97 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2).
195k	166		Clorhidrato de 4-(2-(3-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)tioureido)-2-oxoetil)benzoato de metilo	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,41 (s, 1H), 11,86 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,86 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,97 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H).
195l	167		Clorhidrato de (R)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)-N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)etanetioamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,32 (s, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 6,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 3,86 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,16 (dd, J = 4,4 y 16,8 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 5,0 y 16,8 Hz, 1H), 1,97 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H).
195 m	168		Clorhidrato de N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(2-fluorofenil)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,42 (s, 1H), 11,88 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,43-7,30 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,97 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H).
195n	169		Clorhidrato de N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,63 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,11-8,02 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 6,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,54 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,43 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,20-1,95 (m, 1H), 1,97 (quin, J = 6,8 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,8 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,25 (qd, J = 4,0 y 12,0 Hz, 2H).

195o	179		Clorhidrato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-(2-metoxifenil)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,55 (s, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,26(td, J = 1,6 y 8,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 1,6 y 7,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, H), 6,90 (ts, J = 1,2 y 7,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,86 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,97 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H).
195p	180		Clorhidrato de 2-(2,5-dimetoxifenil)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil) acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,53 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 6,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,10-8,04 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 6,93-6,78 (m, 4H), 3,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,97 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H).
195q	181		Clorhidrato de 2-(3,4-dimetoxifenil)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil) acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,51 (s, 1H), 11,76 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 6,98-6,82 (m, 4H), 3,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,78-3,70 (m, 8H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,97 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H).

Esquema 41



5

EJEMPLO 182

Clorhidrato de *N*-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-(2-hidroxifenil)acetamida (196a)

10

Partiendo del compuesto 195o y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 155k (esquema 29, ejemplo 119), se obtuvo el compuesto del epígrafe 196a con un 62% de rendimiento. La caracterización de 196a se proporciona en la tabla 20.

15 EJEMPLO 183

Clorhidrato de 2-(2,5-dihidroxifenil)-*N*-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)acetamida (196b)

20 [0451] Partiendo del compuesto 195p y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis de 196a, se obtuvo el compuesto del epígrafe 196b con un 83% de rendimiento. La caracterización de 196b se proporciona en la tabla 20.

EJEMPLO 184

25

2-(3,4-Dihidroxifenil)-*N*-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil) acetamida (196c)

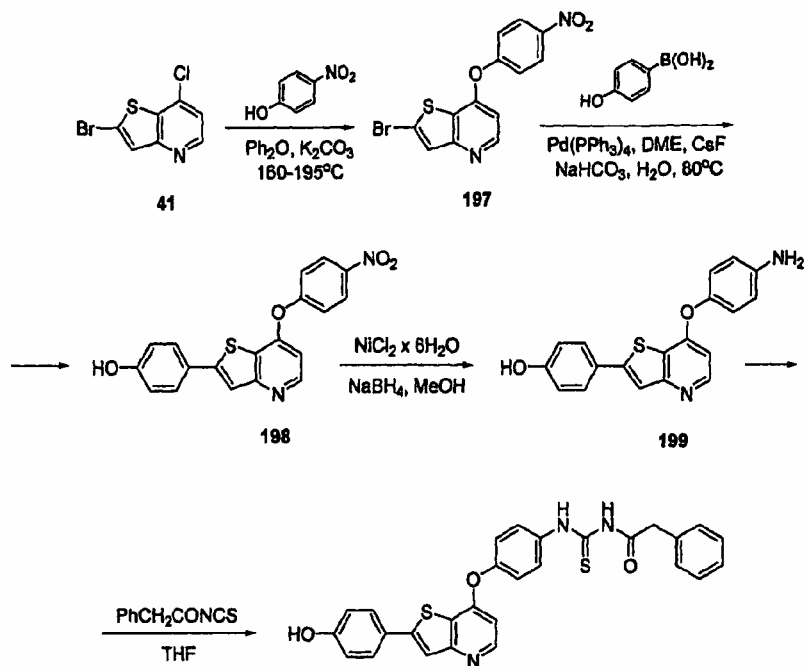
Partiendo del compuesto 195q y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis de 196a, se obtuvo el compuesto del epígrafe 196c con un 25% de rendimiento. La caracterización de 196c se proporciona en la tabla 20.

Tabla 20

Caracterización de los compuestos 196a-c (ejemplos 182-184)				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
196a	182		Clorhidrato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-(2-hidroxifenil)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,60 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 9,63 (s ancho, 1H), 8,63 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,09-8,00 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,83-6,77 (m, 2H), 6,74 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,85 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,54 (t, $J = 6,4$ Hz, 12H), 1,97 (quin, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,89 (quin, $J = 6,4$ Hz, 2H).
196b	183		2-(2,5-Dihidroxifenil)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,59 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 8,04$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 2,08$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 2,08$ y 8,04 Hz, 1H), 3,86 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,54 (t, $J = 6,54$ Hz, 2H), 1,97 (quin, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,89 (quin, $J = 6,4$ Hz, 2H).
196c	184		2-(3,4-Dihidroxifenil)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)acetamida	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,53 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 2,4$ y 12,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,40 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,82-6,71 (m, 3H), 6,65 (dd, $J = 2,4$ y 8,4 Hz, 1H), 3,92 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,09 (quin, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,02 (quin, $J = 6,4$ Hz, 2H).

5

Esquema 42



10 200: Ejemplo 185

EJEMPLO 185

N-(4-(2-(4-Hidroxifenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (200)

Etapas 1: 2-Bromo-7-(4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridina (197)

Partiendo del compuesto 41 (esquema 8) y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 42 (esquema 8) pero reemplazando 2-fluoro-4-nitrofenol por 4-nitrofenol, se obtuvo el compuesto del epígrafe 197 con un 48% de rendimiento. EMBR (M+1) 350,9 (100%). 352,9 (100%).

Etapas 2: 4-(7-(4-Nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)fenol (198)

Partiendo del compuesto 197 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 153 (esquema 28), se obtuvo el compuesto del epígrafe 198 con un 81% de rendimiento. EMBR (M+1) 365,0 (100%).

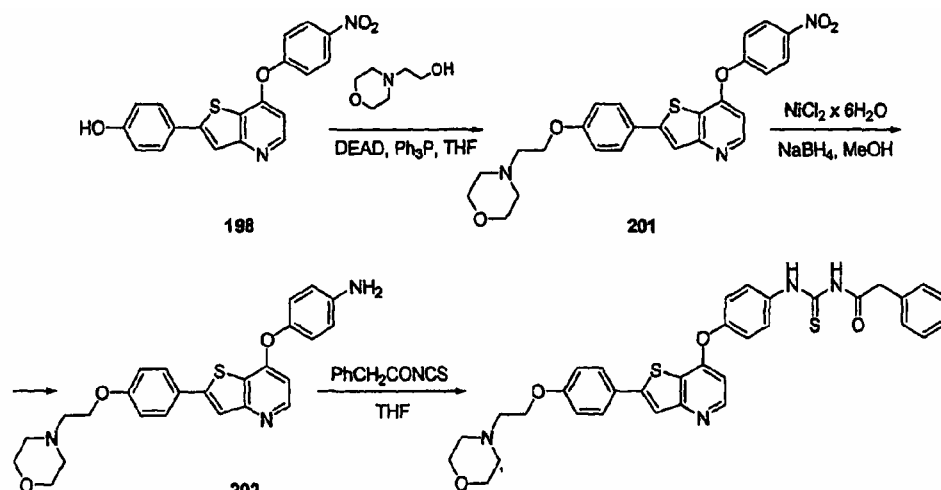
Etapas 3: 4-(7-(4-Aminofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)fenol (199)

Partiendo del compuesto 198 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 154 (esquema 28), se obtuvo el compuesto del epígrafe 199 con un 83% de rendimiento. EMBR (M+1) 335,0 (100%).

Etapas 4: *N*-(4-(2-(4-Hidroxifenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilo)fenil)carbamotioil)-2-fenilacetamida (200)

Partiendo del compuesto 199 y siguiendo el procedimiento descrito antes para el compuesto 155a (esquema 28, ejemplo 109), se obtuvo el compuesto del epígrafe 200 con un 3% de rendimiento. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,38 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, $J=5,3$ Hz), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, 2H, $J=9,0$ Hz), 7,69 (dd, 2H, $J=6,7/1,8$ Hz), 7,34-7,27 (m, 7H), 6,86 (dd, 2H, $J=6,7/1,8$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J=5,5$ Hz), 3,82 (s, 2H). EMBR (M+1) 512,1 (100%).

Esquema 43



203: Ejemplo 186

EJEMPLO 186

N-(4-(2-(4-(2-Morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilo)fenil)carbamotioil)-2-fenilacetamida (203)

Etapas 1: 4-(2-(4-(7-(4-Nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)fenoxi)etil)morfolina (201)

Partiendo del compuesto 198 (esquema 42) y siguiendo el procedimiento descrito antes para el compuesto 161 (esquema 31), se obtuvo el compuesto del epígrafe 201 con un 69% de rendimiento. EMBR (M+1) 478,1 (100%).

Etapas 2: 4-(2-(4-(2-Morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilo)benzenamina (202)

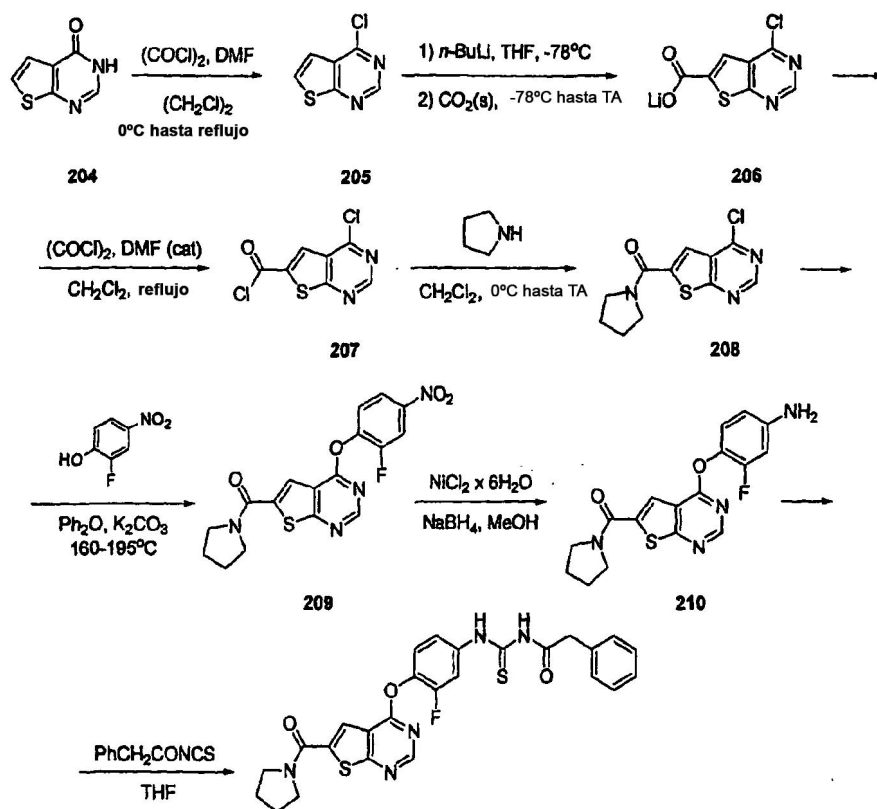
Partiendo del compuesto 201 y siguiendo el procedimiento descrito antes para el compuesto 162 (esquema 31), se obtuvo el compuesto del epígrafe 202 con un 69% de rendimiento. EMBR (M+1) 448,2 (100%).

Etapas 3: *N*-(4-(2-(4-(2-Morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilo)fenil)carbamotioil)-2-fenilacetamida (203)

Partiendo del compuesto 202 y siguiendo el procedimiento descrito antes para el compuesto 163a (esquema 31), se obtuvo el compuesto del epígrafe 203 con un 30% de rendimiento. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,38

(s, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=5,5 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,79 (s, 2H, J=9,0), 7,36 (d, 2H, J=9,0 Hz), 7,43-7,27 (m, 7H), 7,05 (d, 2H, J=9,0 Hz), 6,63 (d, 1H, J=5,3 Hz), 4,15 (t, 2H, J=5,6 Hz), 3,82 (s, 2H), 3,58 (t, 4H, J=4,6 Hz), 2,71 (t, 2H, J=5,7 Hz), 2,51-2,46 (m, 4H). EMBR (M+1) 625,2 (100%).

5 Esquema 44 (esquema comparativo)



211: Ejemplo 187

10

EJEMPLO 187 (EJEMPLO COMPARATIVO)

N-(3-fluoro-4-(6-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (211)

15 Etapa 1: 4-Clorotieno[2,3-*d*]pirimidina (205)

Partiendo de tieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3H)-ona (204) [J. Med. Chem., 1999, 42, 26, 5437-5447, Bull. Soc. Chim. Fr., 1975, 587-591] y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 20 (esquema 4, ejemplo 22), se obtuvo el compuesto del epígrafe 205 con un 93% de rendimiento. EMBR (M+1) 169,1 (100%), 171,1 (32%).

20

Etapas 2-4: (4-Clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)(pirrolidin-1-il)metanona (208)

Partiendo del compuesto 205 y siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis de amida 5 (esquema 1, etapas 2-4, ejemplo 1), se obtuvo el compuesto del epígrafe 208 [a través de los intermedios 206 y 207], con un 76% de rendimiento como aceite marrón oscuro (material bruto, se usó para la etapa siguiente sin purificación posterior). EMBR (M+1) 268,2 (100%).

25

Etapa 5: (4-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)(pirrolidin-1-il)metanona (209)

Partiendo del compuesto 208 y siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto nitro 6 (esquema 1, etapa 5, ejemplo 1), se obtuvo el compuesto del epígrafe 209 con un 24% de rendimiento. EMBR (M+1) 389,1 (100%).

30

Etapa 6: (4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)(pirrolidin-1-il)metanona (210)

35

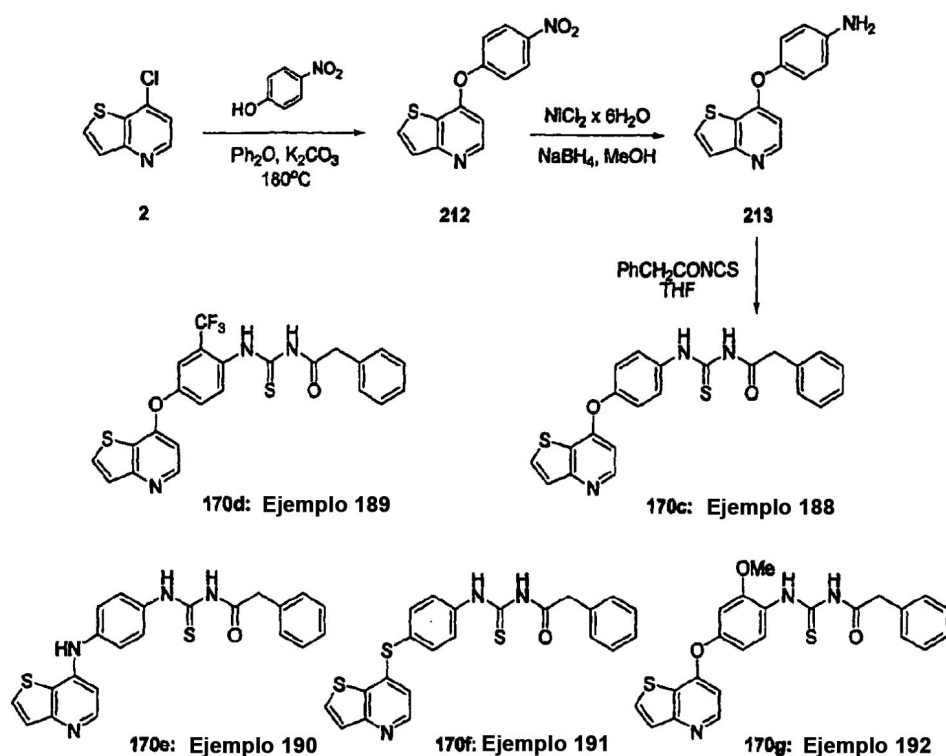
Partiendo del compuesto 209 y siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis de amina 7 (esquema 1, etapa 6, ejemplo 1), se obtuvo el compuesto del epígrafe bruto 210. Este se purificó por cromatografía

ultrarrápida, eluyentes DCM seguido por DCM-MeOH-Et₃N (97,75: 2:0,25), proporcionando el compuesto del epígrafe 210 con un 54% de rendimiento como un sólido amarillo. EMBR (M+1) 359,1 (100%).

Etapa 7: *N*-(3-Fluoro-4-(6-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (211)

Partiendo del compuesto 210 y siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 8a (esquema 1, etapa 7, ejemplo 1), se obtuvo el compuesto del epígrafe 211. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyentes DCM y DCM-MeOH-Et₃N (97,75: 2:0,25) seguido por trituración con una mezcla de MeOH-EtOAc, proporcionando el compuesto del epígrafe 211 con un 17% de rendimiento como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,43 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J=11,7/2,3 Hz), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 5H), 3,90 (t, 2H, J=6,7 Hz), 3,83 (s, 2H), 3,55 (t, 2H, J=6,7 Hz), 1,99-1,85 (m, 4H). EMBR (M+1) 536,2 (100%).

Esquema 45



EJEMPLO 188

2-Fenil-*N*-(4-(tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)acetamida (170c)

Etapa 1: 7-(4-Nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridina (212)

Partiendo del cloruro 2, siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 6 (esquema 1, ejemplo 1) pero sustituyendo 2-fluoro-4-nitrofenol por 4-nitrofenol, se obtuvo el compuesto del epígrafe 212 con un 89% de rendimiento. EM (m/z) 273,0 (M+H).

Etapa 2: 4-(Tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)bencenamina (213)

Partiendo del compuesto nitro 212, siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis de amina 49 (esquema 10, ejemplo 55), se obtuvo el compuesto del epígrafe 213 con un 90% de rendimiento. EM (m/z) 243,1 (M+H).

Etapa 3: 2-Fenil-*N*-(4-(tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)acetamida (170c)

Partiendo de la amina 213, siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 50 (esquema 10, ejemplo 55), se obtuvo el compuesto del epígrafe 170c con un 34% de rendimiento. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,35 (1H, s), 11,69 (1H, s), 8,47 (1H, d, J=5,28 Hz), 8,10 (1H, d, J=5,28 Hz), 7,70 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,54 (1H, d, J=5,28 Hz), 7,30-7,22 (7H, m), 6,61 (1H, d, J=5,28 Hz), 3,78 (2H, s). EM (m/z) 420,0 (M+H).

EJEMPLO 189

2-Fenil-*N*-(4-(tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-2-(trifluorometil)fenilcarbamoil)acetamida (170d)

El compuesto del epígrafe 170d se obtuvo de acuerdo con el esquema 45 mediante una síntesis de tres etapas partiendo del cloruro 2 y reemplazando el 4-nitrofenol [en la primera etapa] por 4-nitro-3-(trifluorometil)fenol. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,29 (s, 1H), 11,99 (s, 1H), 8,56 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,26 (m, 2H), 6,75 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 3,85 (s, 1H). EM (m/z): 488,3 (M+H).

EJEMPLO 190

2-Fenil-*N*-(4-(tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilamino)fenilcarbamoil)acetamida (170e)

El compuesto del epígrafe 170e se obtuvo de acuerdo con el esquema 45 mediante una síntesis de tres etapas partiendo del cloruro 2 y reemplazando el 4-nitrofenol [en la primera etapa] por 4-nitrobenzenamina. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12,39 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,35 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,32 (d, $J=8,4$ Hz, 3H), 6,94 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 3,87 (s, 1H). EM (m/z): 419,2 (M+H).

EJEMPLO 191

2-Fenil-*N*-(4-(tieno[3,2-*b*]piridin-7-iltio)fenilcarbamoil)acetamida (170f)

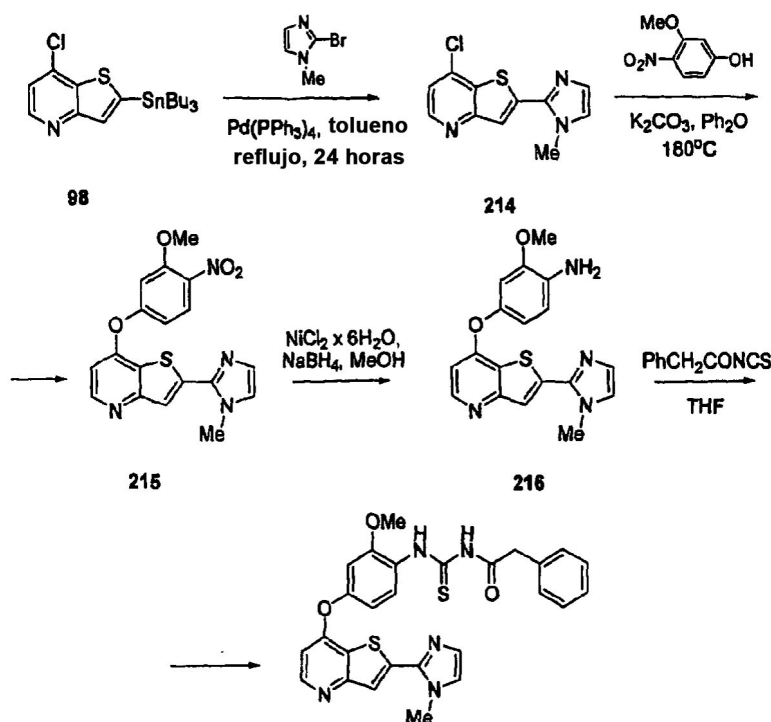
El compuesto del epígrafe 170f se obtuvo de acuerdo con el esquema 45 mediante una síntesis de tres etapas partiendo del cloruro 2 y reemplazando el 4-nitrofenol [en la primera etapa] por 4-nitrobenzenotiol. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,65 (1H, s), 11,91 (1H, s), 8,62 (1H, d, $J=4,70$ Hz), 8,28 (1H, d, $J=5,28$ Hz), 8,01-7,90 (2H, m), 7,79-7,68 (5H, m), 7,23 (1H, m), 3,95 (2H, m). EM (m/z) 436,0 (M+H)

EJEMPLO 192

N-(2-Metoxi-4-(tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (170g)

El compuesto del epígrafe 170g se obtuvo de acuerdo con el esquema 45 mediante una síntesis de tres etapas partiendo del cloruro 2 y reemplazando el 4-nitrofenol [en la primera etapa] por 3-metoxi-4-nitrofenol [Hodgson, C., *J. Chem. Soc.*, 1929, 2778]. RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 12,70 (1H, s), 11,71 (1H, s), 8,63 (1H, d, $J=8,80$ Hz), 8,51 (1H, d, $J=5,28$ Hz), 8,14 (1H, d, $J=5,48$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J=5,48, 0,78$ Hz), 7,36-7,25 (5H, m), 7,13 (1H, d, $J=2,54$ Hz), 6,89 (1H, dd, $J=8,80, 2,54$ Hz), 6,69 (1H, d, $J=5,48$ Hz), 3,82 (5H, s). EM (m/z) 449,55 (M+H).

Esquema 46



217: Ejemplo 193

5 EJEMPLO 193

N-(2-Metoxi-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (217)

Etapa 1: 7-Cloro-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridina (214)

10 Partiendo del compuesto de tributilestaño 98 (esquema 19) y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 10 (esquema 2, etapa 2, ejemplo 12) pero reemplazando 2-bromotiazol por 2-bromo-1-metil-1*H*-imidazol, se obtuvo el compuesto del epígrafe 214 con un 95% de rendimiento. EM (*m/z*) 250,1 (100%), 252,1 (37%), (*M*+*H*).

15 Etapa 2: 7-(3-Metoxi-4-nitrofenoxi)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridina (215)

20 Partiendo del compuesto 214, siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 11 (esquema 2, etapa 3, ejemplo 12) pero reemplazando 2-fluoro-4-nitrofenol por 3-metoxi-4-nitrofenol [Hodgson, C., *J. Chem. Soc.*, 1929, 2778], se obtuvo el compuesto del epígrafe 215 con un 9% de rendimiento. EM (*m/z*) 383,1 (*M*+*H*).

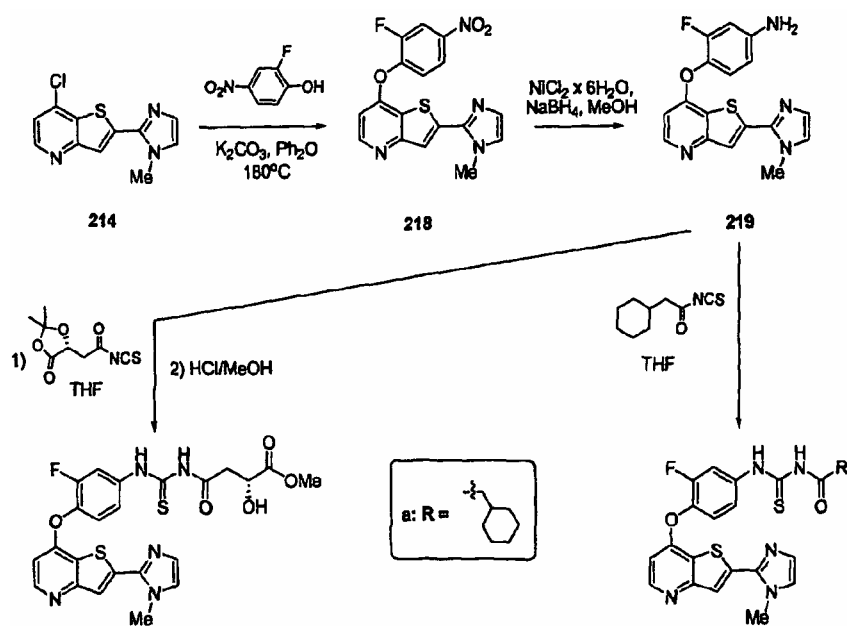
Etapa 3: 2-Metoxi-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)bencenamina (216)

25 Partiendo del compuesto 215 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 12 (esquema 2, etapa 4, ejemplo 12), se obtuvo el compuesto del epígrafe 216 con un 100% de rendimiento. EM (*m/z*) 353,1 (*M*+*H*).

Etapa 4: *N*-(2-Metoxi-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (217)

30 Partiendo del compuesto 216 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 13a (esquema 2, etapa 5, ejemplo 12), se obtuvo el compuesto del epígrafe 217 con un 48% de rendimiento. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,07 (1H, s), 11,59 (1H, s), 8,45 (1H, d, *J*=5,48 Hz), 7,91 (1H, d, *J*=8,80 Hz), 7,85 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,24-6,98 (8H, m), 6,66 (1H, d, *J*=5,67 Hz), 3,99 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,59 (2H, s). EM (*m/z*) 530,2 (*M*+*H*).

35 Esquema 47



220f: Ejemplo 199 220a: Ejemplo 194

5 EJEMPLO 194

2-Ciclohexil-N-(3-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)acetamida (220a)

Etapa 1: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridina (218)

10

Partiendo del compuesto 214 (esquema 46) y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 11 (esquema 2, etapa 3, ejemplo 12), se obtuvo el compuesto del epígrafe 218 con un 45% de rendimiento. EM (m/z) 371,1 (M+H).

15 Etapa 2: 3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)benzenamina (219)

Partiendo del compuesto 218 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 12 (esquema 2, etapa 4, ejemplo 12), se obtuvo el compuesto del epígrafe 219 con un 86% de rendimiento. EM (m/z) 341,1 (M+H).

20

Etapa 3: 2-Ciclohexil-N-(3-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil) acetamida (220a)

25 A una suspensión de 219 (50 mg, 0,145 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió isotiocianato de 2-ciclohexilacetilo (40 mg, 0,22 mmol) [P. A. S. Smith and R. O. Kan. J. Org. Chem., 1964, 2261] y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se transfirió a una columna de cromatografía ultrarrápida y eluyó con una mezcla de EtOAc-MeOH (19:1), proporcionando el compuesto del epígrafe 220a (27,5 mg, 31% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. La caracterización de 220a se proporciona en la tabla 21.

30 EJEMPLO 195

2-Ciclopentil-N-(3-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)acetamida (220b)

35 El compuesto del epígrafe 220b se obtuvo de forma similar al compuesto 220a a partir de la amina 219 e isotiocianato de 2-ciclopentilacetilo [P. A. S. Smith and R. O. Kan. J. Org. Chem., 1964, 22611 con un 47% de rendimiento. La caracterización de 220b se proporciona en la tabla 21.

EJEMPLO 196

40 N-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida (220c)

El compuesto del epígrafe 220c se obtuvo de forma similar al compuesto 220a a partir de la amina 219 e isotiocianato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetilo [preparado de acuerdo con la referencia P. A. S. Smith and R. O. Kan.

J. Org. Chem., 1964, 2261] con un 18% de rendimiento. La caracterización de 220c se proporciona en la tabla 21.

EJEMPLO 197

- 5 *N*-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)acetamida (220d)

El compuesto del epígrafe 220d se obtuvo de forma similar al compuesto 220a a partir de la amina 219 e isotiocianato de 2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)acetilo [preparado de acuerdo con la referencia P. A. S. Smith and R. O. Kan. *J. Org. Chem.*, 1964, 2261] con un 15% de rendimiento. La caracterización de 220d se proporciona en la tabla 21.

EJEMPLO 198

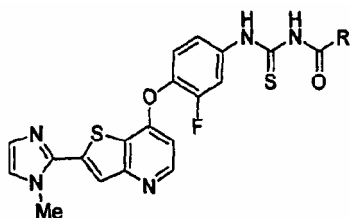
- 15 *N*-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)acetamida (220e)

El compuesto del epígrafe 220f se obtuvo de forma similar al compuesto 220a a partir de la amina 219 e isotiocianato de acetilo con un 28% de rendimiento. La caracterización de 220f se proporciona en la tabla 21.

EJEMPLO 199

4-(3-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)tioureido)-2-hidroxi-4-oxobutanoato de (*R*)-metilo (220f)

- 25 A una suspensión de 219 (60 mg, 0,186 mmol) en THF (1,9 ml) se añadió isotiocianato de (*R*)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)acetilo (60 mg, 0,28 mmol) [P. A. S. Smith and R. O. Kan. *J. Org. Chem.*, 1964, 2261]. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se concentró, se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyente EtOAc-MeOH (19:1), produciendo un material sólido (29,5 mg) que se disolvió en MeOH, se trató con HCl (1*N* en Et₂O, 0,1 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La solución se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Aquasil C18, gradiente: 30% de MeOH hasta 95% de MeOH en agua, 45 min), proporcionando el compuesto del epígrafe 220f (15 mg, 13% de rendimiento) como un sólido blanco. La caracterización de 220f se proporciona en la tabla 21.



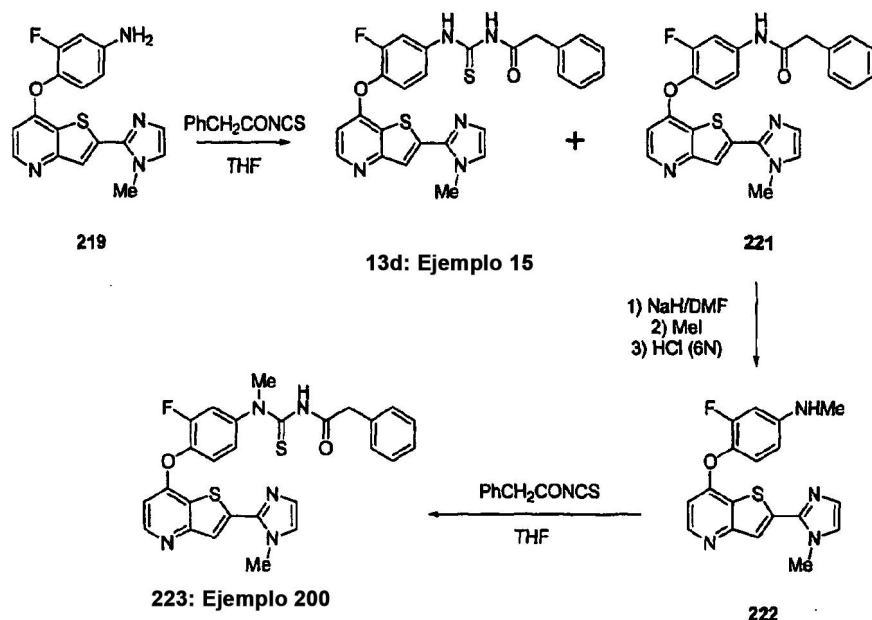
220a-f: Ejemplos 194-199

Tabla 21

Caracterización de los compuestos 220a-f (ejemplos 194-199)				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
220a	194		2-Ciclohexil- <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil) acetamida	RMN de ¹ H: (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12,68 (s, 1H), 11,57 (s, 1H), 8,72 (d, 5,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 6,90 (d, J=5,5Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,37 (d, J=6,8Hz, H), 1,79-1,60 (m, 6H), 1,28-1,12 (m, 3H), 1,02-0,94 (m, 2H). EM (m/z): 524,3 (M+1).
220b	195		2-Ciclopentil- <i>N</i> -(3-fluoro-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil) acetamida	RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12,66 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 8,5 (m, 1H), 8,06 (d, J=12,5Hz, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 2,5 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 4H), 1,18 (m, 2H). EM (m/z): 510,2 (M+1)

220c	196		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,52 (d, $J=5,4\text{Hz}$, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,68 (d, $J=5,3\text{Hz}$, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,0 (m, 2H). EM (m/z): 525,3 (M+1).
220d	197		<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,53 (d, $J=5,3\text{Hz}$, 1H), 8,03 (d, $J=12,5\text{Hz}$, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,69 (d, $J=5,4\text{Hz}$, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,25 (m, 2H). EM (m/z): 526,2 (M+1).
220e	198	CH ₃	<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)acetamida	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,55 (ancho, 1H), 11,52 (ancho, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,18 (s, 2H). EM (m/z): 442,1 (M+1).
220f	199		4-(3-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)tioureido)-2-hidroxi-4-oxobutanoato de (R)-metilo	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,55 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,43 (d, $J=1\text{Hz}$, 1H), 7,06 (d, $J=1\text{Hz}$, 1H), 6,70 (dd, $J=5,5\text{Hz}$, $J=1\text{Hz}$, 1H), 4,48 (dd, $J=5,2\text{Hz}$, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,92 (dd, $J=5,2\text{Hz}$, $J=15,5\text{Hz}$, 1H), 2,86 (dd, $J=7,4\text{Hz}$, $J=15,5\text{Hz}$, 1H). EM (m/z): 530,2 (M+1)

Esquema 48



5

EJEMPLO 200

N-((3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)(metil)carbamoil)-2-fenilacetamida (223)

- 10 Etapa 1: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (13d) y *N*-(3-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-2-fenilacetamida (221)

A una suspensión de 219 (400 mg, 1,18 mmol) en THF (12 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (312 mg, 1,76 mmol) [P. A. S. Smith and R. O. Kan. *J. Org. Chem.*, 1964, 2261], la mezcla de reacción se agitó durante 3

horas, se transfirió a una columna de cromatografía ultrarrápida y eluyó con una mezcla de EtOAc/MeOH (98:2), proporcionando los compuestos del epígrafe 13d (ejemplo 15, 254 mg, 42% de rendimiento) y 221 (96 mg, 17% de rendimiento).

- 5 La caracterización de 13d (ejemplo 15) se proporciona en la tabla 2. El compuesto 221 se caracteriza por su espectro de masas: EM (m/z): 459,1 (M+1).

Etapas 2: 3-Fluoro-*N*-metil-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)bencenammina (222)

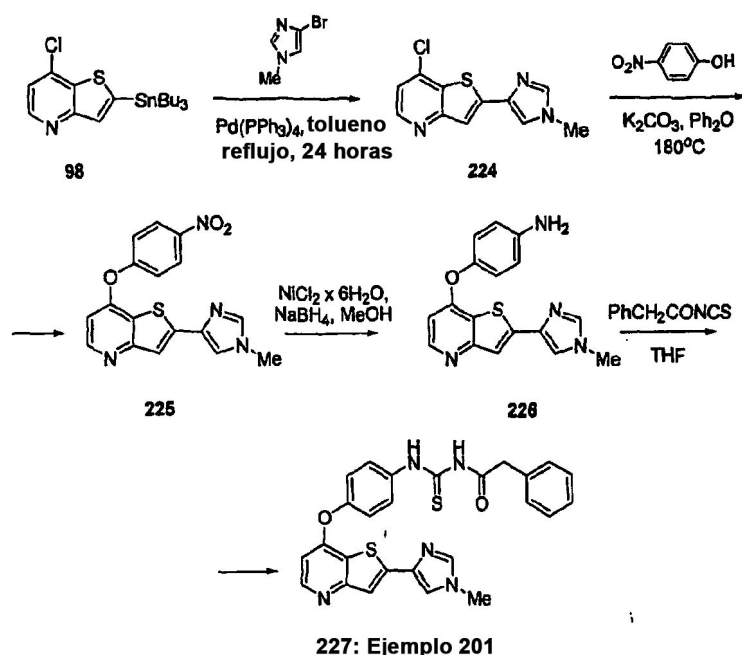
- 10 A una solución de 221 (274,8 mg, 0,6 mmol) en DMF (6 ml) se añadió NaH (60% en aceite mineral, 36 mg, 0,9 mmol) en una porción a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, seguido por la adición de Mel (0,037 ml, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante una noche, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con HCl 6N (3 ml) y se calentó a 100 °C durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se recogió, se basificó con NaOH 1N hasta pH 11 y se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente EtOAc/MeOH, 9:1) proporcionando el compuesto del epígrafe 222 (102 mg, 46% de rendimiento) como un jarabe. EM (m/z): 355,1 (M+1).

- 20 Etapa 3: *N*-((3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)(metil)carbamotioil)-2-fenilacetamida (223)

- 25 A una suspensión de 222 (102 mg, 2,88 mmol) en THF (3 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (51 mg, 0,288 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se transfirió a una columna de cromatografía y eluyó con una mezcla de EtOAc/MeOH (19:1) proporcionando el compuesto del epígrafe 223 (30 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H: (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,88 (s, 1H), 8,51 (d, J=5,3Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,41-7,18 (m, 6H), 7,04 (m, 4H), 6,5 (d, J=5,3Hz, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 3,43 (s, 3H). EM (m/z): 532,3 (M+1).

Esquema 49

30



EJEMPLO 201

- 35 *N*-(4-(2-(1-Metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (227)

Etapas 1: 7-Cloro-2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (224)

- 40 Partiendo del compuesto 98 (esquema 19), siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 10 (esquema 2, etapa 2, ejemplo 12) pero reemplazando 2-bromotiazol por 4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol, se obtuvo el compuesto del epígrafe 224 con un 29% de rendimiento. EM (m/z): 250,1 (100%), 252,1 (37%) (M+1).

Etapa 2: 2-(1-Metil-1*H*-imidazol-4-il)-7-(4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridina (225)

Una mezcla de 224 (950 mg, 3,81 mmol), 4-nitrofenol (795 mg, 5,72 mmol), K₂CO₃ (1,05 g, 7,62 mmol) y Ph₂O (5 ml) se agitó a 190 °C durante 2 h en un tubo sellado, se enfrió y se trató con una cantidad adicional de 4-nitrofenol (795 mg, 5,72 mmol). La mezcla se agitó durante otra hora a las mismas condiciones, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM. La solución de DCM se extrajo con HCl 2N; la fase acuosa se recogió, se basificó con solución concentrada de hidróxido amónico (pH ≈ 11) y se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando 225 (860 mg, 64% de rendimiento) como un sólido naranja. EM (m/z): 353,1 (M+1).

Etapa 3: 4-(2-(1-Metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)benzenamina (226)

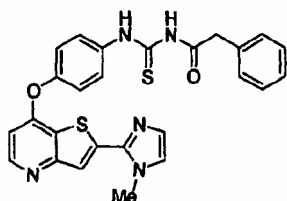
A una solución de 225 (860 mg, 2,44 mmol) y NiCl₂ × 6H₂O (1,16 mg, 4,88 mmol) en MeOH/THF (49/81 ml) se añadió cuidadosamente NaBH₄ (278 mg, 7,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en HCl al 10%. La suspensión se basificó con solución concentrada de NH₄OH (pH ≈ 11) y se extrajo con EtOAc.

El extracto se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida produciendo un material sólido. La fase acuosa (una suspensión) se filtró; el precipitado se recogió, se lavó con MeOH y se secó a presión reducida.

Tanto el precipitado como el sólido obtenidos de la fase orgánica se reunieron proporcionando el compuesto del epígrafe 226 (947,4 mg, bruto) como un sólido marrón que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. EM (m/z): 323,1 (M+1).

Etapa 4: *N*-(4-(2-(1-Metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (227)

A una suspensión de 226 (385 mg, 0,99 mmol) en THF (10 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (263 mg, 1,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se transfirió a una columna de cromatografía y eluyó con EtOAc/MeOH (9: 1) produciendo un material sólido que se recristalizó en MeCN proporcionando el compuesto del epígrafe 227 (74,3 mg, 15% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H: (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,39 (s, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,43 (d, J=5,3Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 7H), 6,69 (d, J=5,3Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,72 (s, 3H). EM (m/z): 500,1 (M+1).



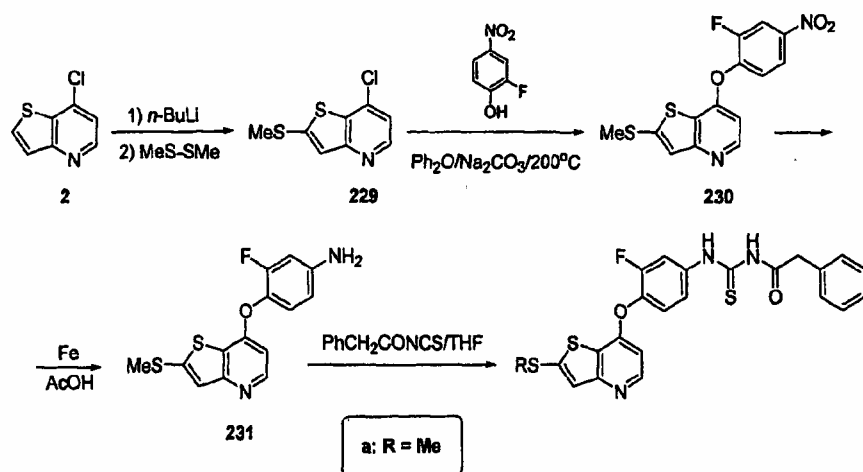
228: Ejemplo 202

EJEMPLO 202

N-(4-(2-(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (228)

El compuesto del epígrafe 228 se obtuvo partiendo del compuesto 214 (esquema 46) y siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 227 (esquema 49, ejemplo 201). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,42 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,87-7,78 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,42-7,20 (m, 7H), 6,90 (m, 1H), 4,05 (d, J=1Hz, 3H), 3,83 (s, 2H). EM (m/z): 500,3.

Esquema 50



232a: Ejemplo 203

5 EJEMPLO 203

1-(4-(2-(Metiltio)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (232a)

Etapa 1: 7-Cloro-2-(metiltio)tieno[3,2-b]piridina (229)

10 A una solución de 2 (200 mg, 1,18 mmol) en THF seco (11 ml) a -78 °C se añadió *n*-BuLi (0,57 ml, solución 2,5M en hexano, 1,41 mmol) y el precipitado marrón resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió lentamente disulfuro de metilo (0,16 ml, 1,77 mmol), la mezcla se agitó a -78 °C durante 3 horas y se repartió entre DCM y agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe 229 (0,240 g, 94% de rendimiento, bruto) como un sólido amarillo. EM (m/z): 216,1 (100%), 218,1 (39%) (M+1).

Etapa 2: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(metiltio)tieno[3,2-b]piridina (230)

20 A una suspensión de 229 (100 mg, 0,463 mmol) en difenil éter (4 ml), se añadió 2-fluoro-4-nitrofenol (109 mg, 0,695 mmol) y carbonato sódico (147 mg, 1,39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 200 °C durante una noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, se cargó en una columna de cromatografía ultrarrápida y eluyó con EtOAc/hexano (1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe 230 (0,135 mg, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (m/z): 337,0 (M+1).

Etapa 3: 4-(2-(Metiltio)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorobencenamina (231)

25 A una solución de 230 (84 mg, 0,250 mmol) en ácido acético (5 ml) a 100 °C, se añadió polvo de hierro (0,069 g, 1,249 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 minutos, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyente DCM/MeOH (50:1), proporcionando el compuesto del epígrafe 231 (61 mg, 80% de rendimiento) como aceite amarillo. EM (m/z): 307,1 (M+1).

Etapa 4: 1-(4-(2-(Metiltio)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (232a)

35 A una suspensión de 231 (61 mg) en THF (2 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (42 mg, 0,199 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyente EtOAc/hexano (35:65), produciendo aceite amarillo. La purificación de este material por HPLC preparativa (columna C-18 Aquasil, gradiente: 60% de MeOH hasta 95% de MeOH) proporcionó el compuesto del epígrafe 232a (25 mg, 26% de rendimiento) como un sólido crema. La caracterización de 232a se proporciona en la tabla 22.

EJEMPLO 204

45 1-(4-(2-(Butiltio)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (232b)

Partiendo del compuesto 2, siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 232a (ejemplo 203, esquema 50) pero reemplazando disulfuro de metilo por disulfuro de *n*-butilo en la etapa 1, se sintetizó el compuesto del epígrafe 232b. La caracterización de 232b se proporciona en la tabla 22.

EJEMPLO 205

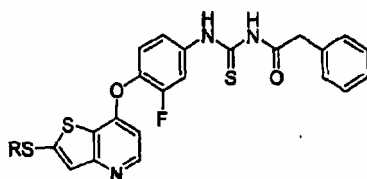
1-(4-(2-(Benciltio)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (232c)

- 5 Partiendo del compuesto 2, siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 232a (ejemplo 203, esquema 50) pero reemplazando disulfuro de metilo por disulfuro de bencilo en la etapa 1, se sintetizó el compuesto del epígrafe 232c. La caracterización de 232c se proporciona en la tabla 22.

10 EJEMPLO 206

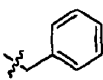
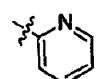
1-(4-(2-(Piridin-2-iltio)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (232d)

- 15 Partiendo del compuesto 2, siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 232a (ejemplo 203, esquema 50) pero reemplazando disulfuro de metilo por disulfuro de 2-piridilo en la etapa 1, se sintetizó el compuesto del epígrafe 232d. La caracterización de 232d se proporciona en la tabla 22.

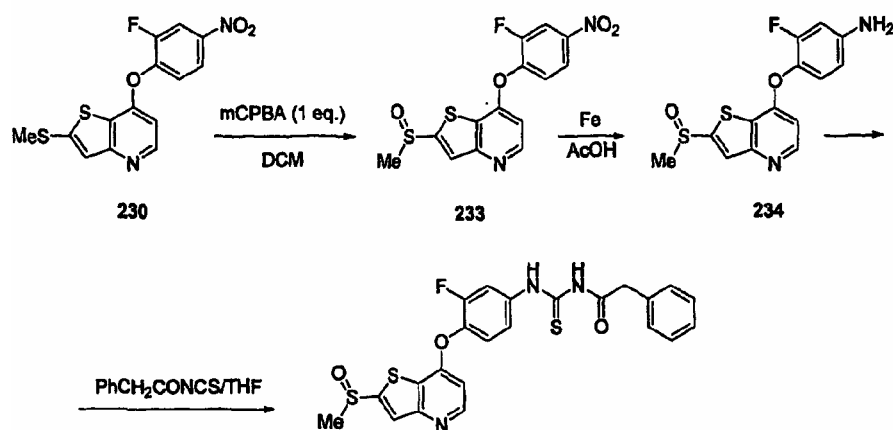


20 232a-d: Ejemplos 203-206

Tabla 22

Caracterización de los compuestos 232a-d (ejemplos 203-206)				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
232a	203	Me	1-(4-(2-(Metiltio)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H : (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,46 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,99 (d, $J=12,5$, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 3H), 6,61 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,71 (s, 3H). EM (m/z): 484,1.
232b	204	<i>n</i> -Bu	1-(4-(2-(Butiltio)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,46 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,46 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=12,44\text{Hz}$, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 6,60 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,13 (t, $J=7,24\text{Hz}$, 2H), 1,64 (q, $J=7,43\text{Hz}$, 2H), 1,42 (sextuplete, $J=7,43\text{Hz}$, 2H), 0,90 (t, $J=7,24\text{Hz}$, 3H). EM (m/z): 526,2
232c	205		1-(4-(2-(Benciltio)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,46 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,44 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=11,83\text{Hz}$, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,38-7,22 (m, 10H), 6,60 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,82 (s, 2H). EM (m/z): 560,2
232d	206		1-(4-(2-(Piridin-2-iltio)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,55 (d, $J=5,3\text{Hz}$, 1H), 8,45 (d, $J=3,91\text{Hz}$, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,74 (td, $J=7,83\text{Hz}$; 1,76Hz, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,35-7,23 (m, 8H), 6,70 (d, $J=5,3\text{Hz}$, 1H), 3,82 (s, 2H), 1,23 (s, 1H). EM (m/z): 547,2

Esquema 51



236: Ejemplo 207

5 EJEMPLO 207

1-(4-(2-Metilsulfinil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (207)

Etapas 1: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(metilsulfinil)tieno[3,2-b]piridina (233)

10

A una solución de 230 (400 mg, 1,189 mmol, esquema 50) en DCM (12 ml) a 0 °C se añadió m-CPBA (77%, 272 mg, 1,189 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se añadió agua y se separaron las fases. La fase orgánica se recogió, se lavó con una solución de hidróxido sódico al 1%, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyente DCM/MeOH (20:1), proporcionando el compuesto del epígrafe 233 (414 mg, 90% de rendimiento, bruto), que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. EM (m/z): 353,0 (M+1).

15

Etapas 2: 4-(2-(Metilsulfinil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorobencenamina (234)

20

A una solución de 233 (400 mg, 1,135 mmol) en ácido acético (10 ml) a 100 °C, se añadió polvo de hierro (317 mg, 5,675 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyente EtOAc/hexano (4:1), proporcionando el compuesto del epígrafe 234 (0,285 g, 69% de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (m/z): 323,0 (M+1).

25

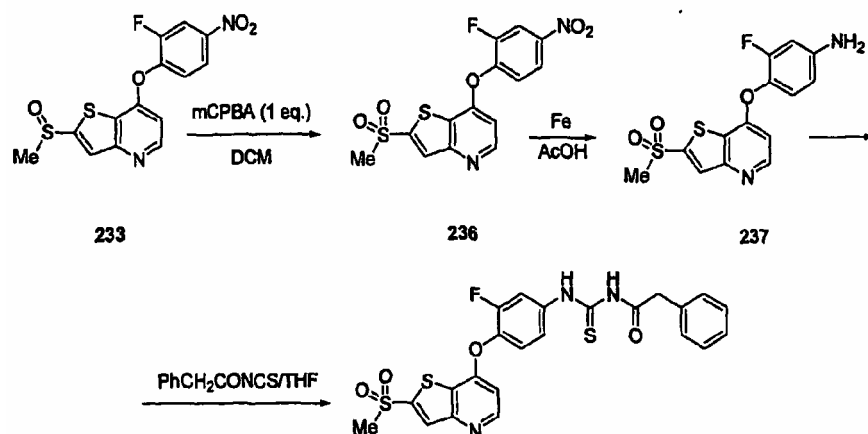
Etapas 3: 1-(4-(2-(Metilsulfinil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (235)

30

A una suspensión de 234 (280 mg, 0,868 mmol) en THF (8 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenil acetilo (185 mg, 1,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se concentró; el residuo sólido se lavó con Et₂O y se secó, proporcionando el compuesto del epígrafe 235 (229 mg, 53% de rendimiento) como un sólido blanco-rosa. RMN de ¹H: (DMSO-d₆) δ (ppm): 12,41 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,54 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,96 (d, J=13,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J=5,0 Hz, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 3H), 6,69 (d, J=5,5 Hz, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,98 (s, 3H). EM (m/z): 500,1 (M+1).

35

Esquema 52



238: Ejemplo 208

5 EJEMPLO 208

1-(4-(2-(Metilsulfonyl)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (238)

Etapa 1: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-b]piridina (236)

10

A una solución de 233 (50 mg, 0,142 mmol) en DCM (2 ml), se añadió mCPBA (77%, 33 mg, 0,142 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, agua se añadió y se separaron las fases. La fase orgánica se recogió, se lavó con una solución de hidróxido sódico al 1%, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe 236 (46 mg, 88% de rendimiento, bruto) como un sólido amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. EM (m/z): 369,0 (M+1).

15

Etapa 2: 4-(2-(Metilsulfonyl)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorobencenamina (237)

A una solución de 236 (45 mg, 0,122 mmol) en ácido acético (4 ml) a 100 °C, se añadió polvo de hierro (34 mg, 0,611 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe 237 (20 mg, 48% de rendimiento, bruto) como un aceite amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. EM (m/z): 339,0 (M+1).

20

Etapa 3: 1-(4-(2-(Metilsulfonyl)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-fenilacetil)tiourea (238)

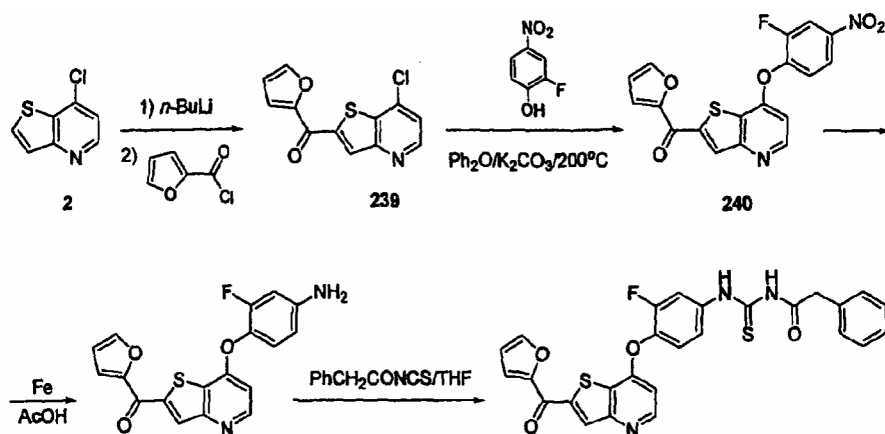
25

A una suspensión de 237 (20 mg, 0,059 mmol) en THF (10 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (26 mg, 0,146 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyente EtOAc/MeOH (19:1), proporcionando un material sólido que se disolvió en un mínimo de MeOH y precipitó con hexano proporcionando el compuesto del epígrafe 238 (9,6 mg, 31%) como un sólido blanco. RMN de ¹H: (DMSO-d₆) δ (ppm): 12,48 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,69 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,03 (d, J=12,13 Hz, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 3H), 6,86 (d, J=5,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,54 (s, 3H). EM (m/z): 516,2.

30

Esquema 53

35



241 242: Ejemplo 209

5 EJEMPLO 209

N-(3-Fluoro-4-(2-(furan-2-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (242)

Etapas 1: (7-Clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)(furan-2-il)metanona (239)

10 A una solución de 2 (100 mg, 0,589 mmol) en THF (6 ml) a -78 °C, se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 0,259 ml, 8,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 15 minutos. Se añadió, gota a gota, cloruro de 2-furoilo (0,087 ml, 0,884 mmol); la mezcla se agitó durante otras 2 horas y se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe 239 (35 mg, 23% de rendimiento, bruto) como un sólido amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. EM (m/z): 264,0 (100%), 266,0 (40%) (M+1).

Etapas 2: (7-(2-Fluoro-4-nitrobencil)tieno[3,2-b]piridin-2-il)(furan-2-il)metanona (240)

20 A una suspensión de 239 (35 mg, 0,133 mmol) en Ph₂O (2 ml) se añadió 2-fluoro-4-nitrofenol (42 mg, 0,265 mmol) y K₂CO₃ (73 mg, 0,530 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 180 °C en un matraz sellado durante 60 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se cargó en una columna de cromatografía ultrarrápida y eluyó con mezcla de EtOAc/hexano (1:1), proporcionando el compuesto del epígrafe 240 (20 mg 39% de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (m/z): 385,1 (M+1).

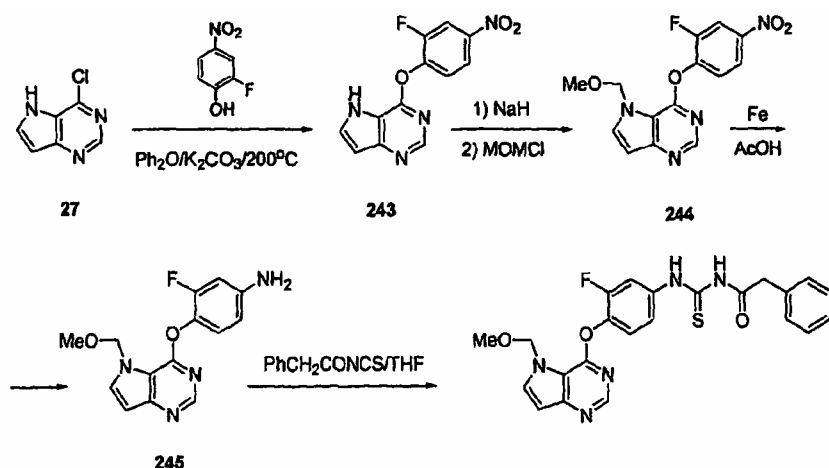
Etapas 3: (7-(4-Amino-2-fluorobencil)tieno[3,2-b]piridin-2-il)(furan-2-il)metanona (241)

30 A una solución de 240 (20 mg, 0,052 mmol) en ácido acético (2 ml) a 100 °C, se añadió polvo de hierro (15 mg, 0,260 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 minutos, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyente EtOAc/hexano (3:7) proporcionando el compuesto del epígrafe 241 (3,3 mg, 18% de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (m/z): 355,1 (M+1).

Etapas 4: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(furan-2-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (242)

35 A una solución de 241 (3,3 mg, 0,0093 mmol) en THF (1 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (2 mg, 0,011 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna, eluyente EtOAc/hexano (20:80), seguido por precipitación en una mezcla de acetona/hexano. Así, se obtuvo el compuesto del epígrafe 242 (2,2 mg, 44% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ¹H: RMN de ¹H: (DMSO-d₆) δ (ppm): 12,49 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,67 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 (d, J=13,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,55-7,25 (m, 5H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,83 (d, J=5,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H). EM (m/z): 532,1 (M+1).

Esquema 54 (esquema comparativo)



246: Ejemplo 210

5 EJEMPLO 210 (EJEMPLO COMPARATIVO)

N-(3-Fluoro-4-(5-(metoximetil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamtioil)-2-fenilacetamida (246)

Etapas 1: 4-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina (243)

A una suspensión de 27 (0,400 g, 2,60 mmol) [G.B. Evans, R.H. Furneaux, et.al J. Org. Chem.. 2001, 66, 17, 5723-5730] en difenil éter (25ml) se añadió 2-fluoro-4-nitrofenol (614 mg, 3,90 mmol) y HCl (2N en Et_2O) (0,19 ml, 3,90 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe 243 (610 mg, 86% de rendimiento) como un sólido negro. EM (m/z): 274,1 (M+1).

Etapas 2: 4-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-5-(metoximetil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina (244)

A una suspensión de 243 (150 mg, 0,547 mmol en DMF (6 ml) se añadió NaH (66 mg, 1,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota éster clorometil metílico (132 mg, 1,641 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió MeOH (2 ml) y la mezcla se agitó durante una hora más y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe 244 (86 mg, 49% de rendimiento, bruto) como un sólido naranja. EM (m/z): 319,1 (M+1).

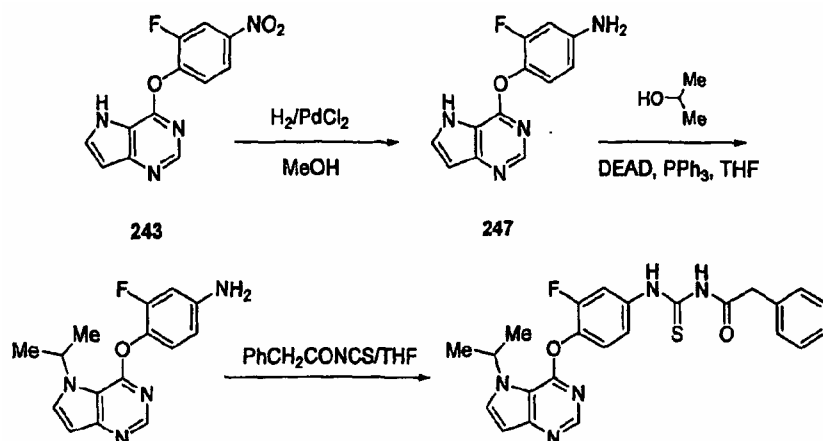
Etapas 3: 3-Fluoro-4-(5-(metoximetil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)bencenamina (245)

A una solución de 244 (85 mg, 0,267 mmol) en ácido acético (8 ml) a 100°C , se añadió polvo de hierro (75 mg, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró hasta sequedad; el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyente DCM/MeOH (30:1) proporcionando el compuesto del epígrafe 245 (18 mg, 23% de rendimiento) como un sólido naranja. EM (m/z): 289,1 (M+1).

Etapas 4: *N*-(3-Fluoro-4-(5-(metoximetil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamtioil)-2-fenilacetamida (246)

A una suspensión de 245 (18 mg, 0,062 mmol) en THF (1 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (12 mg, 0,069 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyente hexano/EtOAc (3:2) seguido por recristalización (MeCN/agua), y HPLC preparativa (Aquasil C-18, gradiente: 60% de MeOH hasta 95% de MeOH en agua), proporcionando el compuesto del epígrafe 246 (9,2 mg, 33% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H : (CD_3OD) δ (ppm): 8,35 (s, 1H), 8,03 (d, $J=12,4\text{Hz}$, 1H), 7,96 (d, $J=3,13\text{Hz}$, 1H), 7,44-7,26 (m, 6H), 6,69 (d, $J=3,13\text{Hz}$, 1H), 5,29 (quintuplete, $J=6,65\text{Hz}$, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,60 (d, $J=10,96\text{Hz}$, 3H), 1,63 (d, $J=6,65\text{Hz}$, 6H). EM (m/z): 464,16 (M+1).

Esquema 55 (esquema comparativo)



248 249: Ejemplo 211

5 EJEMPLO 211 (EJEMPLO COMPARATIVO)

N-(3-Fluoro-4-(5-isopropil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (249)

Etapas 1: 4-(5-*H*-Pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorobencenamina (247)

Una solución de 243 (263 mg, 0,966 mmol, esquema 54) en MeOH (10 ml) y PdCl₂ (1,8 mg, 0,01 mmol) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 60 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la solución acuosa se extrajo con DCM. El extracto se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe 247 (170 mg, 72% de rendimiento, bruto) como un sólido gris. EM (m/z): 243,08 (M+1).

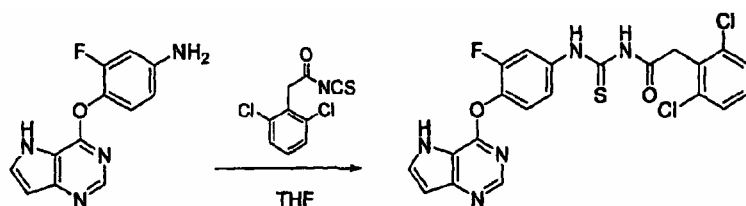
Etapas 2: 3-Fluoro-4-(5-isopropil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)bencenamina (248)

A una suspensión de 247 (80 mg, 0,327 mmol) en THF (4 ml), se añadió PPh₃ (258 mg, 0,983 mmol), DEAD (0,155 ml, 0,983 mmol) y isopropanol (0,075 ml, 0,983 mmol), y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 48 horas. Se añadió solución de HCl 3N (1,0 ml) y la mezcla se extrajo con DCM. Se recogió la fase acuosa, se neutralizó con NaOH al 10% (pH ≈ 11) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna: eluyentes EtOAc/hexano (3:7) y MeOH/DCM (1:20), proporcionando el compuesto del epígrafe 248 (19 mg, 31% de rendimiento) como sólido amarillo. EM (m/z): 287,1 (M+1).

Etapas 3: *N*-(3-Fluoro-4-(5-isopropil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (249)

A una suspensión de 248 (10 mg, 0,035 mmol) en THF (1 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (0,007 ml, 0,038 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyente EtOAc/hexano (1:1) y HPLC preparativa (columna C-18 Aquasyl, gradiente: MeOH al 60% a 95% en agua, 45 min), proporcionando el compuesto del epígrafe 249 (4 mg, 26% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H: (CD₃OD) δ (ppm): 8,35 (s, 1H), 8,03 (d, J=12,4Hz, 1H), 7,96 (d, J=3,13Hz, 1H), 7,44-7,26 (m, 6H), 6,69 (d, J=3,13Hz, 1H), 5,29 (quintuplete, J=6,65Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,60 (d, J=10,96Hz, 3H), 1,63 (d, J=6,65Hz, 6H). EM (m/z): 464,2 (M+1).

Esquema 56 (esquema comparativo)



247 250: Ejemplo 212

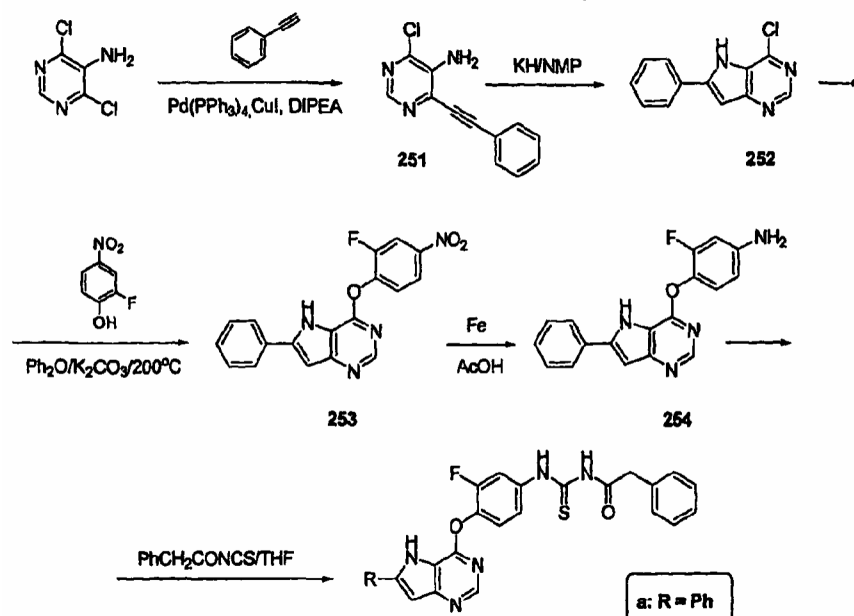
EJEMPLO 212 (EJEMPLO COMPARATIVO)

N-(4-(5*H*-Pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-(2,6-diclorofenil)acetamida (250)

Etapa 1: *N*-(4-(5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-(2,6-diclorofenil)acetamida (250)

A una solución de 247 (200 mg, 0,819 mmol, esquema 55) en THF (8,2 ml) se añadió isotiocianato de 2-(2,6-diclorofenil)acetilo (302 mg, 1,33 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se transfirió a una columna de cromatografía ultrarrápida y eluyó con EtOAc/hexano (1:1). El sólido material obtenido se trituró con dietil éter, se filtró y se secó a presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe 250 (200 mg, 0,408, 50% de rendimiento) como un sólido marrón claro. RMN de ¹H: (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,69 (s, 1H), 12,26 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,22 (s, 2H). EM (m/z): 490,1 (100%, 492,1 (77%) (M+1).

Esquema 57 (esquema comparativo)



255a: Ejemplo 213

EJEMPLO 213 (EJEMPLO COMPARATIVO)

N-(3-Fluoro-4-(6-fenil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (255a)

Etapa 1: 4-Cloro-6-(feniletinil)pirimidin-5-amina (251)

Se añadió etinilbenceno (0,092 ml, 0,92 mmol) a una solución de 4,6-dicloropirimidin-5-amina (100 mg, 0,61 mmol), Pd(PPh₃)₄ (140 mg, 0,12 mmol), CuI (116 mg, 0,61 mmol) y DIPEA (0,5 ml, 3,05 mmol) en DME (6,1 ml). La mezcla de reacción se agitó en la oscuridad durante una noche a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se lavó secuencialmente con ácido cítrico acuoso diluido y agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyente EtOAc/hexano (1:3), proporcionando el compuesto del epígrafe 251 (30,8 mg, 22% de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (m/z): 230,1 (100,0%), 232,1 (33%) (M+1).

Etapa 2: 4-Cloro-6-fenil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina (252)

A una solución de 251 (30,8 mg, 0,134 mmol) en NMP (1,4 ml) se añadió en una porción una suspensión de KH en aceite mineral (35%, 31 ml, 0,268 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyente EtOAc/hexano (1:2) proporcionando el compuesto del epígrafe 252 (22,7 mg, 74% de rendimiento). EM (m/z): 230,1 (100%) 232,1 (33%) (M+1).

Etapa 3: 4-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-6-fenil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina (253)

Una mezcla de 252 (47,9 mg, 0,21 mmol), 4-nitrofenol (50 mg, 0,32 mmol), K₂CO₃ (58 mg, 0,42 mmol) y Ph₂O (4 ml) se agitó a 190 °C durante una noche en un tubo sellado. La mezcla se enfrió, se añadió más 4-nitrofenol (50 mg,

0,32 mmol) y la mezcla se agitó a 190 °C durante otras 8 h. Esta se enfrió de nuevo, se transfirió a una columna de cromatografía y eluyó secuencialmente con EtOAc/hexano (1:10) y EtOAc/hexano (1:3), proporcionando el compuesto del epígrafe 253 (71,4 mg, 97% de rendimiento) como una espuma blanca. EM (m/z): 351,1 (M+1).

5 Etapa 4: 3-Fluoro-4-(6-fenil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)benzenamina (254)

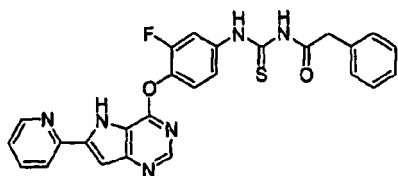
A una solución de 253 (71,4 mg, 0,21 mmol) en ácido acético (2,1 ml) a 100 °C, se añadió polvo de hierro (59 mg, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyente EtOAc/hexano (2:1), proporcionando el compuesto del epígrafe 254 (27,9 mg, 40% de rendimiento). EM (m/z): 321,1 (M+1).

Etapa 5: N-(3-Fluoro-4-(6-fenil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (255a)

A una suspensión de 254 (26,8 mg, 0,04 mmol) en THF (1,6 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (23 mg, 0,13 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora se transfirió a una columna de cromatografía y eluyó secuencialmente con EtOAc/MeOH (9:1) y EtOAc/hexano (1:1), proporcionando el compuesto del epígrafe 255a (30 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H: (DMSO-d₆) δ (ppm): 12,65 (s, 1H), 12,43 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,06 (d, J=7,6Hz, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 3,83 (s, 2H). EM (m/z): 498,2 (M+1).

EJEMPLO 214 (EJEMPLO COMPARATIVO)

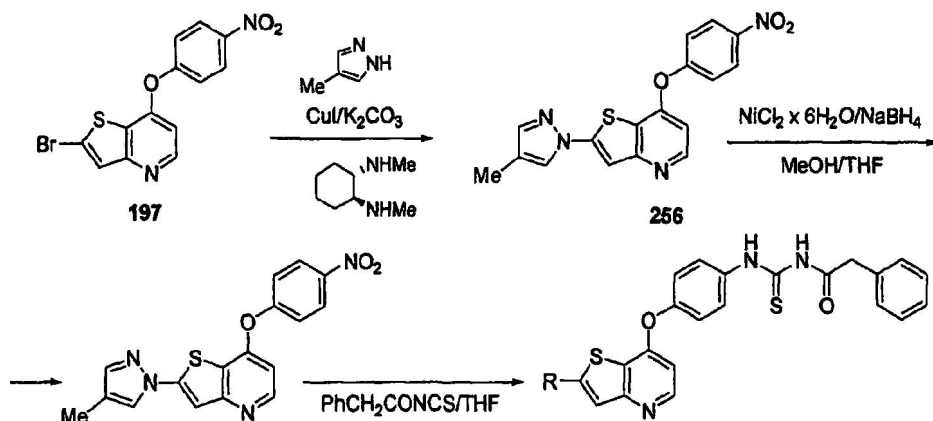
N-(3-Fluoro-4-(6-(piridin-2-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (255b)



255b: Ejemplo 214

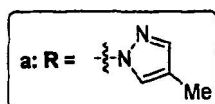
Siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 255a (ejemplo 213, esquema 57) pero reemplazando etinilbenceno en la etapa 1 por 2-etinilpiridina, se obtuvo el compuesto del epígrafe 255b. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 12,85 (ancho, 1H), 12,65 (ancho, 1H), 11,75 (ancho, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (d, J=8Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,34-7,32 (m, 5H), 7,28 (m, 1H), 3,83 (s, 2H). EM (m/z): 499,2 (M+1).

Esquema 58



257

258a: Ejemplo 215



EJEMPLO 215

N-(4-(2-(4-Metil-1*H*-pirazol-1-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi) fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (258a)

5 Etapa 1: 2-(4-Metil-1*H*-pirazol-1-il)-7-(4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridina (256)

Una mezcla de 197 (300 mg, 0,86 mmol, esquema 42), 4-metil-1*H*-pirazol (69 mg, 0,86 mmol), CuI (16,4 mg, 0,086 mmol), trans-*N*¹,*N*²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (24,4 mg, 0,172 mmol) [J.C. Antilla, A. Klapars, et. al. JACS, 2002,124, 11684-1688] y K₂CO₃ (238 mg, 1,72 mmol) en tolueno (1,7 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche, se diluyó con EtOAc (100 ml), se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con elución en gradiente con EtOAc/hexano (1:1) hasta EtOAc/hexano (2:1) proporcionando el compuesto del epígrafe 256 (88,8 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/z): 352,06 (M+1).

15 Etapa 2: 4-(2-(4-Metil-1*H*-pirazol-1-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)bencenamina (257)

A una solución de 256 (168,4 mg, 0,478 mmol) y NiCl₂ x 6H₂O (226 mg, 0,956 mmol) en MeOH/THF (10/10 ml) se añadió cuidadosamente NaBH₄ (72 mg, 1,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se concentró hasta sequedad y el sólido resultante se suspendió en HCl al 10%. La solución acuosa se basificó (pH □11) con NH₄OH acuoso concentrado y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe 257 (134,6 mg, 87% de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/z): 322,09 (M+1).

25 Etapa 3: *N*-(4-(2-(4-Metil-1*H*-pirazol-1-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (258a)

A una suspensión de 257 (134,6 mg, 0,418 mmol) en THF (4,2 ml) se añadió isotiocianato de 2-fenilacetilo (111 mg, 0,627 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se transfirió a una columna de cromatografía y eluyó con un gradiente de EtOAc/hexano, 1:1 hasta 2:1, proporcionando un sólido beige que se trituró con dietil éter proporcionando el compuesto del epígrafe 258a (31 mg, 15% de rendimiento) como un sólido blanco. La caracterización de 258a se proporciona en la tabla 23.

EJEMPLO 216

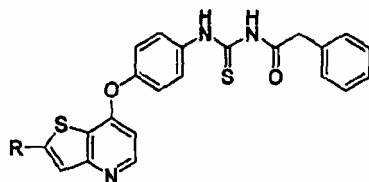
N-(4-(2-(1*H*-Pirazol-1-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (258b)

35 Siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 258a (ejemplo 215, esquema 58) pero reemplazando 4-metil-1*H*-pirazol en la etapa 1 por 1*H*-pirazol, se obtuvo el compuesto del epígrafe 258b. La caracterización de 258b se proporciona en la tabla 23.

40 EJEMPLO 217

N-(4-(2-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-1-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (258c)

45 Siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 258a (ejemplo 215, esquema 58) pero reemplazando 4-metil-1*H*-pirazol en la etapa 1 con 3,5-dimetil-1*H*-pirazol, se obtuvo el compuesto del epígrafe 258c. La caracterización de 258c se proporciona en la tabla 23.



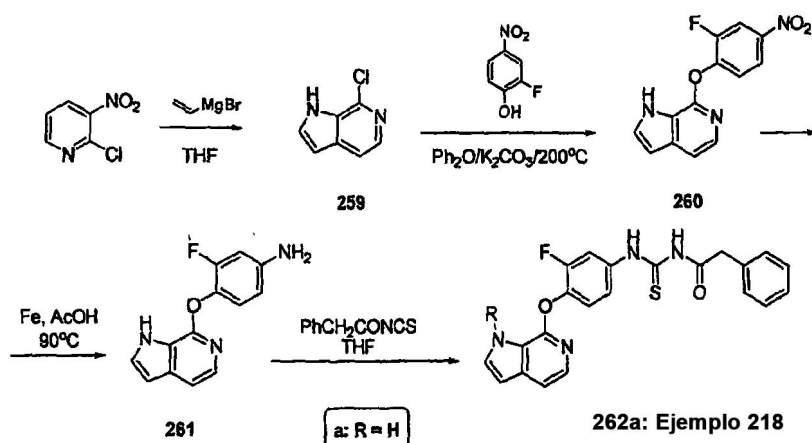
50 258a-c: Ejemplos 215-217

Tabla 23

Caracterización de los compuestos 258a-c (ejemplos 215-217)				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
258a	215		<i>N</i> -(4-(2-(4-Metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi) fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida	RMN de ¹ H: (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12,42 (ancho, 1H), 11,76 (ancho, 1H), 8,5 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,32 (m, 7H), 6,65 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,12 (s, 3H). EM (m/z): 500,0 (M+1).

258b	216		<i>N</i> -(4-(2-(1 <i>H</i> -Pirazol-1-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,4 (s, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,74 (d, $J=2,5\text{Hz}$, 1H), 8,45 (d, $J=5,7\text{Hz}$, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,74 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,34-7,31 (m, 7H), 6,66 (m, 2H), 3,82 (s, 2H). EM (m/z): 486,1
258c	217		<i>N</i> -(4-(2-(3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-fenilacetamida	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,44 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,6 (d, $J=5,8$, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 7H), 6,80 (d, $J=5,8\text{Hz}$, 2H), 6,27 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). EM (m/z): 514,1

Esquema 59 (esquema comparativo)



5

EJEMPLO 218 (EJEMPLO COMPARATIVO)

N-(4-(1*H*-Pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoiloil)-2-fenilacetamida (262a)10 Etapa 1: 7-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (259)

A una solución de 2-cloro-3-nitropiridina (5g, 31,5 mmol) en THF (200 ml) a -78°C , se añadió bromuro de vinilmagnesio (100mL, 1,0M en THF). La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 8 horas, se inactivó con solución de NH_4Cl (20%, 150 ml), se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyente EtOAc/hexano (1: 5), proporcionando el compuesto del epígrafe 259 (1,23 g, 26% de rendimiento) como un sólido blanco [Z. Zhang, et al., J. Org. Chem., 2002, 67, 2345-2347]. EM (m/z): 153,1(M+H) (encontrado).

15

20 Etapa 2: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (260)

Una mezcla de 259 (420 mg, 2,76 mmol), 2-fluoro-4-nitrofenol (651 mg, 4,14 mmol) y K_2CO_3 (1,14g, 8,28 mmol) en Ph_2O (15 ml) se calentó a 200°C durante 6 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con elución con gradiente desde hexano hasta hexano/EtOAc (3: 1), proporcionando el compuesto del epígrafe 260 (333 mg, 44% de rendimiento) como un sólido amarillento. EM (m/z): 274,1(M+H) (encontrado).

25

Etapa 3: 4-(1*H*-Pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-iloxi)-3-fluorobencenamina (261)

A una solución de 260 (100 mg, 0,36 mmol) en AcOH (4 ml) a 90°C , se añadió polvo de hierro (102 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 10 min, se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna, eluyente EtOAc/hexano (1: 1), proporcionando el compuesto del epígrafe 261 (87 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanquecino. EM (m/z): 244,1(M+H) (encontrado).

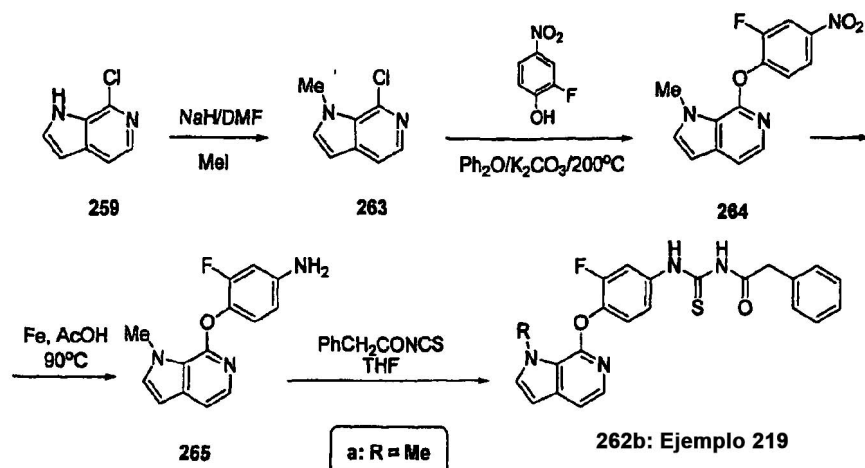
30

35 Etapa 4: *N*-(4-(1*H*-Pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoiloil)-2-fenilacetamida (262a)

Una mezcla de 261 (44 mg, 0,18 mmol) e isotiocianato de 2-fenilacetilo (36 μL , 0,19 mmol) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna, eluyente EtOAc/hexano (1: 1), proporcionando el compuesto del epígrafe 262a (30 mg, 40%) como un

sólido blanquecino. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,41 (s, 1H), 12,07 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H, $J_1=10,95\text{Hz}$, $J_2=2,0\text{Hz}$), 7,58 (t, 1H, $J_1=J_2=2,7\text{Hz}$), 7,51 (d, 1H, $J=5,7\text{Hz}$), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 2H), 6,55 (dd, 1H, $J_1=1,76\text{Hz}$, $J_2=2,9\text{Hz}$), 3,84 (s, 2H), EM (m/z): 421,1(M+H) (encontrado).

5 Esquema 60 (esquema comparativo)



EJEMPLO 219 (EJEMPLO COMPARATIVO)

10

N-(3-Fluoro-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (262b)

Etapas 1: 7-Cloro-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (263)

- 15 A una solución de 259 (250 mg, 1,64 mmol) en DMF (16 ml) a 0 °C se añadió NaH (197 mg, 4,92 mmol, 60% en aceite mineral), y la mezcla se agitó durante 30 min, seguido por la adición de MeI (112 μl , 1,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de añadir ácido acético (1 ml). Se eliminaron los disolventes a presión reducida, el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna, eluyente EtOAc/hexano (1: 1), proporcionando el compuesto del epígrafe 263 (200 mg, 92% de rendimiento) como un sólido blanquecino. EM (m/z): 167,1(M+H) (encontrado).
- 20

Etapas 2: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (264)

- 25 Partiendo del compuesto 263 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto nitro 260 (esquema 59, etapa 2, ejemplo 218), se obtuvo el compuesto del epígrafe 264 con un 91% de rendimiento como un sólido amarillo. EM (m/z): 288,1(M+H) (encontrado).

Etapas 3: -Fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-iloxi)benzenamina(265)

30

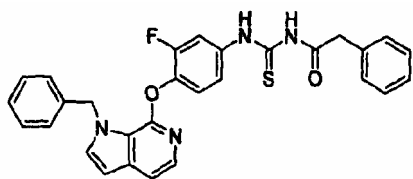
Partiendo del compuesto 264 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis de amina 261 (esquema 59, etapa 3, ejemplo 218), se obtuvo el compuesto del epígrafe 265 con un 89% de rendimiento como un sólido blanquecino. EM (m/z): 258,1(M+H) (encontrado).

- 35 Etapas 4: *N*-(3-Fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (262b)

Partiendo del compuesto 265 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 262a (esquema 59, etapa 4, ejemplo 218), se obtuvo el compuesto del epígrafe 262b con un 87% de rendimiento como un sólido blanquecino. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,40 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, $J_1=10,95\text{Hz}$, $J_2=1,9\text{Hz}$), 7,56 (d, 1H, 2,7Hz), 7,49 (d, 1H, $J=5,5\text{Hz}$), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 2H), 6,52 (d, 1H, $J_2=2,9\text{Hz}$), 4,11 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), EM (m/z): 435,1(M+H) (encontrado).

40

EJEMPLO 220 (EJEMPLO COMPARATIVO)

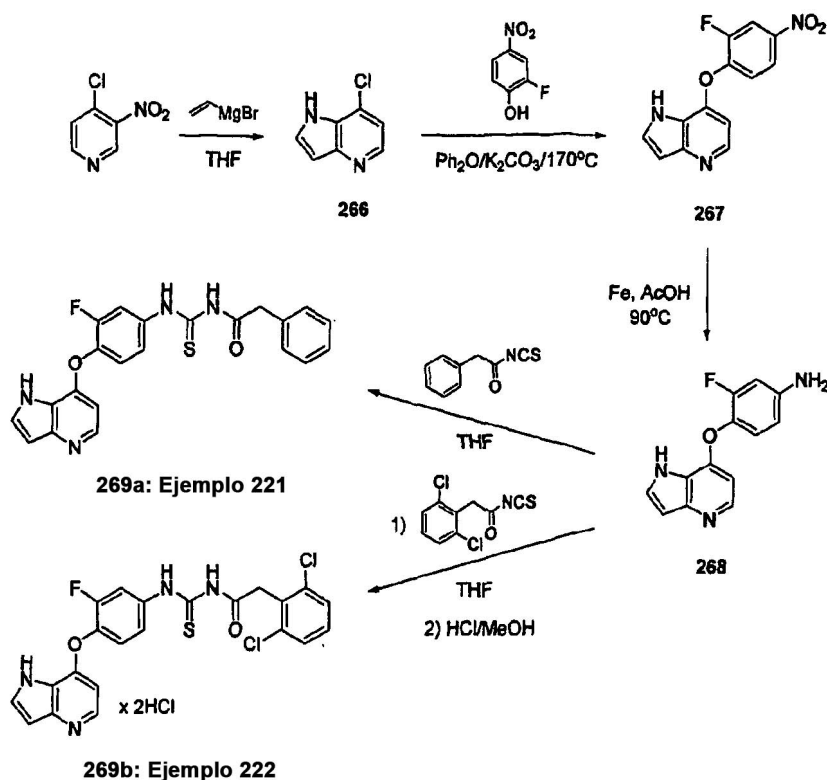


262c: Ejemplo 220

5 *N*-(4-(1-benzil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (262c)

Partiendo del compuesto 259 y siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 262b (esquema 60, etapa 4, ejemplo 219) pero usando bromuro de bencilo en la etapa 1 en lugar de yoduro de metilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe 262c. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,36 (s, 1H), 11,76 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,58 (t, 1H, $J_1=J_2=2,7\text{Hz}$), 7,50 (d, 1H, $J=5,7\text{Hz}$), 7,34 (m, 5H), 7,30-7,221 (m, 5H), 7,15 (dd, 1H, $J_1=8,1\text{Hz}$, $J_2=0,4\text{Hz}$), 7,10 (t, 1H), 6,60 (d, 1H, $J=2,9\text{Hz}$), 5,68 (s, 2H), 3,82 (s, 2H). EM (m/z): 511,2(M+H) (encontrado).

Esquema 61 (esquema comparativo)



EJEMPLO 221 (EJEMPLO COMPARATIVO)

15 *N*-(4-(1*H*-Pirrolo[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (269a)20 Etapa 1: 7-Cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (266)

A una solución de 2-cloro-3-nitropiridina (2,0g, 12,6 mmol) [C. Almansa, et al., J. Med. Chem., 2001, 44, 350-361] en THF (80 ml) a -78°C , se añadió bromuro de vinilmagnesio (80 ml), 1,0M en THF, y la mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 8 horas, se inactivó con solución de NH_4Cl (20%, 100 ml), se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna, eluyente EtOAc/Hexano (1: 1), proporcionando el compuesto del epígrafe 266 (240 mg, 11%) como cristales amarillos. EM (m/z): 153,1(M+H) (encontrado).

30 Etapa 2: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina(267)

Una mezcla de 266 (180 mg, 1,18 mmol), 2-fluoro-4-nitrofenol (558 mg, 3,55 mmol) y K_2CO_3 (981 mg, 7,10 mmol) en

Ph₂O (4 ml) se calentó a 170 °C durante 8 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con elución con gradiente de hexano, hasta hexano/EtOAc (1: 1), proporcionando el compuesto del epígrafe 267 (84 mg, 26% de rendimiento) como un sólido amarillento. EM (m/z): 274,1(M+H) (encontrado).

Etapas 3: 4-(1*H*-Pirrolo[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorobencenammina (268)

A una solución de 267 (35 mg, 0,13 mmol) en AcOH (1 ml) a 90 °C, se añadió polvo de hierro (36 mg, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 10 min, se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró. El residuo se repartió entre DCM y solución saturada de NaHCO₃. Se separaron las fases; la fase acuosa se neutralizó con AcOH y se extrajo con DCM. La fase orgánica principal y el extracto se reunieron y se concentró dando el compuesto del epígrafe 268 (31 mg, 99%) como un sólido blanquecino. EM (m/z): 244,1(M+H) (encontrado).

Etapas 4: *N*-(4-(1*H*-Pirrolo[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (269a)

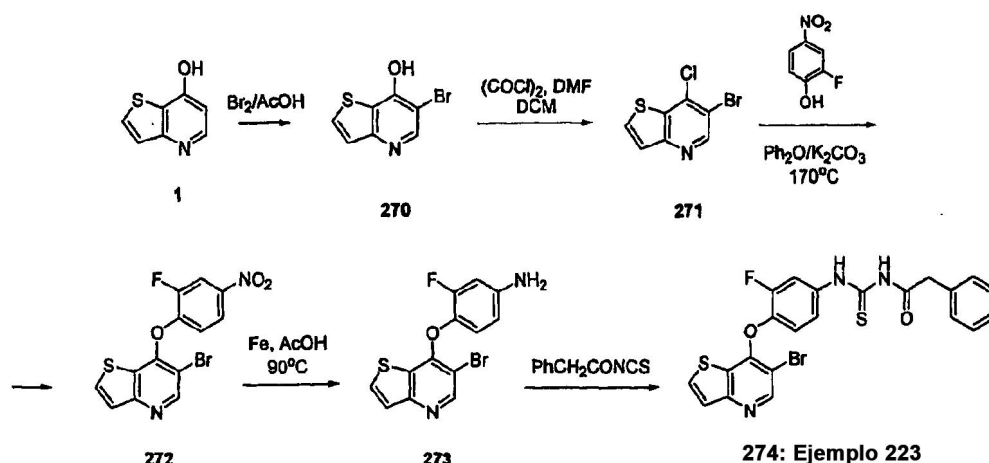
Una mezcla de 268 (20 mg, 0,08 mmol) e isotiocianato de 2-fenilacetilo (16 µl, 0,08 mmol) en THF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente EtOAc) seguido por HPLC preparativa (columna Aquasil C18, elución con gradiente con MeOH al 60-95% en agua, 45 min) proporcionando el compuesto del epígrafe 269a (13 mg, 40% de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 8,41 (s, 1H), 8,16(d, 1H, J= 5,6Hz), 8,02 (dd, 1H, J₁=2,3Hz, J₂=12,2Hz), 7,62 (d, 1H, J=3,3Hz), 7,44 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 4H) 7,31-7,26 (m, 1H), 6,65 (d, 1H, J=3,1Hz), 6,52 (d, 1H, J=5,7Hz), 3,76 (s, 2H), EM (m/z): 421,1(M+H) (encontrado).

EJEMPLO 222 (EJEMPLO COMPARATIVO)

Diclorhidrato de *N*-(4-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-(2,6-diclorofenil)acetamida (269b)

Partiendo del compuesto 268 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 269a (ejemplo 221) pero reemplazando isotiocianato de 2-fenilacetilo por isotiocianato de 2-(2,6-diclorofenil)acetilo, se obtuvo un sólido blanco. Este material se disolvió en MeOH y se trató con HCl (1 ml, 1,0M en éter). Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se liofilizó, proporcionando el compuesto del epígrafe 269b (48% de rendimiento) como un sólido amarillento. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,29 (s, 1H), 12,32 (s, 1H), 12,05 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 4,22 (s, 2H), EM (m/z): 489,1(M+H) (encontrado).

Esquema 62



EJEMPLO 223

N-(4-(6-Bromotieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (274)

Etapas 1: 6-Bromotieno[3,2-*b*]piridin-7-ol (270)

A una solución de tieno[3,2-*b*]piridin-7-ol (1,2,55g, 16,87 mmol) en ácido acético (50 ml) se añadió bromo (1,7 ml, 32,72 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 1h, se enfrió y el precipitado resultante se separó por filtración,

proporcionando el compuesto del epígrafe 270 (4,47 g, bruto) como un polvo marrón claro, que se usó en etapa siguiente sin purificación posterior. E/M (m/z): 231,9(M+H) (encontrado).

Etapa 2: 6-Bromo-7-clorotieno[3,2-*b*]piridina (271)

Se añadió DMF (0,72 ml) lentamente a una solución de (COCl)₂ en DCE a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min, seguido por la adición de 270 (bruto de antes). La mezcla reunida se agitó durante 10 min a las mismas condiciones y se calentó hasta reflujo durante 3h. Después de enfriar la mezcla se concentró y se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se recogió y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente EtOAc), proporcionando el compuesto del epígrafe 271 (0,66 g, 70% de rendimiento basado en el compuesto 1) como un sólido amarillento. EM (m/z): 249,0(M+H) (encontrado).

Etapa 3: 6-Bromo-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridina (272)

Partiendo del compuesto 271 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 260 (esquema 59, ejemplo 218, etapa 2), se obtuvo el compuesto del epígrafe 272 con un 61% de rendimiento como un sólido blanquecino. EM (m/z): 368,9(M+H).

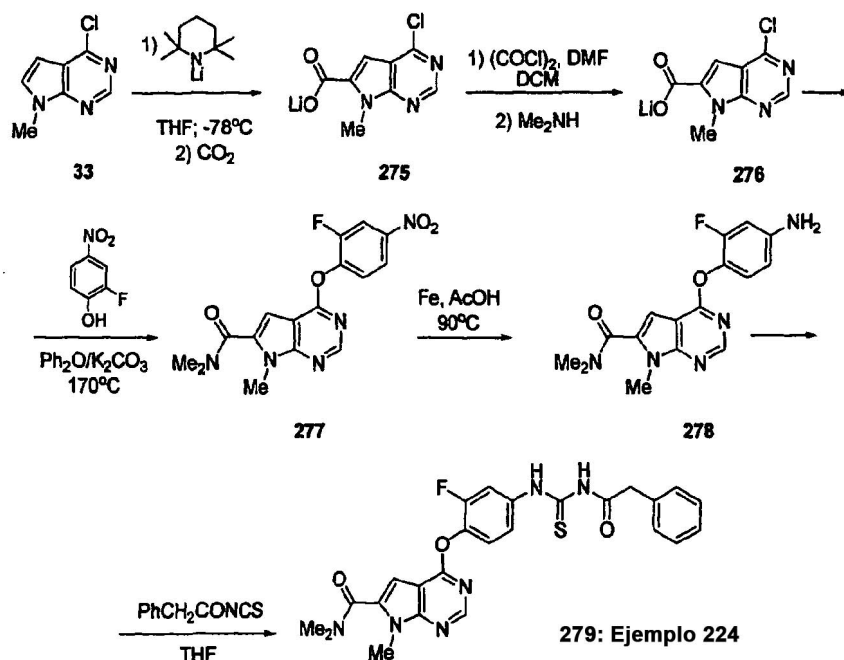
Etapa 4: 4-(6-Bromotieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorobencenamina (273)

Partiendo del compuesto 272 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 261 (esquema 59, ejemplo 218, etapa 3), se obtuvo el compuesto del epígrafe 273 con un 92% de rendimiento como un sólido marrón claro. EM (m/z): 340,0(M+H).

Etapa 5: *N*-(4-(6-Bromotieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (274)

Partiendo del compuesto 273 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 262a (esquema 59, ejemplo 218, etapa 4), se obtuvo el compuesto del epígrafe 274 con un 99% de rendimiento como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,44 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,32-7,24 (m, 6H), 3,80 (s, 2H). EM (m/z): 517,0 (M+H) (encontrado).

Esquema 63 (esquema comparativo)



EJEMPLO 224 (EJEMPLO COMPARATIVO)

4-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-*N,N*,7-trimetil-7*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin- 6-carboxamida (279)

Etapa 1: 4-Cloro-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin- 6-carboxilato de litio (275)

A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (92 µl, 0,54 mmol) en THF (4 ml) a -10 °C, se añadió gota a gota *n*-

BuLi (338 μ l, 1,6M en hexano, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 10 min. Se añadió, gota a gota, compuesto 33 (60 mg, 0,36 mmol) [G. B. Evans et al. J. Org. Chem., 2001, 66, 17, 5723-5730 y mostrado en el esquema 6] manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C durante un período de 15 min. Se burbujeó CO₂ secado a través de la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado así

5 formado se recogió por filtración y se secó proporcionando el compuesto del epígrafe 275 (78 mg, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (m/z): 209,9 (RCOOH, M-H) (encontrado).

Etapas 2: 4-Cloro-*N,N*,7-trimetil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida (276)

10 Se agitó durante 24 horas una mezcla de reacción que contenía carboxilato de 275 (78 mg, 0,36mmol), cloruro de oxalilo (63 μ l, 0,72 mmol), y una gota de DMF en DCM. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en DCM (4 ml). A esta solución se añadió Me₂NH (360 μ l, 0,72 mmol, 2M en THF) en THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente EtOAc) proporcionando el compuesto del epígrafe 276

15 (50 mg, 58% de rendimiento) como un sólido amarillento. EM (m/z): 239,1(M+H) (encontrado).

Etapas 3: 4-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-*N,N*,7-trimetil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida (277)

20 Partiendo del compuesto 276 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 260 (esquema 59, ejemplo 218, etapa 2) se obtuvo el compuesto del epígrafe 277 con un 77% de rendimiento como un sólido blanquecino. EM (m/z): 360,1(M+H) (encontrado).

Etapas 4: 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-*N,N*,7-trimetil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida (278)

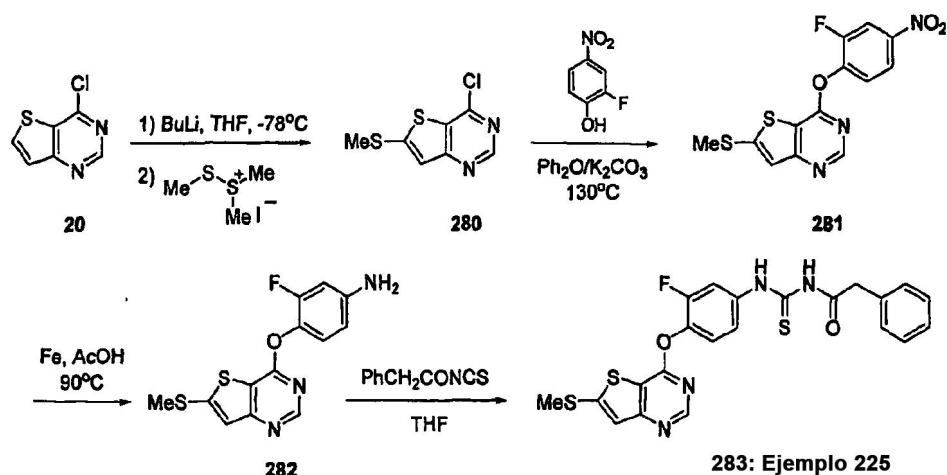
25 Partiendo del compuesto 277 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 261 (esquema 59, ejemplo 218, etapa 3) se obtuvo el compuesto del epígrafe 278 con un 72 % de rendimiento como un sólido blanquecino. EM (m/z): 330,1(M+H) (encontrado).

Etapas 5: 4-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-*N,N*,7-trimetil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida (279)

30 Partiendo del compuesto 278 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 262a (esquema 59, ejemplo 218, etapa 4) se obtuvo el compuesto del epígrafe 279 con un 98% de rendimiento como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 12,45 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,06 (s, 3H). EM (m/z): 507,1(M+H) (encontrado).

35 (m/z): 507,1(M+H) (encontrado).

Esquema 64



40

EJEMPLO 225

N-(3-Fluoro-4-(6-(metiltio)thieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (283)

45 Etapas 1: 4-cloro-6-(metiltio)thieno[3,2-*d*]pirimidina (280)

A una solución de 20 (mostrado en el esquema 4) (200 mg, 1,18 mmol) en THF (11 ml) se añadió *n*-BuLi (566 μ l, 1,42 mmol, 2,5M en THF) muy lentamente a -78 °C y la mezcla se agitó durante 15 min a las mismas condiciones.

Se añadió gota a gota una solución de dimetil sulfóxido (160 μ l, 1,77 mmol) y MeI (110 μ l, 1,77 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2h a -78 °C, se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, y se extrajo con DCM. El extracto se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró proporcionando el compuesto del epígrafe 280 (210 mg, 82% de rendimiento) como un sólido amarillento. EM (m/z): 217,0(M+H) (encontrado).

Etapa 2: 4-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-6-(metiltio)tieno[3,2-*d*]pirimidina (281)

Una mezcla de 280 (210 mg, 0,97 mmol), 2-fluoro-4-nitrofenol (278 mg, 1,77 mmol) y K₂CO₃(560 mg, 3,54 mmol) en Ph₂O (10 ml) se calentó a 130 °C 60 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con una elución con gradiente (hexano hasta hexano/EtOAc, 1: 1) proporcionando el compuesto del epígrafe 281 (288 mg, 88% de rendimiento) como un sólido amarillento. EM (m/z): 338,1(M+H) (encontrado).

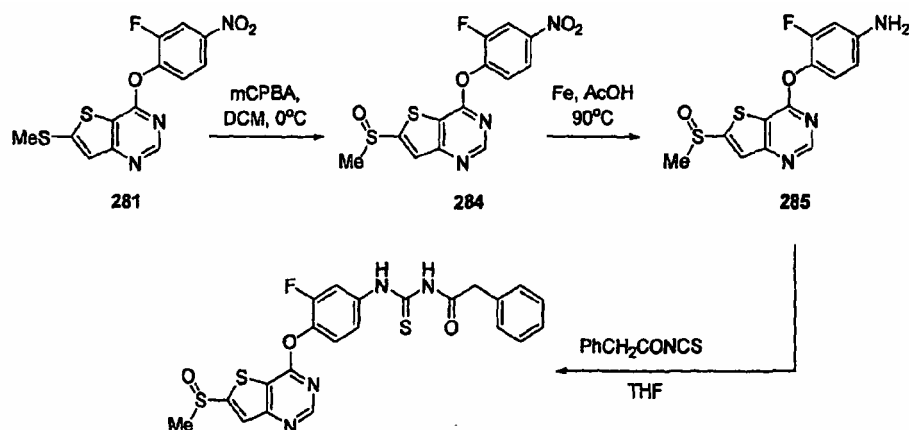
Etapa 3: 3-Fluoro-4-(6-(metiltio)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)bencenammina (282)

A una solución de 281 (288 mg, 0,94 mmol) en AcOH (25 ml) a 90 °C, se añadió polvo de hierro (238 mg, 4,25 mmol), y la mezcla de reacción se agitó intensamente a 90 °C durante 10 min, se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente EtOAc) proporcionando el compuesto del epígrafe 282 (248 mg, 95%) como un sólido blanquecino. EM (m/z): 308,1(M+H) (encontrado).

Etapa 4: *N*-(3-Fluoro-4-(6-(metiltio)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (283)

Una mezcla de 282 (248 mg, 0,80 mmol) e isotiocianato de 2-fenilacetilo (214 mg, 1,20 mmol) en THF (8 ml) se agitó durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna, eluyente EtOAc/hexano (3: 7), proporcionando el compuesto del epígrafe 283 (200 mg, 52% de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,42 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,35 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), EM (m/z): 485,1(M+H) (encontrado).

Esquema 65



266: Ejemplo 226

EJEMPLO 226

N-(3-Fluoro-4-(6-(metilsulfinil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (286)

Etapa 1: 4-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-6-(metilsulfinil)tieno[3,2-*d*]pirimidina (284)

Una mezcla de 281 (1,1g, 3,2 mmol) y *m*-CPBA (77%, 890 mg, 12,8 mmol) en DCM a 0 °C se agitó durante 2 horas, se diluyó con DCM, se lavó con agua helada, solución de NaHCO₃ y de nuevo agua; se secó y se concentró dando el compuesto del epígrafe 284 (1,15 g, cuantitativo) como un sólido amarillento. EM (m/z): 354,0(M+H) (encontrado).

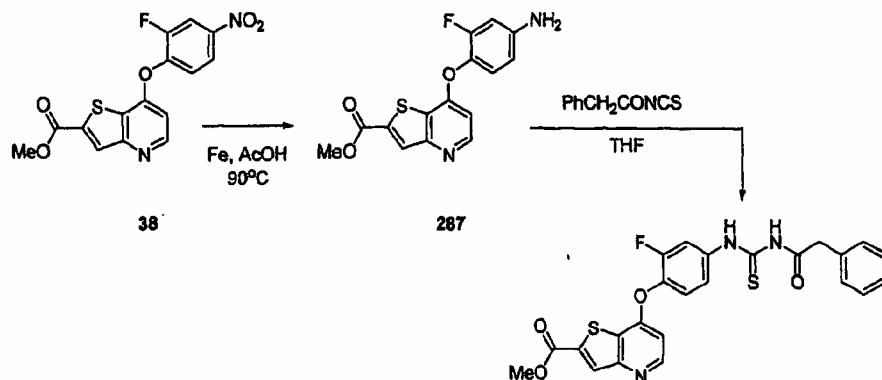
Etapa 2: 4-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-6-(metilsulfinil)tieno[3,2-*d*]pirimidina (285)

Partiendo del compuesto 284 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 282 (esquema 64, etapa 3, ejemplo 225), se obtuvo el compuesto del epígrafe 285 con un 34% de rendimiento como un sólido blanquecino. EM (m/z): 324,0 (M+H) (encontrado).

Etapa 3: *N*-(3-Fluoro-4-(6-(metilsulfinil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (286)

Partiendo del compuesto 285 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 283 (esquema 64, etapa 4, ejemplo 225), se obtuvo el compuesto del epígrafe 286 con un 36% de rendimiento como un sólido blanquecino. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,45 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H, $J_1=2,3\text{Hz}$, $J_2=10,9\text{Hz}$), 7,55 (t, 1H, $J=8,6\text{Hz}$), 7,48 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 4H), 7,28-7,25 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,08 (s, 3H). EM (m/z): 501,0(M+H) (encontrado).

Esquema 66



288: Ejemplo 227

EJEMPLO 227

Clorhidrato de 7-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (288)

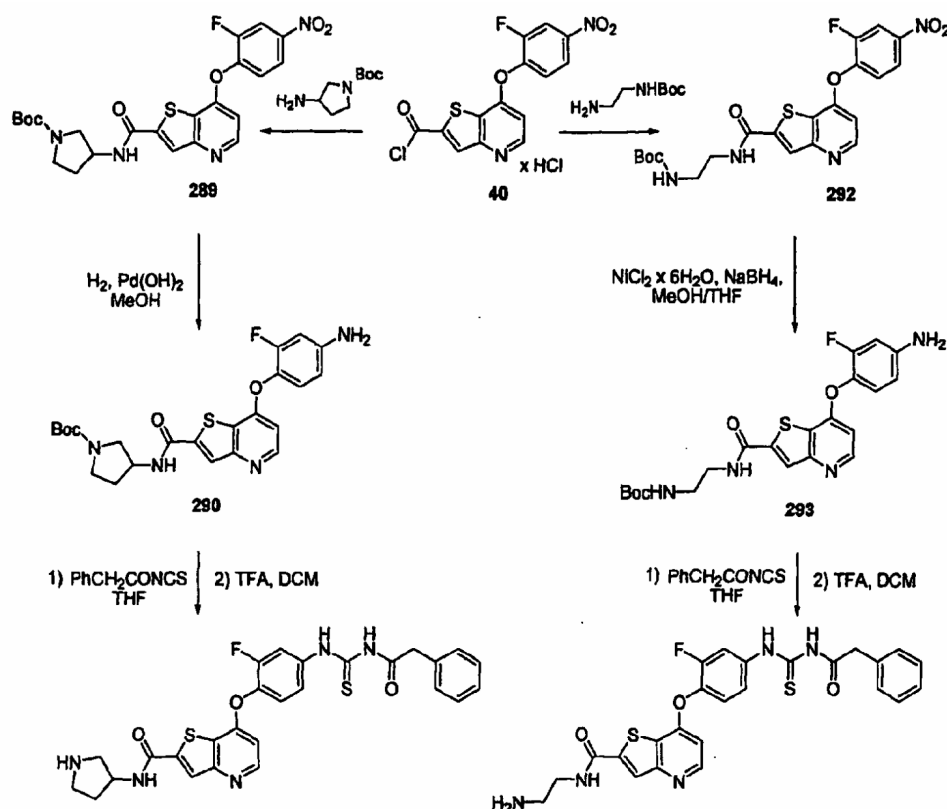
Etapa 1: 7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (287)

Partiendo del compuesto nitro 38 (mostrado en el esquema 7) y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 261 (esquema 59, etapa 3, ejemplo 218), se obtuvo el compuesto del epígrafe 287 con un 86% de rendimiento como un sólido blanquecino. EM (m/z): 319,0 (M+H) (encontrado).

Etapa 2: Clorhidrato de 7-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (288)

Partiendo de la amina 287, siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 269b (esquema 561, ejemplo 222) y reemplazando el isotiocianato de 2-(2,6-diclorofenil)acetilo por isotiocianato de 2-fenilacetilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe 288 con un 72% de rendimiento como un sólido amarillento. RMN de ^1H (d-DMSO) δ (ppm): 12,51 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H, $J_1=5,1\text{Hz}$, $J_2=0,4\text{Hz}$), 8,24 (s, 1H, $J=0,4\text{Hz}$), 8,02 (dd, 1H, $J_1=1,8\text{Hz}$, $J_2=13,4\text{Hz}$), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,81 (d, 1H, $J=5,5\text{Hz}$), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 2H). EM (m/z): 496,3 (M+H) (encontrado).

Esquema 67



291: Ejemplo 228 294: Ejemplo 229

5 EJEMPLO 228

7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-N-(pirrolidin-3-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamida (291)

Etapa 1: 3-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido) pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (289)

Una solución de 40 (mostrado en el esquema 7, 600 mg, 1,54 mmol), 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (369 mg, 2,0 mmol) en DCM (15 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna, eluyentes EtOAc y EtOAc/MeOH (10: 1), proporcionando el compuesto del epígrafe 289 (160 mg, 20%) como un sólido blanquecino. EM (m/z): 503,3 (M+H) (encontrado).

Etapa 2: 3-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido) pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (290)

Una mezcla de 289 (90 mg, 0,18 mmol) y Pd(OH)₂ en MeOH (2 ml) se sometió a hidrogenación a 101330 Pa durante 1 hora. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró proporcionando el compuesto del epígrafe 290 (60 mg, 70% de rendimiento) como un sólido amarillento. EM (m/z): 473,2 (M+H) (encontrado).

Etapa 3: 7-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-N-(pirrolidin-3-il)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamida (291)

Se agitó durante 30 minutos una solución de 290 (40 mg, 0,084 mmol) e isotiocianato de 2-fenilacetil (22 mg, 0,126 mmol) en THF (2 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente EtOAc), proporcionando un material sólido, que se disolvió en una mezcla de TFA/DCM (0,5 ml/0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Aqasil C18, eluyente de gradiente, MeOH al 60-95% en agua, 45 min) proporcionando el compuesto del epígrafe 291 (8 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (d-DMSO) δ (ppm): 9,27 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,33-7,31 (m, 4H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,11-3,03 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H). EM (m/z): 550,2(M+H) (encontrado).

35 EJEMPLO 229

N-(2-Aminoetil)-7-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamida (294)

Etapa 1: 2-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido) etilcarbamato de *tert*-butilo (292)

Una solución de 40 (mostrado en el esquema 7, 100 mg, 0,26 mmol), clorhidrato de *N*-Boc-*N*-metiletilendiamina (50 mg, 0,26 mmol) y Et₃N (36 µl, 0,52 mmol) en DCM (2 ml) se agitó durante 4h a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (10 ml). La mezcla reunida se lavó con salmuera y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y el extracto se reunió con la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró proporcionando el compuesto del epígrafe 292 (119 mg, 96%, bruto) como sólido amarillento. EM (m/z): 477,1 (M+H) (encontrado).

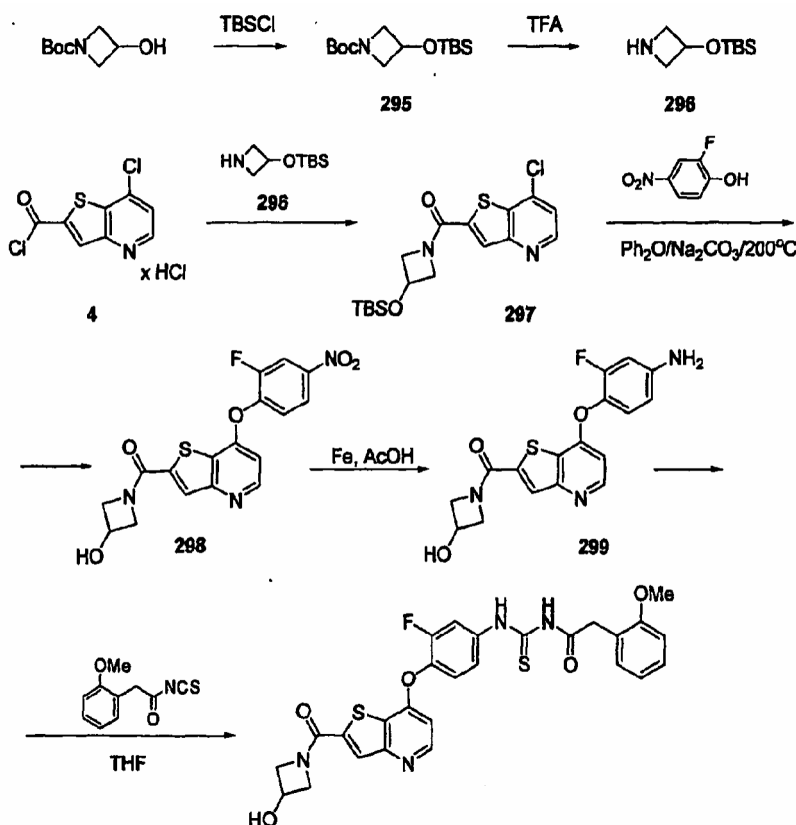
Etapa 2: 2-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)-etilcarbamato de *tert*-butilo (293)

A una solución de 292 (80 mg, 0,17 mmol) en MeOH/THF (1,7 ml/1,7 ml) a 0 °C, se añadió NiCl₂ x 6H₂O (85 mg, 0,35 mmol), seguido por la adición de NaBH₄ (26 mg, 0,68 mmol), en varias porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se trató con HCl acuoso 2N (2 ml), se filtró; el filtrado se neutralizó con NH₄OH acuoso hasta pH 7 y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo (75 mg, rendimiento cuantitativo, bruto) se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación posterior. EM (m/z): 447,1(M+H) (encontrado).

Etapa 3: *N*-(2-Aminoetil)-7-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamida (294)

Siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 291 (ejemplo 228), se obtuvo el compuesto del epígrafe con un 3% de rendimiento como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (d-DMSO) δ (ppm): 9,00 (d, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,26-7,25 (m, 3H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,30-3,20 (m, 6H). EM (m/z): 524,3(M+H).

Esquema 68



300: Ejemplo 230

EJEMPLO 230

N-(3-Fluoro-4-(2-(3-hidroxiacetidin-1-carbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(2-metoxifenil)acetamida (300)

Etapa 1: 3-(*tert*-Butildimetilsililo)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (295)

Se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente una solución de 3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 5,77 mmol), TBSCl (6,35 mmol, 956 mg) en DCM (11,5 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió EtOAc al residuo, y el material sólido se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con elución con gradiente con EtOAc/hexano (9:1) hasta EtOAc/hexano (1:1), proporcionando el compuesto del epígrafe 295 (1,25 g, 75% de rendimiento) como un jarabe. EM (m/z): 310,1 (M+23).

Etapas 2: 3-(*tert*-Butildimetilsililo)azetidina (296)

Se agitó durante 1 h a temperatura ambiente una mezcla de 295 (200 mg, 0,696 mol), DCM (1 ml) y TFA (1 ml), se concentró a presión reducida; NaOH (1M, 15 ml) se añadió al residuo y la suspensión se extrajo con DCM, el extracto se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se concentró, proporcionando el compuesto del epígrafe 296 (90,4 mg, 69% de rendimiento) como un jarabe. EM (m/z): 188,1 (M+1).

Etapas 3: (3-(*tert*-Butildimetilsililo)azetidín-1-il)(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)metanona (297)

Partiendo del cloruro de acilo 4 (esquema 1), reemplazando la dimetil amina por la amina 296 y siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de amida 5 (también el esquema 1), se obtuvo el compuesto del epígrafe 297 con un 64% de rendimiento como un jarabe. EM (m/z): 383,0 (M+1).

Etapas 4: (7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona (298)

Partiendo de la amida 297 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 230 (esquema 50, ejemplo 203), se obtuvo el compuesto del epígrafe 298 con un 39% de rendimiento como un jarabe. EM (m/z): 389,05 (M+1).

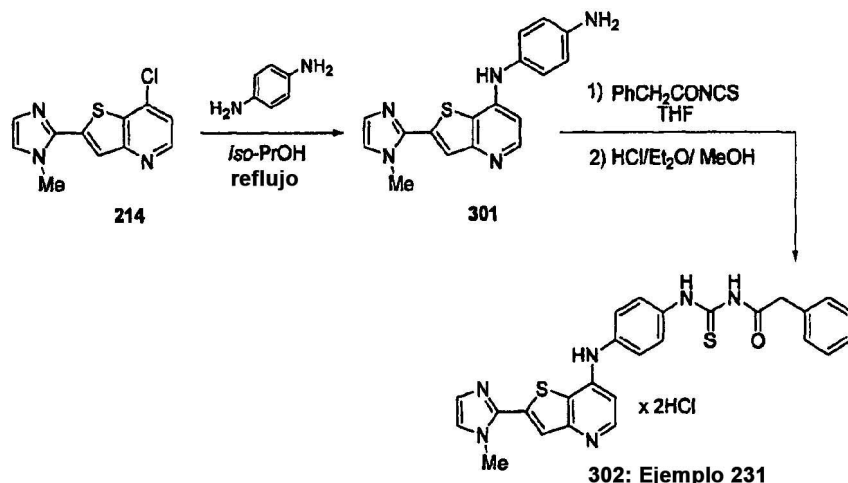
Etapas 5: (7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona (299)

Partiendo del compuesto nitro 298 y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis de la amina 231 (esquema 50, ejemplo 203), se obtuvo el compuesto del epígrafe 299 con un 83% de rendimiento. EM (m/z): 359,07 (M+1).

Etapas 6: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(3-hidroxiazetidín-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)carbamotioil)-2-(2-metoxifenil)acetamida (300)

Partiendo de la amina 299, siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 232a (esquema 50, ejemplo 203) pero reemplazando isotiocianato de 2-fenilacetilo por isotiocianato de (2-metoxi-fenil)-acetilo se obtuvo el compuesto del epígrafe 300 con un 39% de rendimiento como un sólido cremoso. RMN de ^1H : (CD_3OD) δ (ppm): 12,58 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,09 (d, $J=12,3\text{Hz}$, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,50 (d, $J=5,9\text{Hz}$, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,87-3,78 (m, 6H). EM (m/z): 567,0 (M+1).

Esquema 69



EJEMPLO 231

N-(4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilamino)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (302)

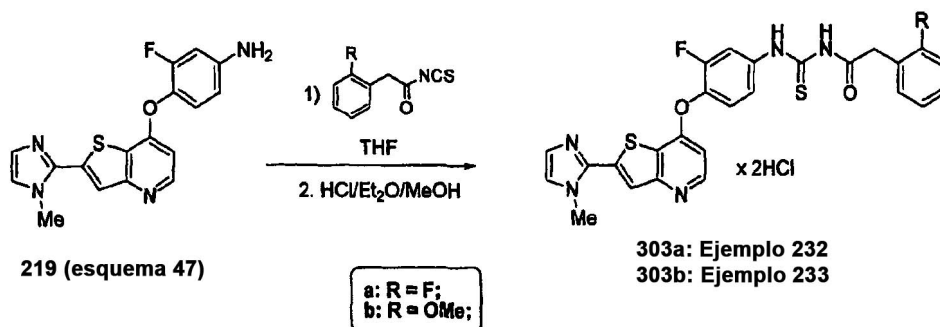
Etapla 1: *N*¹-(2-(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-il)benceno-1,4-diamina (301)

Una mezcla de 214 (500 mg, 2,0 mmol, esquema 46) y benceno-1,4-diamina (500 mg, 4,62 mmol) en iso-PrOH (15 ml) se llevó a reflujo durante una noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El sólido se recogió, se lavó con mezcla de iso-PrOH/H₂O, proporcionando el compuesto del epígrafe 301 (300 mg, 44% de rendimiento) como un sólido amarillento. EM (m/z): 322,1(M+H) (encontrado).

Etapla 2: *N*-(4-(2-(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilamino)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (302)

Partiendo del compuesto 301, siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 269b (esquema 61, ejemplo 222) pero reemplazando isotiocianato de 2-(2,6-diclorofenil)acetilo por isotiocianato de 2-fenilacetilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe 302 con un 12% de rendimiento, como un sólido amarillento. RMN de ¹H (d-DMSO) δ (ppm): 12,47 (s, 1H), 11,76 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J=6,9Hz), 7,84 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,94 (d, 1H, J=6,8Hz), 3,98 (s, 3H), 3,81 (s, 2H). EM (m/z): 499,1(M+H) (encontrado).

Esquema 70



EJEMPLO 232

Diclorhidrato de *N*-(3-fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-(2-fluorofenil)acetamida (303a)

Una mezcla de anilina 219 (100 mg, 0,29 mmol, esquema 47) y isotiocianato de 2-(2-fluorofenil)acetilo (115 mg, 0,58 mmol) en THF (3 ml) se agitó durante 1 hora, se cargó directamente en una columna que contenía gel de sílice y eluyó secuencialmente con EtOAc y EtOAc/MeOH (100:1), produciendo un sólido blanco. Este material se suspendió en MeOH (5 ml) y HCl (1,0M en éter, 1 ml) se añadió formando una solución transparente que se evaporó hasta sequedad. El residuo se lavó con éter, se suspendió en H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del epígrafe (80 mg, 45% de rendimiento) como un sólido amarillento. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 12,42 (s, 1H), 11,88 (s, 1H), 8,65(d, 1H, J= 5,5Hz), 8,20 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=1,7Hz), 7,74 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 3H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J=5,5Hz), 4,02 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), EM (m/z): 536,2(M+H) (encontrado).

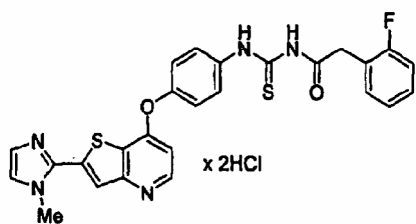
EJEMPLO 233

Diclorhidrato de *N*-(3-fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-(2-metoxifenil)acetamida (303b)

Partiendo del compuesto 219, siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis de 303a (ejemplo 232) pero reemplazando isotiocianato de 2-(2-fluorofenil)acetilo por isotiocianato de 2-(2-metoxifenil)acetilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe 303b con un 44% como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (d-DMSO) δ (ppm): 12,55 (s, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 6,98 (d, 1H, J=8,2Hz), 6,90(dt, 1H, J₁=1,0Hz, J₂=7,4Hz), 6,79 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,77 (s, 3H). EM (m/z): 548,3(M+H) (encontrado).

EJEMPLO 234

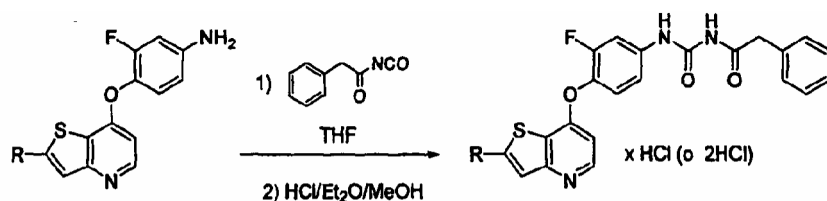
Diclorhidrato de 2-(2-fluorofenil)-*N*-(4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi) fenilcarbamoil) acetamida (304)



304: Ejemplo 234

- 5 Partiendo del compuesto 214 (esquema 46) y siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 228 (ejemplo 202) y 303a (ejemplo 232), se obtuvo el compuesto del epígrafe 234 con un 31% de rendimiento como un sólido blanquecino. RMN de ^1H (d-DMSO) δ (ppm): 12,34 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,40-7,13 (m, 6H), 6,86 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,93 (s, 2H). EM (m/z): 518,1(M+H) (encontrado).

Esquema 71



15 194 (esquema 40) 305a: Ejemplo 235

219 (esquema 47) 305b: Ejemplo 236

177 (esquema 35) 305c: Ejemplo 237

R	Compuesto n°
	194 y 305a
	219 y 305b
	177 y 305c

EJEMPLO 235

Clorhidrato de *N*-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil-carbamoil)-2-fenilacetamida (305a)

Una mezcla de 194 (93 mg, 0,26 mmol, esquema 40) y isocianato de 2-fenilacetilo (83 mg, 0,62 mmol) [J. Hill, et al. JACS, 62; 1940; 1595] se agitó durante 1h a temperatura ambiente, se cargó directamente en una columna de cromatografía ultrarrápida y eluyó con EtOAc. Se obtuvo un sólido blanco que se suspendió en MeOH y se trató con HCl (1 ml, 1,0M en Et₂O) formando una solución transparente. La solución se concentró formando un precipitado que se recogió por filtración, proporcionando el compuesto del epígrafe 305a (48 mg, 33% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (d-DMSO) δ (ppm): 11,05 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 5H), 6,74 (d, 1H), 3,85 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,51 (t, 2H), 1,98-1,86 (m, 2H). EM (m/z): 519,2(M+H) (encontrado).

EJEMPLO 236

Diclorhidrato de *N*-(3-fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (305b)

Partiendo del compuesto 219 (esquema 47) y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del

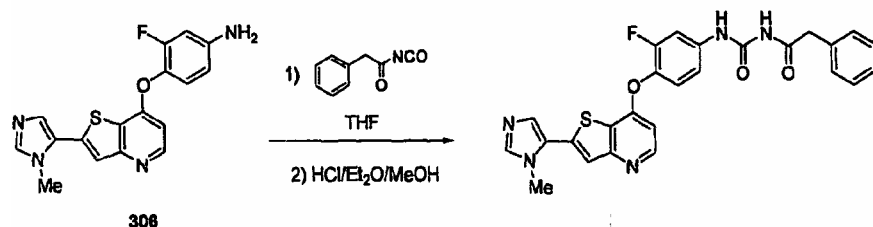
compuesto 305a, se obtuvo el compuesto del epígrafe 305b con un 15% de rendimiento como un sólido blanco. RMN de ^1H (d-DMSO) δ (ppm): 11,07 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,67 (d, 1H, $J=5,5\text{Hz}$), 8,27 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (t, 1H, $J=8,6\text{Hz}$), 7,46 (d, 1H), 7,34-7,28 (m, 5H), 6,85 (d, 1H, $J=5,3\text{Hz}$), 4,03 (s, 3H), 3,74 (s, 2H). EM (m/z): 502,2(M+H) (encontrado).

EJEMPLO 237

Diclorhidrato de *N*-(3-fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (305c)

Partiendo del compuesto 177 (esquema 35) y siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis del compuesto 305a, se obtuvo el compuesto del epígrafe 305c con un 54% de rendimiento como un sólido blanco. RMN de ^1H (d-DMSO) δ (ppm): 11,08 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, $J=6,2\text{Hz}$), 8,26 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H, $J_1=12,9\text{Hz}$, $J_2=2,5\text{Hz}$), 7,53 (t, 1H, $J=8,8\text{Hz}$), 7,65 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, $J=6,1\text{Hz}$), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 2H). EM (m/z): 502,1(M+H) (encontrado).

Esquema 72



307: Ejemplo 238

EJEMPLO 238

N-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (307)

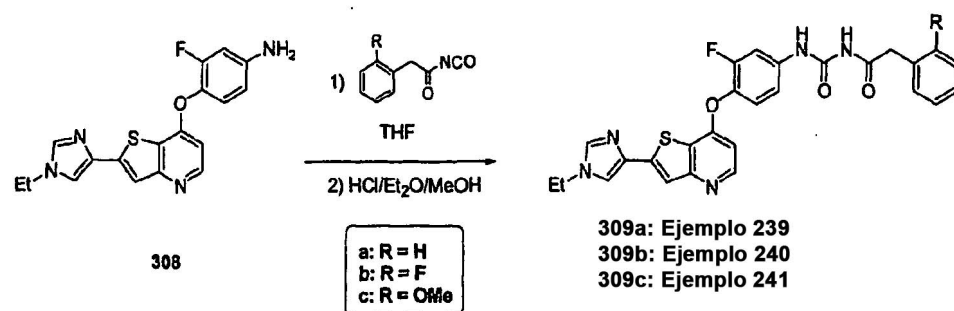
3-Fluoro-4-[2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi]-fenilamina (306)

Partiendo del compuesto 98 (esquema 19) y siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 12 (esquema 2, etapas 1-4) pero reemplazando 2-bromotiazol en la etapa de acoplamiento de Stille por 5-bromo-1-metil-1*H*-imidazol (Tabla 9), se obtuvo el compuesto del epígrafe 306. EM (m/z): 341,0(M+H) (encontrado).

N-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (307)

Una mezcla de 306 (99 mg, 0,29 mmol) e isocianato de 2-fenilacetilo (97 mg, 0,60 mmol) [A. J. Hill, et al. JACS, 62: 1940; 1595] se agitó durante 1h a temperatura ambiente, se cargó directamente en una columna de cromatografía ultrarrápida y eluyó con gradiente con EtOAc, hasta MeOH/EtOAc (10:90) proporcionando el compuesto del epígrafe 307 (42% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (d-DMSO) δ (ppm): 11,11 (s, 1H), 10,68 (s, 1H, $J=5,5\text{Hz}$), 8,49(d), 7,85 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J_1=12,9\text{Hz}$, $J_2=2,4\text{Hz}$), 7,76 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 6,61 (d, 1H, $J=5,5\text{Hz}$), 3,89 (s, 3H), 3,74 (s, 2H). EM (m/z): 502,4 (M+H) (encontrado).

Esquema 73



EJEMPLO 239

N-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (309a)

4-[2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi]-3-fluoro-fenilamina (308)

- 5 Partiendo del compuesto 98 (esquema 19) y siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 12 (esquema 2, etapas 1-4) pero reemplazando 2-bromotiazol en la etapa de acoplamiento de Stille por 4-bromo-1-etil-1*H*-imidazol (Tabla 9), se obtuvo el compuesto del epígrafe 308. EM (m/z): 355,1 (M+H) (encontrado). *N*-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-2-fenilacetamida (309a)
- 10 Una mezcla de 308 (300 mg, 0,85 mmol) e isocianato de 2-fenilacetilo (164 mg, 1,02 mmol) [Arthur J. Hill, et al. JACS, 62;1940;1595] se agitó durante 1h a temperatura ambiente, se cargó directamente sobre una columna de cromatografía ultrarrápida y eluyó con gradiente con EtOAc, hasta MeOH/EtOAc (20:80) proporcionando el compuesto del epígrafe 309a (45% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (d-DMSO) δ (ppm): 11,07 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J=5,5Hz), 7,94 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,80 (dd, 1H, J₁=13,1Hz, J₂=2,4Hz), 7,77 (d, 1H, J=1,1Hz), 7,65 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,35-7,19 (m, 4H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,54 (dd, 1H, J₁=5,5Hz, J₂=0,8Hz), 4,03(q, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,38 (t, 3H). EM (m/z): 516,1(M+H) (encontrado).
- 15

EJEMPLO 240

- 20 *N*-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-2-(2-fluorofenil)acetamida (309b)

Una mezcla de 308 (320 mg, 0,90 mmol) e isocianato de (2-fluoro-fenil)-acetilo (600 mg, 3,35 mmol) [A. J. Hill, et al. JACS, 62; 1940; 1595] se agitó durante 1h a temperatura ambiente, se cargó directamente sobre una columna de cromatografía ultrarrápida y eluyó con gradiente con EtOAc, hasta MeOH/EtOAc (20:80), proporcionando el compuesto del epígrafe 309b con un 42% de rendimiento como un sólido blanco. RMN de ¹H (d-DMSO) δ (ppm): 11,10 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J=5,5Hz), 7,94 (d, 1H, J=1,1Hz), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,45-7,30 (m, 4H), 7,19-7,16 (m, 2H), 6,54 (dd, 1H, J₁=0,7Hz, J₂=5,4Hz), 4,04(q, 2H), 3,83 (s, 2H), 1,38 (t, 3H). EM (m/z): 534,1(M+H) (encontrado).

25

30 EJEMPLO 241

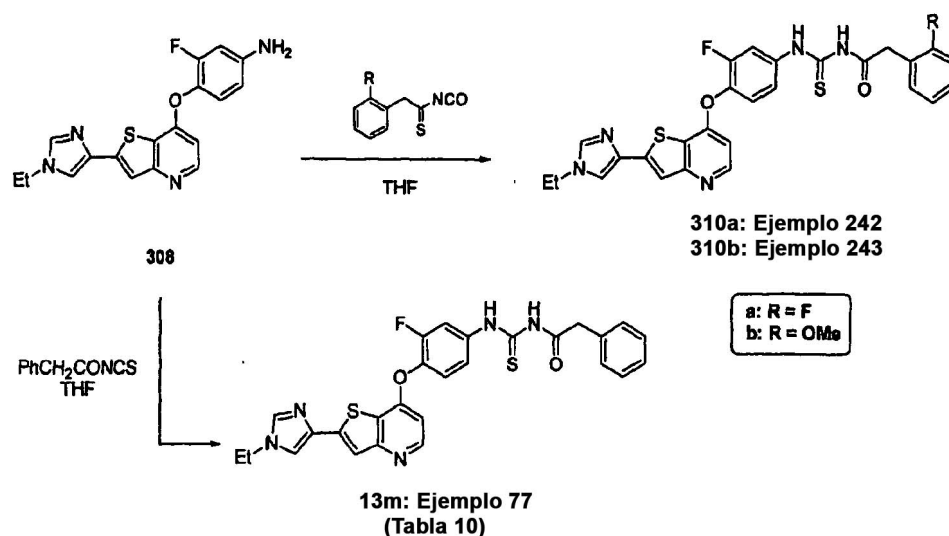
N-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-2-(2-metoxifenil)acetamida (309c)

Una mezcla de 308 (370 mg, 1,05 mmol) e isocianato de (2-metoxi-fenil)-acetilo (240 mg, 1,25 mmol) [A. J. Hill, et al. JACS, 62; 1940; 1595] se agitó durante 1h a temperatura ambiente, se cargó directamente sobre una columna de cromatografía ultrarrápida y eluyó con EtOAc, proporcionando el compuesto del epígrafe 309c con un 42% de rendimiento como un sólido blanco. RMN de ¹H (d-DMSO) δ (ppm): 10,98 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J=5,3Hz), 7,94 (d, 1H, J=1,2Hz), 7,81 (dd, 1H, J₁=13,1Hz, J₂=2,4Hz), 7,77 (d, 1H, J=0,9Hz), 7,65 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,89(dt, 1H, J₁=0,8Hz, J₂=8,2Hz), 6,54 (d, 1H, J=5,5Hz), 4,04(q, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 1,38 (t, 3H). EM (m/z): 546,1(M+H) (encontrado).

35

40

Esquema 74



- 45 EJEMPLO 242

1-{4-[2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)-tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi]-3-fluoro-fenil}-3-[2-(2-fluoro-fenil)-acetil]-tiourea (310a)

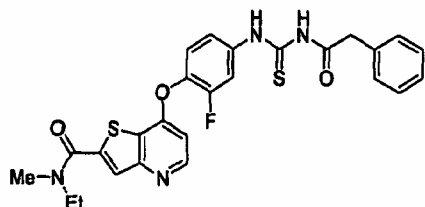
A una suspensión de 308 (385 mg, 0,99 mmol) en THF (10 ml) se añadió isotiocianato de 2-(2-fluorofenil)acetilo (263 mg, 1,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se transfirió a una columna de cromatografía ultrarrápida y eluyó con EtOAc/MeOH 19:1, proporcionando el compuesto del epígrafe 310a (366,9 mg, 67% de rendimiento) como un sólido cremoso. RMN de ^1H : (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,42 (s, 1H), 11,87 (s, 1H), 8,44 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 8,02 (d, $J=11,5\text{Hz}$, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,06 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 4,04 (q, $J=7,3\text{Hz}$, 2H), 3,92 (s, 2H), 7,4 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H). EM (m/z): 550,0 (M+1).

EJEMPLO 243

1-{4-[2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)-tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi]-3-fluoro-fenil}-3-[2-(2-metoxi-fenil)-acetil]-tiourea (310b)

Partiendo del compuesto 308, siguiendo el procedimiento descrito antes para la síntesis de 310a pero reemplazando isotiocianato de 2-(2-fluorofenil)acetilo por isotiocianato de (2-metoxi-fenil)-acetilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe 310b con un 82% de rendimiento. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,57 (s, 1H), 11,76 (s, 1H), 8,45 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,96 (d, $J=1\text{Hz}$, 1H), 7,79 (d, $J=1\text{Hz}$, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,0 (d, $J=7,4\text{Hz}$, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,59 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 4,06 (q, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,4 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H). EM (m/z): 562,0 (M+1).

EJEMPLO 244

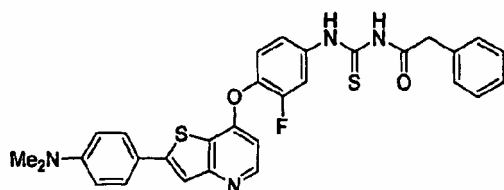


311: Ejemplo 244

N-Etil-7-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-*N*-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamida (311)

El compuesto del epígrafe 311 se obtuvo siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 8a (esquema 1, ejemplo 1) pero reemplazando dimetilamina en la etapa 4 por *N*-metiletanamina. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (ppm) 12,49 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,64 (d, $J=5,48\text{ Hz}$, 1H), 8,03 (d, $J=12,7\text{ Hz}$, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 6,82 (d, $J=5,3\text{ Hz}$, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 1,10 m, 3H). EM (calculado) 522,1, encontrado 523,2 (M+H).

EJEMPLO 245

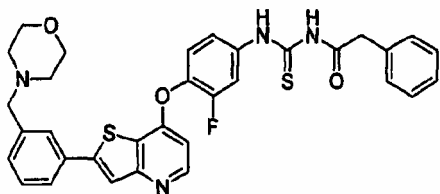


312: Ejemplo 245

N-(4-(2-(4-(Dimetilamino)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)carbamotioil)-2-fenilacetamida (312)

El compuesto del epígrafe 312 se obtuvo siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 50 (esquema 10, ejemplo 55) pero reemplazando 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano en la primera etapa por ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico. RMN de ^1H (DMSO): 12,48 (1H, s), 11,83 (1H, s), 8,44 (1H, d, $J=5,48\text{ Hz}$), 7,99 (1H, d, $J=12,91\text{ Hz}$), 7,77 (1H, s), 7,68 (2H, d, $J=8,41\text{ Hz}$), 7,51 (2H, ancho), 7,33-7,28 (5H, m), 6,77 (2H, d, $J=8,22\text{ Hz}$), 6,56 (1H, d, $J=4,89\text{ Hz}$), 3,81 (2H, s), 2,96 (6H, s). EM: calculado: 556,7, encontrado: 556,9 (M+H).

EJEMPLO 246

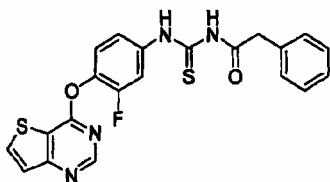


313: Ejemplo 246

5 *N*-(3-Fluoro-4(2-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (313)

El compuesto del epígrafe 313 se obtuvo siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 75 (esquema 15) pero partiendo de 4-(3-bromobencil)morfolina en lugar de 3-bromobencil-(2-metoxietil)carbamato de *terc*-butilo (65). RMN de ^1H (DMSO): 12,49 (1H, s), 11,84 (1H, s), 8,52 (1H, d, $J=5,48$ Hz), 8,05 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J=12,72$ Hz), 7,79-7,78 (2H, m), 7,53 (2H, ancho), 7,46 (1H, t, $J=7,63$ Hz), 7,39 (1H, d, $J=7,63$ Hz), 7,34-7,26 (5H, m), 6,66 (1H, d, $J=5,28$ Hz), 3,82 (2H, s), 3,57 (4H, ancho), 3,32 (2H, s), 2,38 (4H, ancho). EM: calculado: 612,7, encontrado: 613,3 ($M+1$).

EJEMPLO 247

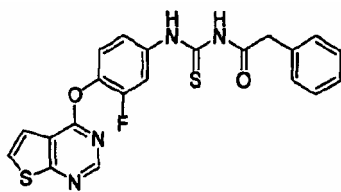


314: Ejemplo 247

20 *N*-(3-Fluoro-4-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (314)

El compuesto del epígrafe 314 se obtuvo siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 173 (esquema 34, ejemplo 135) pero reemplazando 3-cloro-4-nitrofenol en la etapa 1 por 2-fluoro-4-nitrofenol. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,42 (s ancho, 1H), 11,79 (s ancho, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 2,4$ y $12,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 2,4$ y $8,4$ Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 4H), 7,30-7,27 (m, 1H), 3,82 (s, 2H). EMBR: 438,1(calculado) 439,1 (encontrado).

EJEMPLO 248



315: Ejemplo 248

35 *N*-(3-Fluoro-4-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-fenilacetamida (315)

El compuesto del epígrafe 315 se obtuvo partiendo del compuesto 205 (esquema 44) y siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis del compuesto 314. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,42 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 2,0$ y $12,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 2,4$ y $8,4$ Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 3,82 (s, 2H). EMBR: 438,4 (calc) 439,3 (encontrado).

EJEMPLOS DE ENSAYO

Ejemplo de ensayo 1

Inhibición de la actividad de c-met y VEGF

Se usaron los siguientes protocolos para analizar los compuestos de la invención.

Ensayos *in vitro* de la tirosina cinasa del receptor (receptor del HGF/c-met y receptor del VEGF KDR)

- 5 Estos ensayos miden la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad enzimática del receptor del HGF/c-met humano recombinante y la actividad enzimática del receptor del VEGF.

10 Un ADNc de 1,3 kb correspondiente al dominio intracelular de c-Met o c-Met IC (número de acceso en Genbank NP000236-1 aminoácido 1078 a 1337) se clonó en los sitios BamHI/XhoI del vector pBlueBacHis2A (Invitrogen) para la producción de una versión marcada con histidina de dicha enzima. Esta construcción se usó para generar baculovirus recombinante usando el sistema Bac-N-Blue™ de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Invitrogen).

15 La proteína c-Met IC se expresó en células Hi-5 (*Trichoplusia Ni*) tras infección con la construcción del baculovirus recombinante. En resumen, células Hi-5 cultivadas en suspensión y mantenidas en medio sin suero (Sf900 II suplementado con gentamicina) a una densidad celular de aproximadamente 2×10^6 células/ml se infectaron con los virus mencionados anteriormente con una multiplicidad de infección (MOI) de 0,2 durante 72 horas a 27 °C con agitación a 120 rpm en un agitador rotatorio. Las células infectadas se recogieron mediante centrifugación a 398 g durante 15 minutos. Los sedimentos celulares se congelaron a -80 °C hasta la purificación.

20 Todas las etapas descritas en la extracción y purificación celular se realizaron a 4 °C. Los sedimentos de las células Hi-5 congeladas infectadas con el baculovirus recombinante C-Met IC se descongelaron y se volvieron a suspender suavemente en tampón A (Tris 20mM, pH 8,0, 10% de glicerol, 1 µg/ml de pepstatina, 2 µg/ml de aprotinina y leupeptina, 50 µg/ml de TLCK y E64 10 µM, DTT 0,5mM y levamisol 1mM) usando 3 ml de tampón por gramo de células. La suspensión se homogeneizó con Dounce, tras lo cual se centrifugó a 22.500 g durante 30 minutos a 4 °C. El sobrenadante (extracto celular) se usó como material de partida para la purificación de c-Met IC.

30 El sobrenadante se cargó en una columna QsepharoseFF (Amersham Biosciences) equilibrada con tampón B (Tris 20 mM, pH 8,0, 10% de glicerol) suplementado con NaCl 0,05M. Después de un lavado con diez volúmenes de columna (CV) con tampón de equilibrado, las proteínas unidas eluyeron con un gradiente lineal salino de 5 VC a NaCl de 0,05 a 1M en tampón B. Normalmente, la conductividad de determinadas fracciones varió entre 6,5 y 3,7 mS/cm. Este eluato de la columna Qsepharose tenía una concentración estimada de NaCl de 0,33M y se suplementó con una solución 5M de NaCl con el fin de aumentar la concentración de NaCl a 0,5M y, también, con una solución de imidazol 5M (pH 8,0) para llegar a una concentración final de imidazol de 15 mM. Este material se cargó en una columna de afinidad HisTrap (GE Healthcare) equilibrada con tampón C (NaPO₄ 50mM, pH 8,0, NaCl 0,5M, 10% de glicerol) suplementado con imidazol 15mM. Después de un lavado con 10 VC con tampón de equilibrado y un lavado con 8 VC con el tampón C + imidazol 40 mM, las proteínas unidas eluyeron tras un gradiente lineal de 8 VC (de 15 a 500 Mm) de imidazol en el tampón C. Las fracciones enriquecidas con C-Met IC de esta etapa cromatográfica se combinaron en base al análisis SDS-PAGE. El conjunto de enzimas fue sometido a intercambio de tampón usando una columna PD-10 (GE Healthcare) contra el tampón D (HEPES 25Mm, pH 7,5, NaCl 0,1M, 10% de glicerol y mercaptoetanol 2mM) Las concentraciones de las preparaciones de la proteína final C-Met IC fueron de aproximadamente 0,5 mg/ml, con una pureza aproximada del 80%. Las soluciones madre de la proteína c-Met IC purificada se suplementaron con BSA a 1mg/ml, se tomaron alícuotas y se congelaron a -80 °C antes de usar en un ensayo enzimático.

45 En el caso del receptor de VEGF KDR, un ADNc de 1,6 kb correspondiente al dominio catalítico de VEGFR2 o KDR (número de acceso en Genbank AF035121 aminoácido 806 a 1356) se clonó en el sitio Pst I del vector pDEST20 (Invitrogen) para la producción de una versión marcada con GST de dicha enzima. Esta construcción se usó para generar baculovirus recombinante usando el sistema Bac-to-Bac™ de acuerdo con las instrucciones del fabricante ((Invitrogen).

50 La proteína cGST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆ se expresó en células Sf9 (*Spodoptera frugiperda*) tras infección con la construcción del baculovirus recombinante. En resumen, células Sf9 cultivadas en suspensión y mantenidas en medio sin suero (Sf900 II suplementado con gentamicina) a una densidad celular de aproximadamente 2×10^6 células/ml se infectaron con los virus mencionados anteriormente con una multiplicidad de infección (MOI) de 0,1 durante 72 horas a 27 °C con agitación a 120 rpm en un agitador rotatorio. Las células infectadas se recogieron mediante centrifugación a 398 g durante 15 minutos. Los sedimentos celulares se congelaron a -80 °C hasta la purificación.

60 Todas las etapas descritas en la extracción y purificación celular se realizaron a 4 °C. Los sedimentos de las células Sf9 congeladas infectadas con el baculovirus recombinante GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆ descongelaron y se volvieron a suspender suavemente en tampón A (PBS, pH 7,3, suplementado con 1 µg/ml de pepstatina, 2 µg/ml de aprotinina y leupeptina, 50 µg/ml de PMSF, 50 µg/ml de TLCK y E64 10µM y DTT 0,5mM) usando 3 ml de tampón por gramo de células. La suspensión se homogeneizó con Dounce y al homogeneizado se añadió 1% de Triton X-100 tras lo cual se centrifugó a 22.500 g durante 30 minutos a 4 °C. El sobrenadante (extracto celular) se usó como material de partida para la purificación de GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆.

El sobrenadante se cargó sobre una columna de GST-agarosa (Sigma) equilibrada con PBS a pH 7,3. Tras un lavado con cuatro volúmenes de columna (VC) con PBS a pH 7,3 +1% de Triton X-100 y un lavado con 4 VC con el tampón B (Tris 50mM a pH 8,0, 20% de glicerol y NaCl 100mM), las proteínas unidas se eluyeron por etapas con 5 VC de tampón B suplementado con DTT 5mM y glutatión 15mM. Las fracciones enriquecidas con GST-VEGFR₂₈₀₆₋₁₃₅₆ de esta etapa cromatográfica se combinaron según las trazas de UV, es decir las fracciones con un DO₂₈₀ alta. Las concentraciones finales de las preparaciones de la proteína GST-VEGFR₂₈₀₆₋₁₃₅₆ fueron de aproximadamente 0,7 mg/ml con una pureza aproximada del 70%. De las soluciones madre de la proteína cGST-VEGFR₂₈₀₆₋₁₃₅₆ purificada se tomaron alícuotas y congelaron a -80 °C antes de usar en un ensayo enzimático.

La inhibición del receptor de c-Met/HGF y del de VEGFR/KDR se midió en un ensayo DELFIA™ (Perkin Elmer). El sustrato poli(Glu₄,Tyr) se inmovilizó sobre placas negras de 96 pocillos de poliestireno de unión alta. Las placas recubiertas se lavaron y almacenaron a 4 °C. Durante el ensayo, se preincubaron las enzimas con inhibidor y Mg-ATP en hielo en placas de polipropileno de 96 pocillos durante 4 minutos, y después se transfirieron a las placas recubiertas. La posterior reacción de la cinasa se produjo a 30 °C durante 10-30 minutos. Las concentraciones de ATP en el ensayo fueron 10 µM para C-Met (5X la K_m) y 0,6 µM para VEGFR/KDR (2X la K_m). Las concentraciones de la enzima fueron 25 nM (C-Met) o 5 nM (VEGFR/KDR). Tras la incubación, las reacciones de la cinasa se inactivaron con EDTA y se lavaron las placas. El producto fosforilado se detectó mediante incubación con el AcMo anti-fosfotirosina marcado con Europio. Después de lavar las placas, el AcMo unido se detectó mediante fluorescencia resuelta en el tiempo en un lector Gemini SpectraMax (Molecular Devices). Los compuestos se evaluaron en una gama de concentraciones y se determinaron las CI₅₀ (concentraciones de compuestos que producen una inhibición del 50% de la actividad enzimática).

Ensayo celular de fosforilación de c-Met

Este ensayo mide la capacidad de los compuestos para inhibir la autofosforilación del propio receptor de HGF/c-Met estimulada por HGF en un sistema de células enteras.

La línea celular MNNGHOS que expresa la proteína de fusión TPR-MET se adquirió en la ATCC. La TPR-MET es el producto de una translocación cromosómica que coloca el locus de TPR en el cromosoma 1 cadena arriba del gen MET en el cromosoma 7 que codifica el dominio catalítico de la región citoplasmática. La dimerización de la oncoproteína TPR-Met Mr 65.000 mediante un motivo de tipo cremallera de leucina codificado por la porción TPR conduce a la activación constitutiva de la met cinasa. La autofosforilación constitutiva se produce en los residuos Tyr361/365/366 de TPR-Met. Estos residuos son homólogos de Tyr1230/1234/1235 de la MET que se fosforilan tras la dimerización del receptor tras la unión del HGF.

El inhibidor de c-Met se formula a una concentración de 30 mM en DMSO. Para los tratamientos de la línea celular MNNGHOS se añadieron compuestos al medio de cultivo tisular a las dosis indicadas durante 3 horas antes de la lisis celular. Las células se lisaron en tampón de lisis helado que contiene HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, MgCl₂ 1,5 mM, 10% de glicerol, 1% de Triton X-100, fluoruro de 4-(2-aminoetil)bencenosulfonilo clorhidrato 1 mM, ortovanadato sódico 200 µM, fluoruro sódico 1 mM, 10 µg/ml de leupeptina, 10 µg/ml de aprotinina/ml, 1 µg/ml de pepstatina y 50 µg/ml de Na-p-tosil-L-lisina-clorometilcetona clorhidrato.

El lisado se separó en PAGE-SDS 5-20% y se realizaron inmunotransferencias usando membranas de difluoruro de polivinilideno Immobilon P (Amersham) de acuerdo con las instrucciones del fabricante para su manipulación. Las transferencias se lavaron con solución salina tamponada con Tris con 0,1% de detergente Tween 20 (TBST). Los niveles de Tyr361/365/366 de TPR-Met se detectaron con anticuerpos policlonales de conejo contra tirosina Met fosforilada (Biosource International) y anticuerpos secundarios peroxidasa de rábano anti-conejo (Sigma) mediante ensayos de quimioluminiscencia (Amersham, ECL) realizados de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se siguieron mediante exposición pelicular. La señal se cuantificó mediante densitometría en Alpha-Imager. Los valores de CI₅₀ se definieron como la dosis necesaria para obtener una inhibición del 50% de los niveles máximos de c-Met fosforilada estimulada por HGF.

Modelo de enfermedad tumoral sólida in vivo

Este ensayo mide la capacidad de compuestos para inhibir el crecimiento de los tumores sólidos.

Se establecieron xenoinjertos tumorales en el flanco de ratones CD1 hembra atímicos (Charles River Inc.), mediante inyección subcutánea de células 1X10⁵ U87, A431 o SKLMS/ratón. Una vez establecidos, los tumores se pasaron en serie s.c. a ratones atímicos huéspedes. Los fragmentos tumorales de estos animales huésped se usaron en los siguientes experimentos de evaluación del compuesto. Para los experimentos de evaluación del compuesto, en ratones hembra atímicos de un peso aproximado de 20 g se implantó s.c. mediante implantación quirúrgica fragmentos tumorales de ~30 mg tumores donantes. Cuando los tumores llegaron a un tamaño de aproximadamente 100 mm³ (~7-10 días tras la implantación), se aleatorios a los animales y se les separó en grupos control y de tratamiento. Cada grupo contenía 6-8 ratones portadores de tumores, cada uno de los cuales estaba marcado en la

oreja y se les siguió de forma individual a lo largo del experimento.

Se pesó a los ratones y se tomaron medidas del tumor mediante compás, tres veces a la semana a partir del día 1. Estas mediciones del tumor se convirtieron en volumen tumoral mediante la bien conocida fórmula $(L+W/4)^3 \cdot 4/3\pi$. El experimento terminó cuando los tumores control alcanzaron un tamaño de aproximadamente 1500 mm³. En este modelo, el cambio en el volumen medio del tumor para un grupo tratado con compuesto/el cambio en el volumen tumoral medio del grupo control (no tratados o tratados con vehículo) x 100 ($\Delta T / \Delta C$) se restó de 100 para dar el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (% de TGI) para cada compuesto de ensayo. Además de los volúmenes tumorales se controlaron los pesos corporales de los animales dos veces al día durante hasta 3 semanas.

Las actividades de una serie de compuestos de acuerdo con la invención medidas mediante varios ensayos se muestran en la tabla siguiente, Tabla 24. En la tabla "a" indica actividad inhibidora a una concentración inferior a 50 nanomolar; "b" indica actividad inhibidora a una concentración ≥ 50 pero < 250 nanomolar, "c" indica actividad inhibidora a ≥ 250 pero < 500 y "d" indica actividad inhibidora a una concentración de ≥ 500 nanomolar; y "e" indica ausencia de actividad medida mediante dicho ensayo.

Tabla 24

Ejemplo nº	Comp. nº	C-Met (enz.) (CI ₅₀ , µM)	VEGF(enz.) (CI ₅₀ , µM)	Inhibición Y1230-34-35 tpr-met de C-Met basada en células (CI ₅₀ , µM)
1	8a	b	a	a
2	8b	b	a	b
3	8c	b	c	b
5	8e	b	b	b
7	8g	b	c	b
9	8i	b	b	c
10	8j	b	b	b
11	8k	b	d	b
12	13a	b	a	a
13	13b	b	a	a
14	13c	b	b	b
15	13d	b	a	a
133	170a	b	b	b
16	13e	b	a	c
18	13g	b	b	b
20	18a	b	d	e
22	26a	b	b	a
23	26b	b	a	b
24	26c	b	c	d
25	26d	b	b	e
26	26e	b	b	e
27	26f	b	b	e
28*	31a	b	d	e
29*	31b	c	d	e
35	8m	b	b	a
36	8n	b	d	b
37	8o	b	a	a

40	8r	b	a	b
75	13k	b	a	a
142	26f	b	a	a
188	170c	c	d	d
221*	269a	a	d	d

* ejemplo comparativo

En la tabla siguiente, Tabla 25, "a" indica % de TGI en el intervalo de 75-100; "b" indica % de TGI en el intervalo de 50-74; "c" indica % de TGI en el intervalo de 25-49, y "d" indica % de TGI en el intervalo de 0-24. La pauta de administración fue de una vez al día.

5

Tabla 25

Ej. (Comp.)	Dosificación mg/kg (una vez al día)	Vehículo	Tipo de tumor	Duración del Experimento (días)	Vía de administración	Inhibición del crecimiento del tumor (%)
1(8a)	30	DMSO	A431	14	IP	d
	30	DMSO	A549	14	IP	b
	100	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	U87MG	14	PO	c
	15	DMSO	MKN74	10	IP	d
	30	DMSO	MKN74	10	IP	c
	15	DMSO	U87MG	10	IP	c
	30	DMSO	U87MG	7	IP	c
	30	DMSO	A431	14	IP	c
	30	DMSO	U87MG	14	IP	c
	30	DMSO	SKLMS40	14	IP	b
	30	DMSO	SW48	14	IP	b
	30	DMSO	U87MG	14	IP	a*
	30	DMSO	HCT116	14	IP	c
	30	DMSO	HCT116	14	IP	b
12 (13a)	30	DMSO	SW48	14	IP	b
	30	DMSO	U87MG	14	IP	b
	30	DMSO	HST116	14	IP	c
	30	DMSO	SW48	14	IP	d
13 (13b)	30	DMSO	A431	7	IP	b
	30	DMSO	SW48	14	IP	d
	30	DMSO	U87MG	14	IP	a
	30	DMSO	DU145	10	IP	d
	30	DMSO	SKLMS40	10	IP	b
37 (8o)	15	DMSO	DU145	10	IP	d
	30	DMSO	DU145	10	IP	d
	30	DMSO	A431	14	IP	b
	30	DMSO	A549	14	IP	c
	15	50/50 DMSO:40/60 PEG/0,2 N HCl en salino	U87MG	10	IV	b
	30	50/50 DMSO:40/60 PEG/0,2 N HCl en salino	U87MG	10	IV	c
	30	DMSO	DU145	10	IP	b

ES 2 438 017 T3

	30	DMSO	SKLMS40	10	IP	b
	30	DMSO	A431	14	IP	b
	30	DMSO	A549	14	IP	b
	15	DMSO	DU145	10	IP	d
	30	DMSO	DU145	10	IP	d
	15	50/50 DMSO:40/60 PEG/0,2 N HCl en salino	U87MG	10	IV	b
	30	50/50 DMSO:40/60 PEG/0,2 N HCl en salino	U87MG	10	IV	b
	100	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	U87MG	14	PO	a
	30	DMSO	U87MG	14	IP	b
	75	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	A549	12	PO	c
	50	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	A549	11	PO	c
	75	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	A549	10	PO	b
	15	DMSO	MKN74	10	IP	c
	30	DMSO	MKN74	10	IP	c
	15	DMSO	U87MG	10	IP	b
	30	DMSO	U87MG	10	IP	b
	15	DMSO	HCT116	10	IP	c
	30	DMSO	HCT116	10	IP	c
75 (13k)	15	DMSO	DU145	10	IP	c
	15	DMSO	SKLMS40	10	IP	b
	100	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	U87MG	14	PO	b
	30	DMSO	U87MG	14	IP	c
	75	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	A549	12	PO	b
	30	DMSO	U87MG	10	IP	c
	15	DMSO	U87MG	10	IP	d
73 (13i)	100	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	U87MG	14	PO	c
38 (8p)	30	DMSO	A431	14	IP	c
	30	DMSO	A549	14	IP	c
39 (8q)	30	DMSO	A549	14	IP	b
148 (26l)	30	DMSO	DU145	10	IP	c
	30	50/50 DMSO:40/60 PEG/0,2 N HCl en salino	U87MG	10	IP	c
76(13l)	75	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	A549	10	PO	b
	75	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	DU145	10	PO	c
	30	DMSO	A549	14	IP	b
	75	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	A549	14	PO	c
157 (195b)	30	DMSO	A341	14	IP	c
	30	DMSO	A549	14	IP	c

56 (55)	30	DMSO	A549	12	IP	c
63 (76c)	30	DMSO	A549	10	IP	b
	30	DMSO	DU145	10	IP	c
77 (13m)	30	DMSO	A549	10	IP	b
	75	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	A549	10	PO	b
	75	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	U87MG	14	PO	b
	75	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	SKLMS40	6	PO	d
201 (227)	30	DMSO	A549	10	IP	c
	75	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	A549	10	PO	c
81 (13q)	75	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	SKLMS40	14	PO	c
242 (310a)	75	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	U87MG	14	PO	a
	75	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	HCT116	14	PO	b
243 (310b)	75	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	U87MG	14	PO	b
	75	5% DMSO - 1% Tween-80 en agua	SKLMS40	11	PO	b
137 (178)	75	0,5% CMC en tampón acetato (pH 4,0)	MDA-MB-231	14	PO	b
138 (179)	75	0,5% CMC en tampón acetato (pH 4,0)	MDA-MB-231	14	PO	b

a* - mayor que 100% de inhibición del crecimiento del tumor (es decir, retracción del tumor)

Referencias

- 5 1. Fan, T. P. D.; Jaggar, R.; Bicknell, R. Controlling the vasculature: angiogenesis, anti-angiogenesis, and vascular targetting of gene therapy. Trends Pharmacol. Sci. 1995, 16, 57-66.
2. Folkman, J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. Nat. Med. 1995, 1, 27-31.
- 10 3. Jakeman, L. B.; Armanini, M.; Phillips, H. S.; Ferrara, N. Developmental expression of binding sites and messenger ribonucleic acid for vascular endothelial growth factor suggests a role for this protein in vasculogenesis and angiogenesis. Endocrinology 1993, 133, 848-859.
4. Connolly, D. T.; Olander, J. V.; Heuvelman, D.; Nelson, R.; Monsell, R.; Siegel, N.; Haymore, B. L.; Leimgruber, R.; Feder, J. Human vascular permeability factor. Isolation from U937 cells. J. Biol. Chem. 1989, 264, 20017-20024.
- 15 5. Plowman, G. D.; Ullrich, A.; Shawver, L. K. Receptor tyrosine kinases as targets for drug intervention. Drug News Perspect. 1994, 7, 334-339.
- 20 6. Straw, L. M.; Shawver, L. K. Tyrosine kinases in disease: overview of kinase inhibitors as therapeutic agents and current drugs in clinical trials. Exp. Opin. Invest. Drugs 1998, 7, 553-573.
7. Shawver, L. K.; Lipson, K. E.; Fong, T. A. T.; McMahon, G.; Plowman, G. D.; Strawn, L. M. Receptor tyrosine kinases as targets for inhibition of angiogenesis. Drug Discov. Today 1997, 2, 50-63.
- 25 8. De Vries, C.; Escobedo, J. A.; Ueno, H.; Houck, K.; Ferrara, N.; Williams, L. T. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. Science 1992, 255, 989-991.
9. Terman, B. I.; Dougher-Vermazen, M.; Carrion, M. E.; Dimitrov, D.; Armellino, D. C.; Gospodarowicz, D.; Bohlen, P. Identification of the KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1992, 187, 1579-1586.
- 30 10. Plate K. H., Breier G., Weich H. A., Mennel H. D., Risau W. Vascular endothelial growth factor and glioma

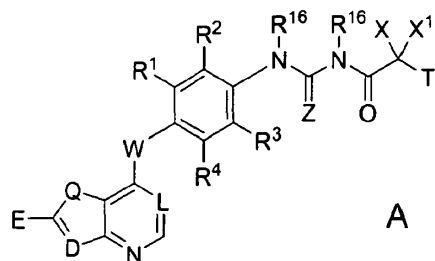
angiogenesis: coordinate induction of VEGF receptors, distribution of VEGF protein and possible in vivo regulatory mechanisms. *Int. J. Cancer*, 59: 520-529, 1994.

11. Fuh G., Li B., Crowley C., Cunningham B., Wells J. A. Requirements for binding and signaling of the kinase domain receptor for vascular endothelial growth factor. *J. Biol. Chem.*, 273: 11197-11204, 1998.
12. Wheeler-Jones C., Abu-Ghazaleh R., Cospedal R., Houlston R. A., Martin J., Zachary I. Vascular endothelial growth factor stimulates prostacyclin production and activation of cytosolic phospholipase A2 in endothelial cells via p42/p44 mitogen-activated protein kinase. *FEBS Lett.*, 420: 28-32, 1997.
13. Kim K. J., Li B., Winer J., Armanini M., Gillett N., Phillips H. S., Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature (Lond.)*, 362: 841-844, 1993.
14. Kanai T., Konno H., Tanaka T., Baba M., Matsumoto K., Nakamura S., Yukita A., Asano M., Suzuki H., Baba S. Anti-tumour and anti-metastatic effects of human-vascular-endothelial-growth-factor-neutralizing antibody on human colon and gastric carcinoma xenotransplanted orthotopically into nude mice. *Int. J. Cancer*, 77: 933-936, 1998.
15. Zhu Z., Rockwell P., Lu D., Kotanides H., Pytowski B., Hicklin D. J., Bohlen P., Witte L. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced receptor activation with anti-kinase insert domain-containing receptor single chain antibodies from a phage display library. *Cancer Res.*, 58: 3209-3214, 1998.
16. Siemeister G., Schirner M., Reusch P., Barleon B., Marme D., Martiny-Baron G. An antagonistic vascular endothelial growth factor (VEGF) variant inhibits VEGF-stimulated receptor autophosphorylation and proliferation of human endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95: 4625-4629, 1998.
17. Lin P., Sankar S., Shan S., Dewhirst M. W., Polverini P. J., Quinn T. Q., Peters K. G. Inhibition of tumour growth by targeting tumour endothelium using a soluble vascular endothelial growth factor receptor. *Cell Growth Differ.*, 9: 49-58, 1998.
18. Cheng S-Y., Huang H-J. S., Nagane M., Ji X-D., Wang D., Shih C. C-Y., Arap W., Huang C-M., Cavenee W. K. Suppression of glioblastoma angiogenicity and tumorigenicity by inhibition of endogenous expression of vascular endothelial growth factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 8502-8507, 1996.
19. Millauer B., Longhi M. P., Plate K. H., Shawver L. K., Risau W., Ullrich A., Strawn L. M. Dominant-negative inhibition of Flk-1 suppresses the growth of many tumour types in vivo. *Cancer Res.*, 56: 1615-1620, 1996.
20. Pennacchietti S., Michieli P., Galluzzo M., Mazzone M., Giordano S., Comoglio PM. Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met protooncogene. *Cancer Cell*. 2003 Apr;3(4):347-61.
21. Camps JL, Chang SM, Hsu TC, et al Fibroblast-mediated acceleration of human epithelial tumor growth in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87: 75-9, 1990.
22. Nakamura T, Matsumoto K, Kiritoshi A, Tano Y Induction of hepatocyte growth factor in fibroblasts by tumor-derived factors affects invasive growth of tumor cells: in vitro analysis of tumor-stromal interactions. *Cancer Res*, 57: 3305-13, 1997.
23. Nishimura K, Kitamura M, Takada S, et al Regulation of invasive potential of human prostate cancer cell lines by hepatocyte growth factor. *Int J Urol*, 5: 276-81, 1998.
24. Bae-Jump V, Segreti EM, Vandermolen D, Kauma S Hepatocyte growth factor (HGF) induces invasion of endometrial carcinoma cell lines in vitro. *Gynecol Oncol*, 73: 265-72, 1999.
25. Nakamura T, Nawa K, Ichihara A Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 122: 1450-9, 1984.
26. Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M, et al Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor. *Nature*, 342: 440-3, 1989.
27. Ebert M, Yokoyama M, Friess H, Buchler MW, Korc M Coexpression of the c-met protooncogene and hepatocyte growth factor in human pancreatic cancer. *Cancer Res*, 54: 5775-8, 1994.
28. Di Renzo MF, Narsimhan RP, Olivero M, et al Expression of the Met/HGF receptor in normal and neoplastic human tissues. *Oncogene*, 6: 1997-2003, 1991.
29. Di Renzo MF, Poulsom R, Olivero M, Comoglio PM, Lemoine NR Expression of the Met/hepatocyte growth factor receptor in human pancreatic cancer. *Cancer Res*, 55: 1129-38, 1995.

30. Delehedde M, Sergeant N, Lyon M, Rudland PS, Fernig DG Hepatocyte growth factor/scatter factor stimulates migration of rat mammary fibroblasts through both mitogenactivated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathways. *Eur J Biochem*, 268: 4423-9, 2001.
- 5 31. Bardelli A, Basile ML, Audero E, et al Concomitant activation of pathways downstream of Grb2 and PI 3-kinase is required for MET-mediated metastasis. *Oncogene*, 18: 1139-46, 1999.
- 10 32. Saucier C, Khoury H, Lai KM, Peschard P, Dankort D, Naujokas MA, Holash J, Yancopoulos GD, Muller WJ, Pawson T, Park M. The Shc adaptor protein is critical for VEGF induction by Met/HGF and ErbB2 receptors and for early onset of tumor angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Feb 24;101(8):2345-50.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (A), que es un inhibidor de la señalización del receptor del VEGF y la señalización del receptor del HGF:



y sales farmacéuticamente aceptables y complejos del mismo, en la que:

10 T se selecciona del grupo que consiste en arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, donde cada uno de dichos arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{20} seleccionados independientemente

15 cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR¹⁷, -OCF₃, -NR¹⁷R¹⁸, -S(O)₀₋₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁷R¹⁸, -C(O)OR¹⁷, -C(O)NR¹⁷R¹⁸, -N(R¹⁷)SO₂R¹⁷, -N(R¹⁷)C(O)R¹⁷, -N(R¹⁷)C(O)OR¹⁷, -C(O)R¹⁷, -C(O)SR¹⁷, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, -O(CH₂)_narilo, -O(CH₂)_nheteroarilo, -(CH₂)₀₋₅(arilo), -(CH₂)₀₋₅(heteroarilo), alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², un alquilcarbonilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₄, un amino opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄ y un grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a siete miembros saturado o insaturado, donde T² se selecciona del grupo que consiste en -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et y -NEt₂, y donde el arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos;

W se selecciona del grupo que consiste en O, S, NH y NMe;

25 Z se selecciona del grupo que consiste en O, o S y NH;

X y X¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, halo, ciano, o nitro, donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido, o

30 X y X¹, tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₇;

R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, halo, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR¹⁷, -NR¹⁷R¹⁸, -C(O)OR¹⁷, -C(O)R¹⁷, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos;

35 R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en H y R¹⁸;

R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, arilo, aril(alquilo C₁-C₆), heterociclilo y heterocicil(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o

40 R¹⁷ y R¹⁸, tomados junto con un nitrógeno común al que están unidos, forman un heterociclilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido, conteniendo opcionalmente el heterociclilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido al menos un heteroátomo de anillo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, O, S y P;

45 R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en -H, -CN, -(CH₂)₀₋₅(arilo), -(CH₂)₀₋₅(heteroarilo), alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², un alquilcarbonilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, y un grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a siete miembros saturado o insaturado, donde T² se selecciona del grupo que consiste en -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et y -NEt₂, y donde el arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos;

Q es S;

D se selecciona de los grupos que consisten en C-E y N;

55 L es N, o CR, donde R se selecciona del grupo que consiste en -H, halo, -CN, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos; y

E se selecciona del grupo que consiste en E¹, E² y E³, donde

- 5 E¹ se selecciona del grupo que consiste en -H, halógeno, nitro, azido, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(O)NR⁴²R⁴³, -Y-NR⁴²R⁴³, -NR⁴²C(O)R⁴³, -SO₂R⁴², -SO₂NR⁴²R⁴³, -NR³⁷SO₂R⁴², -NR³⁷SO₂NR⁴²R⁴³, -C(=N-OR⁴²)R⁴³, -C(=NR⁴²)R⁴³, -NR³⁷C(=NR⁴²)R⁴³, -C(=NR⁴²)NR³⁷R⁴³, -NR³⁷C(=NR⁴²)NR³⁷R⁴³, -C(O)R⁴², -CO₂R⁴², -C(O)(heterociclilo), -C(O)(arilo C₆-C₁₀), -C(O)(heteroarilo), -Y-(arilo C₆-C₁₀), -Y-(heteroarilo), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NR^{6a}R^{6b}, -NR^{6a}SO₂R^{6b}, -NR^{6a}C(O)R^{6b}, -OC(O)R^{6b}, -NR^{6a}C(O)OR^{6b}, -OC(O)NR^{6a}R^{6b}, -OR^{6a}, -SR^{6a}, -S(O)R^{6a}, -SO₂R^{6a}, -SO₃R^{6a}, -SO₂NR^{6a}R^{6b}, -SO₂NR⁴²R⁴³, -COR^{6a}, -CO₂R^{6a}, -CONR^{6a}R^{6b}, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, -(CZ³Z⁴)_aCN, donde n es un número entero que varía de 0 a 6, y los grupos E¹ anteriormente citados distintos de -H y halógeno están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R³⁸ seleccionados independientemente, o E¹ se selecciona de un resto seleccionado del grupo que consiste en -(CZ³Z⁴)_a-arilo, -(CZ³Z⁴)_a-heterociclo, alquinilo C₁-C₆, -(CZ³Z⁴)_a-(cicloalquilo C₃-C₆), -(CZ³Z⁴)_a-(cicloalquenilo C₅-C₆), alquenilo C₂-C₆ y alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Y² seleccionados independientemente, donde a es 0, 1, 2, o 3, y donde, cuando a es 2 o 3, las unidades CZ³Z⁴ pueden ser iguales o distintas; donde

- 20 cada R³⁸ se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, azido, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -OC(O)R⁴⁰, -OC(O)OR⁴⁰, -NR³⁶C(O)R³⁹, -C(O)NR³⁶R³⁹, -NR³⁶R³⁹, -OR³⁷, -SO₂-NR³⁶R³⁹, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_iO(CH₂)_jNR³⁶R³⁹, -(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, -(CH₂)_nOR³⁷, -S(O)_j(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n-heteroarilo C₅-C₁₀), -(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_nO(CH₂)_j(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_nO(CH₂)_i(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iNR³⁶R³⁹, -(CH₂)_jNR³⁹CH₂C(O)NR¹⁶R³¹, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iNR³⁷C(O)R⁴⁰, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iS(O)_j(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nR³⁶, -SO₂(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), -SO₂(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_nNR³⁶R³⁹, -NR³⁷SO₂NR³⁶R³⁹, -SO₂R³⁶, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y alquilamino C₁-C₆, donde j es un número entero que varía de 0 a 2, n es un número entero que varía de 0 a 6, i es un número entero que varía de 0 a 6, los restos -(CH₂)_i- y -(CH₂)_n- de los grupos R³⁸ anteriores incluyen opcionalmente un doble enlace o triple enlace carbono-carbono en el que n es un número entero de 2 y 6, y los restos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de los grupos R³⁸ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, -OH, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -OC(O)R⁴⁰, -OC(O)OR⁴⁰, -NR³⁶C(O)R³⁹, -C(O)NR³⁶R³⁹, -(CH₂)_nNR³⁶R³⁹, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷ y -(CH₂)_nOR³⁷, donde n es un número entero que varía de 0 a 6 e i es un número entero que varía de 2 a 6;

- 35 cada R⁴² y R⁴³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, -Y-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -Y-(arilo C₆-C₁₀), -Y-(heteroarilo C₆-C₁₀), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-O-Y¹-OR³⁷, -Y¹-CO₂-R³⁷, y -Y-OR³⁷, donde los restos alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de los grupos R⁴² y R⁴³ anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R⁴⁴, donde

- 40 Y es un enlace o es -(C(R³⁷)(H))_n,

n es un número entero que varía de 1 a 6, y

Y¹ es -(C(R³⁷)(H))_n, o

- 45 R⁴² y R⁴³, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo C₅-C₉ o un anillo heteroarilo, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R⁴⁴ seleccionados independientemente, con la condición de que R⁴² y R⁴³ no estén unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

- 50 cada R⁴⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, azido, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -OC(O)R⁴⁰, -OC(O)OR⁴⁰, -NR³⁶C(O)R³⁹, -C(O)NR³⁶R³⁹, -NR³⁶R³⁹, -OR³⁷, -SO₂NR³⁶R³⁹, -SO₂R³⁶, -NR³⁶SO₂R³⁹, -NR³⁶SO₂NR³⁷R⁴¹, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilamino C₁-C₆, -(CH₂)_iO(CH₂)_jNR³⁶R³⁹, -(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, -(CH₂)_nOR³⁷, -S(O)_j(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_nO(CH₂)_j(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_nO(CH₂)_i(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iNR³⁶R³⁹, -(CH₂)_jNR³⁹CH₂C(O)NR³⁶R³⁹, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iNR³⁷C(O)R⁴⁰, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iS(O)_j(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nR³⁶, -SO₂(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), y -SO₂(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros) donde j es un número entero de 0 a 2, n es un número entero de 0 a 6 e i es un número entero que varía de 2 a 6, los restos -(CH₂)_i- y -(CH₂)_n- de los grupos R⁴⁴ anteriores incluyen opcionalmente un doble enlace o triple enlace carbono-carbono donde n es un número entero de 2 a 6, y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R⁴⁴ anteriores incluyen están opcionalmente sustituidos con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, -OH, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -OC(O)R⁴⁰, -OC(O)OR⁴⁰, -NR³⁶C(O)R³⁹, -C(O)NR³⁶R³⁹, -(CH₂)_nNR³⁶R³⁹, -SO₂R³⁶, -SO₂NR³⁶R³⁹, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷ y -(CH₂)_nOR³⁷, donde n es un número entero de 0 a 6 e i es un número entero de 2 a 6; y

cada R⁴⁰ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₁₀, -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), cicloalquilo C₃-C₁₀, y -(CH₂)_n(heterociclilo de 5 a 10 miembros), donde n es un número entero que varía de 0 a 6:

5 cada R^{36} y R^{39} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -OH, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_{10} , $-(CH_2)_n$ (arilo C_6 - C_{10}), $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nOR^{37}$, $(CH_2)_nCN(CH_2)_nR^{37}$ y $-(CH_2)_nOR^{37}$, donde n es un número entero que varía de 0 a 6 e i es un número entero que varía de 2 a 6, y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R^{36} y R^{39} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, -
10 $C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-CO(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{37}C(O)R^{41}$, $-C(O)NR^{37}R^{41}$, $-NR^{37}R^{41}$, alquilo C_1 - C_6 , $-(CH_2)_n$ (arilo C_6 - C_{10}), $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, y $-(CH_2)_nOR^{37}$, donde n es un número entero que varía de 0 a 6 e i es un número entero que varía de 2 a 6, con la condición de que cuando R^{36} y R^{39} estén unidos ambos al mismo nitrógeno, entonces R^{36} y R^{39} no están unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

15 cada R³⁷ y R⁴¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OR³⁶, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₁₀;

20 cada R^{6a} y R^{6b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -(CZ⁵Z⁶)_u-(cicloalquilo C₃-C₆), -(CZ⁵Z⁶)_u-(cicloalqueno C₅-C₆), -(CZ⁵Z⁶)_u-arilo, -(CZ⁵Z⁶)_u-heteroarilo, -(CZ⁵Z⁶)_u-heterociclo, alqueno C₂-C₆ y alquilo C₁-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Y³ seleccionados independientemente, donde u es 0, 1, 2, o 3, y donde, cuando u es 2 o 3, las unidades CZ⁵Z⁶ pueden ser iguales o distintas, o

25 R^{6a} y R^{6b} tomados junto con átomos adyacentes pueden formar un heterociclo;

cada Z^3 , Z^4 , Z^5 y Z^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F y alquilo C_1 - C_6 , o

cada Z^3 y Z^4 , o Z^5 y Z^6 se seleccionan juntos para formar un carbociclo, o

dos grupos Z³ en átomos de carbono adyacentes se seleccionan juntos para formar opcionalmente un carbociclo; cada Y² y Y³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, tetrazolilo, guanidino, amidino, metilguanidino, azido, -C(O)Z⁷, -OC(O)NH₂, -OC(O)-NHZ⁷, -OC(O)NZ⁷Z⁸, -NHC(O)Z⁷, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHZ⁷, -NHC(O)NZ⁷Z⁸, -C(O)OH, -C(O)OZ⁷, -C(O)NH₂, -C(O)NHZ⁷, -C(O)NZ⁷Z⁸, -P(O)₃H₂, -P(O)₃(Z⁷)₂, -S(O)₃H, -S(O)₃Z⁷, -S(O)₂Z⁷, -S(O)₃Z⁷, -Z⁷, -OZ⁷, -OH, -NH₂, -NHZ⁷, -NZ⁷Z⁸, -C(=NH)NH₂, -C(=NOH)NH₂, -N-morfolino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₁-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, haloalcoalo C₁-C₆, -(CZ⁹Z¹⁰)_nNH₂, -(CZ⁹Z¹⁰)_nNHZ³, -(CZ⁹Z¹⁰)_nNZ⁷Z⁸, -X⁶(CZ⁹Z¹⁰)_r-(cicloalquilo C₃-C₈), -X⁶(CZ⁹Z¹⁰)_r-(cicloalquenilo C₅-C₈), -X⁶(CZ⁹Z¹⁰)_r-arilo y -X⁶(CZ⁹Z¹⁰)_r-heterociclo, donde

40 res 1, 2, 3 o 4:

X⁶ se selecciona del grupo que consiste en O, S, NH, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂- y -S(O)₃-;

45 Z^7 y Z^8 se seleccionan independientemente del Z^6 que consiste en un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un alquilenilo de 2 a 12 átomos de carbono, un alquiniilo de 2 a 12 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, un cicloalqueniilo de 5 a 8 átomos de carbono, un arilo de 6 a 14 átomos de carbono, un heterociclo de 5 a 14 átomos de anillo, un aralquilo de 7 a 15 átomos de carbono, y un heteroaralquilo de 5 a 14 átomos de anillo, o

Z⁷ y Z⁸ juntos pueden formar opcionalmente un heterociclo;

Z⁹ y Z¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, C₁-C₁₂ alquilo, C₆-C₁₄ arilo, heteroarilo C₅-C₁₄, aralquilo C₇-C₁₅ y heteroaralquilo C₅-C₁₄, o

Z^9 y Z^{10} se toman juntos para formar un carbociclo, o

dos grupos Z^9 en átomos de carbono adyacentes se toman juntos para formar un carbociclo; o

dos grupos Y^2 o Y^3 cualesquiera unidos a átomos de carbono adyacentes se pueden tomar juntos para que sean $-O[C(Z^9)(Z^{10})]_nO$ o $-O[C(Z^9)(Z^{10})]_{r+1}O$ o

dos grupos Y^2 o Y^3 cualesquiera unidos a los mismos átomos de carbono o a átomos de carbono adyacentes se pueden seleccionar juntos para formar un carbociclo o heterociclo; y donde

65 cualquiera de los sustituyentes anteriormente citados que comprenden un grupo CH₃ (metilo), CH₂ (metileno) o CH (metino) que no está unido a un halógeno, grupo SO o SO₂ o a un átomo de N, O o S opcionalmente tiene en dicho grupo un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, C₁-C₄ alquilo, alcoxi C₁-C₄ y -N[alquilo C₁-C₄][alquilo C₁-C₄];

E^2 es $-C\equiv CH$ o $-C\equiv C-(CR^{45}R^{45})_n-R^{46}$;

R^{45} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8 ;

R^{46} se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo, $-N(R^{47})-C(O)-N(R^{47})(R^{48})$, $-N(R^{47})-C(S)-N(R^{47})(R^{48})$, $-N(R^{47})-C(O)-OR^{48}$, $-N(R^{47})-C(O)-(CH_2)_n-R^{48}$, $-N(R^{47})-SO_2R^{47}$, $-(CH_2)_nNR^{47}R^{48}$, $-(CH_2)_nOR^{48}$, $-(CH_2)_nSR^{49}$, $-(CH_2)_nS(O)R^{49}$, $-(CH_2)_nS(O)_2R^{49}$, $-OC(O)R^{49}$, $-OC(O)OR^{49}$, $-C(O)NR^{47}R^{48}$, heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6 , $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , $-CN$, $-SO_2R^{50}$ y $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6 , $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , $-CN$, $-SO_2R^{50}$ y $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$;

R^{47} y R^{48} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo, $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$, $-(CH_2)_nOR^{50}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{49}$, $-C(O)_2R^{49}$, $-(CH_2)_nSR^{49}$, $-(CH_2)_nS(O)R^{49}$, $-(CH_2)_nS(O)_2R^{49}$, $-(CH_2)_nR^{49}$, $-(CH_2)_nCN$, arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6 , $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , $-CN$, $-(CH_2)_nOR^{49}$, $-(CH_2)_n$ heterociclilo, $-(CH_2)_n$ heteroarilo, $-SO_2R^{50}$ y $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6 , $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , $-CN$, $-(CH_2)_nOR^{49}$, $-(CH_2)_n$ heterociclilo, $-(CH_2)_n$ heteroarilo, $-SO_2R^{50}$ y $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$, o

R^{47} y R^{48} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3-8 miembros;

R^{49} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo(alquileo C_1-C_6), aril(alquileo C_1-C_6) donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6 , $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , $-CN$, $-SO_2R^{50}$ y $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$, heteroaril(alquileo C_1-C_6) donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6 , $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , $-CN$, $-SO_2R^{50}$ y $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$, arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6 , $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , $-CN$, $-SO_2R^{50}$ y $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6 , $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , $-CN$, $-SO_2R^{50}$ y $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$;

R^{50} y R^{51} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 y $-C(O)R^{45}$, o

R^{50} y R^{51} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3-8 miembros; y

E^3 es el grupo definido por $-(Z^{11})-(Z^{12})_m-(Z^{13})_{ml}$, donde

Z^{11} es heterociclilo o heterociclileno;

Z^{12} se selecciona del grupo que consiste en $OC(O)$, $OC(S)$ y $C(O)$;

Z^{13} se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo, aralquilo, $N(H)R^{52}$, C_1-C_3 alquilo, $-OR^{52}$, halo, $S(O)_2R^{56}$, C_1-C_3 hidroxialquilo y haloalquilo C_1-C_3 ;

m es 0 o 1;

m_1 es 0 o 1;

R^{52} se selecciona del grupo que consiste en H, $-(CH_2)_qS(O)_2R^{54}$, $R^{55}NR^{53}R^{53}$, C_1-C_3 alquilo, $-(CH_2)_qOR^{53}$, $-C(O)R^{54}$ y $-C(O)OR^{53}$;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

R^{53} es alquilo C_1-C_3 ;

R^{54} es C_1-C_3 alquilo o $N(H)R^{53}$;

R^{55} es alquilo C_1-C_6 ; y

R^{56} se selecciona del grupo que consiste en NH_2 , C_1-C_3 alquilo y OR^{52} .

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que T es arilo o heteroarilo, donde cada uno de dichos arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{20} seleccionados independientemente.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^{20} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, $-OR^{17}$ y $-C(O)OR^{17}$.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que W es O.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z es S u O.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X y X^1 son ambos H.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es H o halógeno.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 , R^3 y R^4 son cada uno H.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que D es C-E.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que D es CH.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L es C-R.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es H o halógeno.

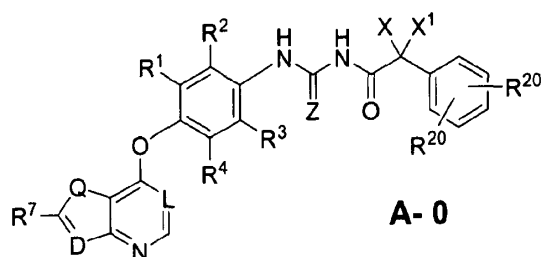
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que E es E^1 .

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que E es E^1 , donde E^1 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, $-C(O)NR^{42}R^{43}$, $-SO_2NR^{42}R^{43}$, $-C(=NR^{42})NR^{37}R^{43}$, $-CO_2R^{42}$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$, $-Y-(\text{arilo } C_6-C_{10})$, $-Y-(\text{heteroarilo})$, $-Y-(\text{heterociclilo de 5 a 10 miembros})$, $-SR^{6a}$, $-S(O)R^{6a}$, $-SO_2R^{6a}$, donde cada uno de dichos E^1 distintos de H y halógeno están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R^{38} seleccionados independientemente, o E^1 es alquilo C_1-C_6 , que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Y^2 seleccionados independientemente.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^{38} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-C(O)OR^{40}$, $-NR^{36}C(O)R^{39}$, $-C(O)NR^{36}R^{39}$, $-NR^{36}R^{39}$, $-OR^{37}$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_jO(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_nOR^{37}$, $-S(O)_i(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-(CH_2)_n(\text{heterociclilo de 5 a 10 miembros})$, $-(CH_2)O(CH_2)_i(\text{heterociclilo de 5 a 10 miembros})$, $-(CH_2)_n(\text{heteroarilo de 5 a 10 miembros})$, $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_jNR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, $-(CH_2)_nR^{36}R^{39}$, donde j es un número entero que varía de 0 a 2, n es un número entero que varía de 0 a 6, i es un número entero que varía de 1 a 6, los restos $-(CH_2)_i$ y $-(CH_2)_n$ de los grupos R^{38} anteriores incluyen opcionalmente un doble enlace o triple enlace carbono-carbono donde n es un número entero de 2 y 6, y los restos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de los grupos R^{38} anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-OH$, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{36}C(O)R^{39}$, $-C(O)NR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , $-(CH_2)_n(\text{arilo } C_6-C_{10})$, $-(CH_2)_n(\text{heterociclilo de 5 a 10 miembros})$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, y $-(CH_2)_nOR^{37}$, donde n es un número entero que varía de 0 a 6 e i es un número entero que varía de 2 a 6.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada R^{36} y R^{39} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n(\text{heterociclilo de 5 a 10 miembros})$, y $-(CH_2)_nOR^{37}$, donde n es un número entero que varía de 0 a 6, con la condición de que cuando R^{36} y R^{39} estén unidos ambos al mismo nitrógeno, entonces R^{36} y R^{39} no están unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula A-0:



y sales farmacéuticamente aceptables y complejos del mismo, en la que

Z es O o S;

X y X^1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , halo, ciano y nitro, donde el

alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido;

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, trihalometilo, -OR¹⁷, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos;

Q es S;

D es CR¹¹, o N;

L es N, o CR, donde R es H, halo, -CN, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, y alquinilo C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos; y

R⁷ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, -C(O)NR⁹R¹⁰, -C(O)(arilo C₆-C₁₀), -C(O)(heterociclilo), -C(O)(heteroarilo), -Y-(arilo C₆-C₁₀), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo), -S-arilo, -S-(alquilo C₁-C₆), -SO-(alquilo C₁-C₆), -SO₂-(alquilo C₁-C₆), -Y-NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰ o -CO₂R⁹, donde el alquilo C₁-C₆, arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 5 R³⁸ seleccionados independientemente;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆, -Y-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -Y-(arilo C₆-C₁₀), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo C₆-C₁₀), -Y-O-Y¹-O-R¹¹, -Y¹-CO₂-R¹¹, y -Y-O-R¹¹, donde el alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴⁴, o

R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo C₅-C₉ o un anillo heteroarilo, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R⁴⁴ seleccionados independientemente, con la condición de que R⁹ y R¹⁰ no estén unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

Y es un enlace o es -(C(R¹¹)(H))_t-, donde t es un número entero de 1 a 6;

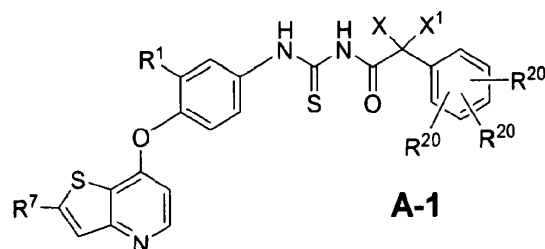
Y¹ es -(C(R¹¹)(H))_t-,

R¹¹ en cada aparición es independientemente H o alquilo C₁-C₆,

cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, trihalometilo, OR¹⁷, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos, y

cada R¹⁷ es un alquilo C₁-C₆ seleccionado independientemente, donde dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula A-1:



y sales farmacéuticamente aceptables y complejos del mismo, en la que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos;

X y X¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆, donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido, o

X y X¹, tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₇;

R⁷ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, -C(O)NR⁹R¹⁰, -C(O)(arilo C₆-C₁₀), -C(O)(heterociclilo), -C(O)(heteroarilo), -Y-(arilo C₆-C₁₀), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo), -SR^{6a}, -S-arilo, -S-(heteroarilo), -S-(alquilo C₁-C₆), -SO-(alquilo C₁-C₆), -SO₂-(alquilo C₁-C₆), -Y-NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹, -C≡C-(CR⁴⁵R⁴⁵)_n-R⁴⁶ y -C(=NR⁴²)NR³⁷R⁴³,

donde n es un número entero que varía de 0 a 6 y donde el alquilo C₁-C₆, arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno, de forma independiente, opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R³⁸ seleccionados independientemente;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆, -Y-(cicloalquilo C₃-C₁₀), heteroalquilo C₁-C₆, -Y-(arilo C₆-C₁₀), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo C₆-C₁₀), -Y-O-Y¹-O-R¹¹, -Y¹-CO₂-R¹¹, Y¹-C(O)OR³⁷ y -Y-O-R¹¹, donde dichos alquilo C₁-C₆, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁴⁴ seleccionados independientemente, o

R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo C₅-C₉ o un anillo heteroarilo, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R⁴⁴ seleccionados independientemente, con la condición de que R⁹ y R¹⁰ no estén unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, -OR¹⁷ y -C(O)OR¹⁷; Y es un enlace o es -(C(R¹¹)(H))_t-, donde t es un número entero de 1 a 6;

Y¹ es -(C(R¹¹)(H))_t-, y

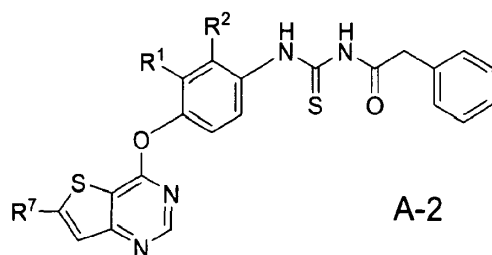
R¹¹ en cada aparición es independientemente H o alquilo C₁-C₆.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que R⁷ es -Y-(heteroarilo), opcionalmente sustituido con 1 a 5 R³⁸ seleccionados independientemente.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que R³⁸ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -OR³⁷, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_n-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_iNR³⁹(CH₂)_nR³⁶, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iNR³⁶R³⁹, (CH₂)_n-(heteroarilo C₅-C₁₀), -C(O)NR³⁶R³⁹, -(CH₂)_nO(CH₂)_i-(heterociclilo de 5 a 10 miembros) y -(CH₂)_iO(CH₂)_jNR³⁶R³⁹, donde n es un número entero que varía de 0 a 6, j es un número entero que varía de 0 a 2, i es un número entero que varía de 1 a 6 y donde los restos alquilo, heteroarilo y heterociclilo de los grupos R³⁸ anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, -OH, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -OC(O)R⁴⁰, -OC(O)OR⁴⁰, -NR³⁶C(O)R³⁹, -C(O)NR³⁶R³⁹, -(CH₂)_nNR³⁶R³⁹, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, y -(CH₂)_nOR³⁷, donde n es un número entero que varía de 0 a 6 e i es un número entero que varía de 2 a 6.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que R³⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_nOR³⁷ y -(CH₂)_n-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), donde n es un número entero que varía de 0 a 6.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula A-2:



y sales farmacéuticamente aceptables y complejos del mismo, en la que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, donde el alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆ y alquino C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos;

R² se selecciona del grupo que consiste en H y halógeno;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₆, -C(O)NR⁹R¹⁰, -C(O)(arilo C₆-C₁₀), -C(O)(heterociclilo), -C(O)(heteroarilo), -Y-(arilo C₆-C₁₀), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo), -S-(alquilo C₁-C₆), -SO-(alquilo C₁-C₆), -SO₂-(alquilo C₁-C₆), Y-NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰ y -CO₂R⁹, donde el alquilo C₁-C₆, arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno, de forma independiente, opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R³⁸ seleccionados independientemente;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, -Y-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -Y-(arilo C₆-C₁₀), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo C₆-C₁₀), -Y-O-Y¹-O-R¹¹, -Y¹-CO₂-R¹¹ y -Y-O-R¹¹, donde el alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁴⁴ seleccionados independientemente, o

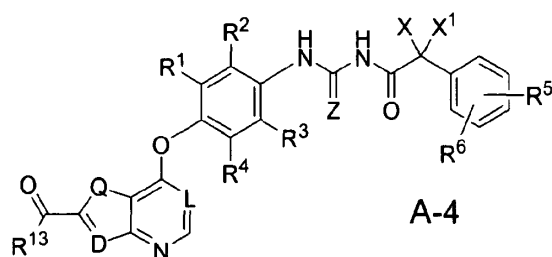
R^9 y R^{10} , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo C_5-C_9 o un anillo heteroarilo, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{44} seleccionados independientemente, con la condición de que R^9 y R^{10} no estén unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

Y es un enlace o es $-(C(R^{11}))(H))_t-$, donde t es un número entero de 1 a 6;

Y_1 es $-(C(R^{11}))(H))_t$, y

R^{11} en cada aparición es independientemente H o alquilo C_1-C_6 .

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula A-4:



y sales farmacéuticamente aceptables y complejos del mismo, en la que

Z es O o S;

X y X^1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , halo, ciano y nitro, donde el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 y $NR^{17}R^{18}$, donde el alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 y alquino C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos;

R^{17} y R^{18} son independientemente alquilo C_1-C_6 ;

Q es S;

D es CR^{11} , o N;

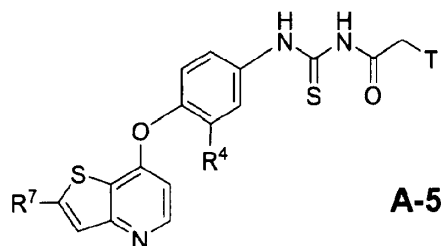
L es N, o CR, donde R se selecciona del grupo que consiste en H, halo, -CN, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 y alquino C_2-C_6 , donde el alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 y alquino C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos; y

R^{13} es heterociclilo o heteroarilo, donde el heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R^{38} seleccionados independientemente;

Y es un enlace o es $-(C(R^{11}))(H))_t-$, donde t es un número entero de 1 a 6; y

R^{11} en cada aparición es independientemente H o alquilo C_1-C_6 , donde el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula A-5:



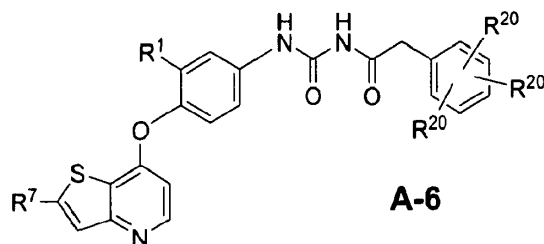
y sales farmacéuticamente aceptables y complejos del mismo, en la que

R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, $-C(O)NR^{42}R^{43}$, Y-(arilo C_6-C_{10}), -Y-(heteroarilo), $-C(O)$ -(cicloalquilo C_3-C_{10}), $-C(O)$ -(heterociclilo), $-C(O)$ -(arilo C_6-C_{10}) y $-C(O)$ -(heteroarilo), donde los grupos R^7 anteriormente citados distintos de H están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R^{38} seleccionados independientemente;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en H y halógeno; y

T se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y arilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{20} seleccionados independientemente.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula A-6:



y sales farmacéuticamente aceptables y complejos del mismo, en la que

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , donde el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y C_2-C_6 , alquinilo están opcionalmente sustituidos;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , $-C(O)NR^9R^{10}$, $-C(O)$ (arilo C_6-C_{10}), $-C(O)$ (heterociclilo), $-C(O)$ (heteroarilo), -Y-(arilo C_6-C_{10}), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo), $-SR^{6a}$, -S-arilo, -S-(heteroarilo), -S-(alquilo C_1-C_6), $-SO$ -(alquilo C_1-C_6), $-SO_2$ -(alquilo C_1-C_6), $-Y-NR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-C\equiv C-(CR^{45}R^{45})_n-R^{46}$ y $-C(=NR^{42})NR^{37}R^{43}$, donde n es un número entero que varía de 0 a 6 y donde el alquilo C_1-C_6 , arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno, de forma independiente, opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R^{38} seleccionados independientemente;

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , -Y-(cicloalquilo C_3-C_{10}), heteroalquilo C_1-C_6 , -Y-(arilo C_6-C_{10}), -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(heteroarilo C_6-C_{10}), $-Y-O-Y^1-O-R^{11}$, $-Y^1-CO_2-R^{11}$, $-Y^1-C(O)OR^{37}$ y $-Y-O-R^{11}$, donde dichos alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^{44} seleccionados independientemente, o

R^9 y R^{10} , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo C_5-C_9 o un anillo heteroarilo, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^{44} seleccionados independientemente, con la condición de que R^9 y R^{10} no estén unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, $-OR^{17}$ y $-C(O)OR^{17}$;

Y es un enlace o es $-(C(R^{11})(H))_t-$, donde t es un número entero de 1 a 6;

Y^1 es $-(C(R^{11})(H))_t-$; y

R^{11} en cada aparición es independientemente H o alquilo C_1-C_6 .

26. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

27. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso en un procedimiento de inhibición de la señalización del receptor del VEGF y la señalización del receptor HGF.

28. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso en un procedimiento de inhibición de la señalización del receptor del VEGF y la señalización del receptor HGF en una célula

29. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso en un procedimiento de inhibición de la señalización del receptor del VEGF y la señalización del receptor HGF en un animal.

30. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso en un procedimiento de inhibición de la actividad proliferativa de una célula.

31. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad de proliferación celular en un paciente.

5 32. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso en un procedimiento de inhibición del crecimiento tumoral en un paciente.