(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 442 369**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04	(2006.01)	***A61P 25/00***	(2006.01)
C07D 495/04	(2006.01)	***A61P 27/02***	(2006.01)
A61K 31/522	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 31/00	(2006.01)		
A61P 37/00	(2006.01)		
A61P 9/02	(2006.01)		
A61P 25/28	(2006.01)		
A61P 3/00	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2010** **E 10784275 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013** **EP 2499144**

(54) Título: **Derivados de quinolina y quinoxalina como inhibidores de cinasa**

(30) Prioridad:

12.11.2009 GB 0919824
23.06.2010 GB 201010577

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.02.2014

(73) Titular/es:

UCB PHARMA, S.A. (100.0%)
60, allée de la Recherche
1070 Brussels, BE

(72) Inventor/es:

BÜRLI, ROLAND;
HAUGHAN, ALAN FINDLAY;
MATTEUCCI, MIZIO;
OWENS, ANDREW PATE;
RAPHY, GILLES y
SHARPE, ANDREW

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 442 369 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina y quinoxalina como inhibidores de cinasa

La presente invención se refiere a una clase de derivados de quinolina y quinoxalina, y a su uso en terapia. Estos compuestos son inhibidores selectivos de las enzimas fosfoinositida 3-cinasa (PI3K), y en consecuencia son beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nocirreceptivas y oftálmicas.

La ruta de PI3K está implicada en diversas funciones fisiológicas y patológicas que se cree que intervienen en diversas enfermedades humanas. Por tanto, las PI3Ks proporcionan una señal crítica para la proliferación celular, supervivencia celular, tráfico a través de la membrana, transporte de glucosa, crecimiento neurítico, plegamiento de membrana, producción de superóxido, reorganización de actina y quimiotaxia (véanse S. Ward et al., Chemistry & Biology, 2003, 10, 207-213; y S.G. Ward y P. Finan, Current Opinion in Pharmacology, 2003, 3, 426-434); y se sabe que están implicadas en la patología del cáncer, y enfermedades metabólicas, inflamatorias y cardiovasculares (véase M.P. Wymann et al., Trends in Pharmacol. Sci., 2003, 24, 366-376). La sobrerregulación aberrante de la ruta de PI3K está implicada en una amplia variedad de cánceres humanos (véase S. Brader y S.A. Eccles, Tumori, 2004, 90, 2-8).

Los compuestos de uso en la presente invención, siendo inhibidores de PI3K potentes y selectivos, son por tanto beneficiosos en el tratamiento y/o prevención de diversos trastornos humanos. Estos incluyen trastornos autoinmunes e inflamatorios tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, asma, síndrome inflamatorio intestinal, psoriasis y rechazo de trasplantes; trastornos cardiovasculares, incluyendo trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión y contractilidad irregular del corazón (por ejemplo durante la insuficiencia cardíaca); alteraciones neurodegenerativas como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ictus, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, traumatismo craneal y ataques; trastornos metabólicos tales como obesidad y diabetes tipo 2; enfermedades oncológicas, incluyendo leucemia, glioblastoma, linfoma, melanoma y cánceres humanos de hígado, huesos, piel, cerebro, páncreas, pulmón, mama, estómago, colon, recto, próstata, ovario y cuello uterino; dolor y trastornos nocirreceptivos; y alteraciones oftálmicas, incluyendo la degeneración macular asociada con la edad (ARMD).

Además, los compuestos según la presente invención pueden ser beneficiosos como estándares farmacéuticos para uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Por tanto, los compuestos de esta invención pueden ser útiles como ligandos radiológicos en ensayos para detectar compuestos capaces de unirse a enzimas PI3K humanos.

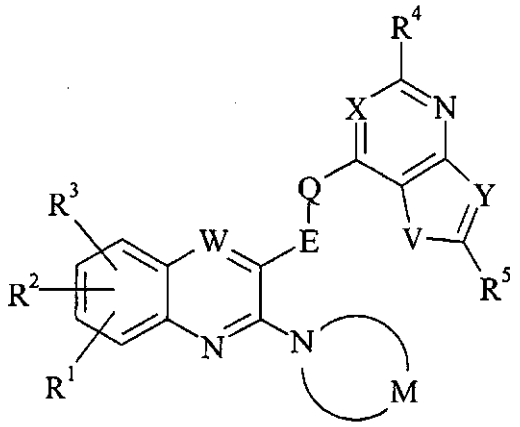
Los documentos WO 2008/118454, WO 2008/118455 y WO 2008/118468 describen diversas series de derivados de quinolina y quinoxalina que están estructuralmente relacionados entre sí, y se afirma que son útiles para inhibir la actividad biológica de PI3Kδ humana y son de uso para tratar afecciones o trastornos mediados por PI3K.

El documento WO 2009/081105, la solicitud internacional PCT/GB2009/002504 en trámite junto con la presente, y publicada el 29 de abril de 2010 como WO 2010/046639 (que reivindica la prioridad de la solicitud de patente del Reino Unido 0819593.5), la solicitud internacional PCT/GB2010/000243 en trámite junto con la presente, y publicada el 19 de agosto de 2010 como WO 2010/092340 (que reivindica la prioridad de las solicitudes de patentes del Reino Unido 0902450.6 y 0914533.5), la solicitud internacional PCT/GB2010/000361 en trámite junto con la presente, y publicada el 10 de septiembre de 2010 como WO 2010/100405 (que reivindica la prioridad de las solicitudes de patentes del Reino Unido 0903949.6 y 0915586.2), y la solicitud internacional PCT/GB2010/001000 en trámite junto con la presente (que reivindica la prioridad de la solicitud de patente del Reino Unido 0908957.4) describen clases distintas de derivados heteroarílicos bicíclicos condensados como inhibidores selectivos de enzimas PI3K que son beneficiosos en el tratamiento de afecciones inflamatorias adversas, autoinmunitarias, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nocirreceptivas y oftálmicas.

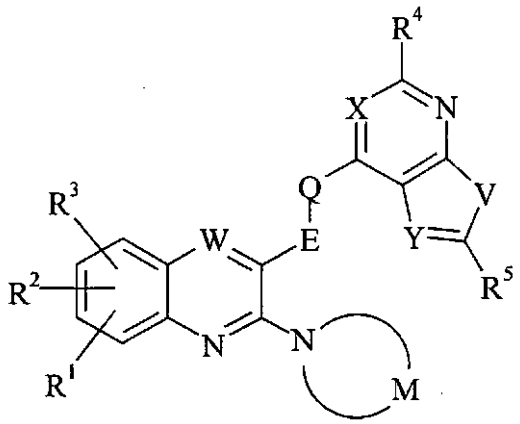
Nada de la técnica anterior disponible hasta la fecha, sin embargo, describe o sugiere la clase estructural precisa de derivados de quinolina y quinoxalina como se proporcionan por la presente invención.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de PI3K potentes y selectivos que tienen una afinidad de unión (IC_{50}) por las isoformas PI3Kα y/o PI3Kβ y/o PI3Kγ y/o PI3Kδ humanas de 50 μM o menos, generalmente de 20 μM o menos, normalmente de 5 μM o menos, típicamente de 1 μM o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferiblemente de 20 nM o menos (la persona experta apreciará que una cifra de IC_{50} *menor* representa un compuesto *más activo*). Los compuestos de la invención pueden poseer una afinidad selectiva de al menos 10 veces, típicamente una afinidad selectiva de al menos 20 veces, adecuadamente una afinidad selectiva de al menos 50 veces, e idealmente una afinidad selectiva de al menos 100 veces, por las isoformas PI3Kα y/o PI3Kβ y/o PI3Kγ y/o PI3Kδ humanas, con relación a otras cinasas humanas.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IA) o (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable o su solvato:



(IA)



(IB)

en las que

V representa O o S;

Y representa N o C-R^6;

X representa N o C-R^7;

E representa un alquileno de C_{1-4} de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido;

Q representa oxígeno, azufre, N-R^8 o un enlace covalente;

M representa el resto de un anillo monocíclico de cinco, seis o siete miembros saturado, opcionalmente sustituido, que contiene un átomo de nitrógeno y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, pero que no contiene más de un átomo de O o S;

W representa C-R^9 o N;

R^1, R^2 y R^3 representan, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_{1-6}, trifluorometilo, aril-alquilo de (C_{1-6}), hidroxi, alcoxi de C_{1-6}, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil C_{1-6}-tio, alquil C_{1-6}-sulfinilo, alquil C_{1-6}-sulfonilo, amino, alquil C_{1-6}-amino, dialquil (C_{1-6})-amino, alquil C_{2-6}-carbonilamino, alcoxi C_{2-6}-carbonilamino, alquil C_{1-6}-sulfonilamino, formilo, alquil C_{2-6}-carbonilo, carboxi, alcoxi C_{2-6}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-6}-aminocarbonilo, dialquil (C_{1-6})-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-6}-aminosulfonilo o dialquil (C_{1-6})-aminosulfonilo;

R^4 representa alquilo de C_{1-6}, arilo, arilalquilo de (C_{1-6}), heteroarilo o heteroarilalquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO_2R^a, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -$NR^cCO_2R^d$, -$NR^cSO_2R^e$, -COR^d, -CO_2R^d, -$CONR^bR^c$ o -$SO_2NR^bR^c$;

R^5 y R^6 representan, independientemente, alquilo de C_{1-6}, arilo, arilalquilo de (C_{1-6}), heteroarilo o heteroarilalquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO_2R^a, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -$NR^cCO_2R^d$, -$NR^cSO_2R^e$, -COR^d, -CO_2R^d, -$CONR^bR^c$ o -$SO_2NR^bR^c$; o

R^5 y R^6, cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, representan cicloalquenilo de C_{5-7} opcionalmente sustituido;

R^7 representa alquilo de C_{1-6}, arilo, arilalquilo de (C_{1-6}), heteroarilo o heteroarilalquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO_2R^a, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -$NR^cCO_2R^d$, -$NR^cSO_2R^e$, -COR^d, -CO_2R^d, -$CONR^bR^c$ o -$SO_2NR^bR^c$;

R^8 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6};

R^9 representa hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6};

R^a representa alquilo de C_{1-6}, difluorometilo o trifluorometilo;

R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo de (C_{1-6}), arilo, arilalquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo de (C_{1-6}), heteroarilo o heteroarilalquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^c representa hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-7};

R^d representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6}; y

R^e representa alquilo de C_{1-6}.

En las que se señala que cualquiera de los grupos en los compuestos de fórmula (IA) y (IB) anteriores está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar no sustituido, o sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, tales grupos estarán no sustituidos, o sustituidos con uno o dos sustituyentes.

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (IA) y (IB) serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden ser útiles, sin embargo, en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos en esta invención incluyen sales de adición de ácidos que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto de la invención con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, por ejemplo carboxi, sus sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalino-térreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

La presente invención incluye en su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (IA) y (IB) anteriores. Tales solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, por ejemplo disolventes hidrocarbonados tales como benceno o tolueno; disolventes clorados, tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos, tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; o disolventes de éster, tales como acetato de etilo. Alternativamente, los solvatos de los compuestos de fórmula (IA) y (IB) se pueden formar con agua, en cuyo caso serán hidratos.

Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de la invención incluyen grupos alquilo de C_{1-6} de cadena lineal y ramificados, por ejemplo grupos alquilo de C_{1-4}. Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal o ramificados. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo y 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Las expresiones derivadas tales como “alcoxi de C_{1-6}”, “alquiltio de C_{1-6}”, “alquilsulfonilo de C_{1-6}” y “alquil C_{1-6}-amino” se han de interpretar en consecuencia.

La expresión “cadena alquilénica de C_{1-3}” se refiere a una cadena alquilénica lineal o ramificada divalente que contiene 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos típicos incluyen metileno, etileno, metilmetileno, etilmetileno y dimetilmetileno.

Grupos cicloalquilo de C_{3-7} específicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.

Grupos aril-alquilo de (C_{1-6}) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

Grupos heterocicloalquilo adecuados, que pueden comprender sus análogos benzo fusionados, incluyen azetidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, pirrolidinilo, indolinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidropiranilo, cromanilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo y tiomorfolinilo.

Grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[3,4-

d]pirimidinilo, indazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[4,5-*b*]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y cromenilo.

El término “halógeno” como se usa aquí pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, típicamente de flúor, cloro o bromo.

Cuando los compuestos de fórmula (IA) y (IB) tienen uno o más centros asimétricos, pueden aparecer en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos de la invención poseen dos o más centros asimétricos, adicionalmente pueden existir como diastereómeros. Debe entenderse que la invención se extiende a todos los enantiómeros y diastereómeros, y a sus mezclas en cualquier proporción, incluyendo racematos. La fórmula (IA) y (IB) y las fórmulas representadas más adelante pretenden representar todos los estereoisómeros individuales y todas sus posibles mezclas, a menos que se indique o muestre de otra manera. Adicionalmente, los compuestos de fórmula (IA) y (IB) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto ($CH_2C=O$) ↔ enol (CH=CHOH) o tautómeros amida (NHC=O) ↔ hidoxiimina (N=COH). La fórmula (IA) y (IB) y las fórmulas representadas más adelante pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se indique o muestre de otra manera.

Se ha de entender que cada átomo individual presente en la fórmula (IA) y (IB), o en las fórmulas representadas en lo sucesivo, puede estar presente de hecho en forma de cualquiera de sus isótopos de origen natural, prefiriéndose el isótopo o isótopos más abundantes. De este modo, a título de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (IA) y (IB), o en las fórmulas representadas en lo sucesivo, puede estar presente como un átomo de ^{1}H, ^{2}H (deuterio) o ^{3}H (tritio), preferiblemente ^{1}H. De forma similar, a título de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (IA) y (IB), o en las fórmulas representadas en lo sucesivo, puede estar presente como un átomo de ^{12}C, ^{13}C o ^{14}C, preferiblemente ^{12}C.

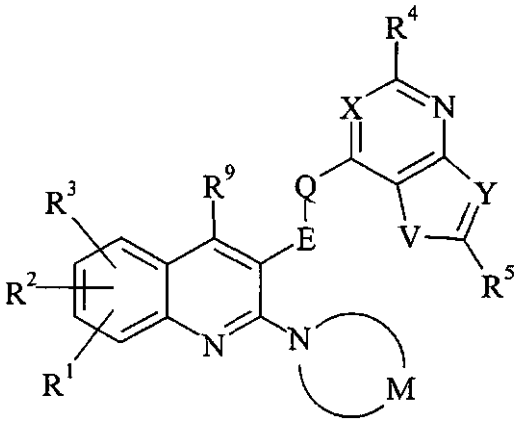
En una realización, V representa O. En otra realización, V representa S.

En una realización, Y representa N. En otra realización, Y representa C-R^6.

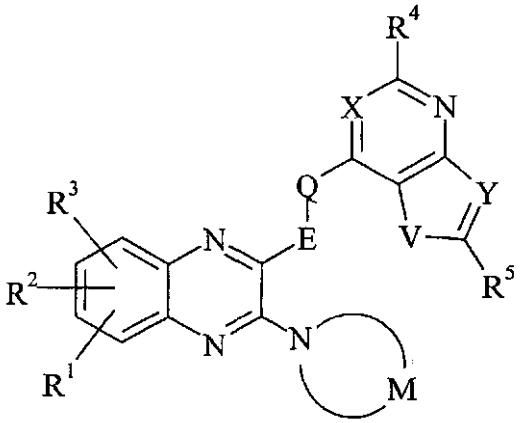
En una realización, X representa N. En otra realización, X representa C-R^7.

En una realización, W representa C-R^9. En otra realización, W representa N.

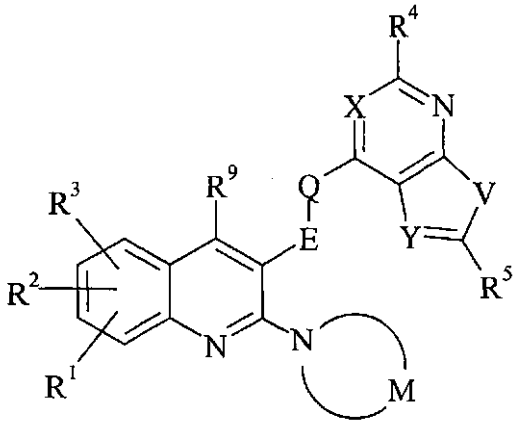
Subclases específicas de compuestos según la presente invención están representados por los compuestos de fórmula (IA-1), (IA-2), (IB-1) y (IB-2), especialmente (IA-1) y (IB-1):



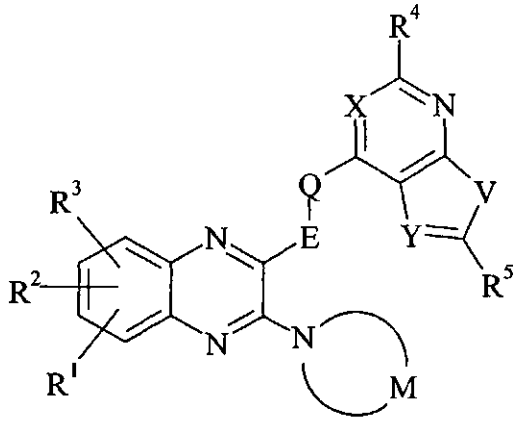
(IA-1)



(IA-2)



(IB-1)



(IB-2)

en las que V, Y, X, E, Q, M, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^9 son como se definen anteriormente.

Los valores típicos de E incluyen metileno ($-CH_2-$), (metil) metileno, etileno ($-CH_2CH_2-$), (etil) metileno, (dimetil) metileno, (metil) etileno, (propil) metileno y (dimetil) etileno, cualquiera de cuyas cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. De forma adecuada, tales cadenas pueden estar no sustituidas, monosustituidas o disustituidas. Preferiblemente, tales cadenas están no sustituidas o monosustituidas. En una realización, tales cadenas están no sustituidas. En otra realización, tales cadenas están monosustituidas.

Los ejemplos de sustituyentes adecuados de la cadena alquilénica representada por E incluyen trifluorometilo, heterocicloalquilo de C_{3-7}, arilo, oxo, hidroxi, alcoxi de C_{1-6}, alcoxi C_{2-6}-carbonil-alcoxi de (C_{1-6}), aminocarbonil-alcoxi de (C_{1-6}), trifluorometoxi, amino, alquil C_{1-6}-amino, dialquil (C_{1-6})-amino, aminocarbonilo, alquil C_{1-6}-aminocarbonil y dialquil (C_{1-6})-aminocarbonilo.

Los ejemplos de sustituyentes particulares de la cadena alquilénica representada por E incluyen trifluorometilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, oxo, hidroxi, etoxi, etoxicarbonilmetoxi, aminocarbonilmetoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo.

Los valores adecuados de E incluyen metileno ($-CH_2-$) y (metil)metileno.

Un valor particular de E es (metil) metileno, es decir $-CH(CH_3)-$.

Otro valor particular de E es metileno, es decir $-CH_2-$.

Los valores adecuados de Q incluyen oxígeno y $N-R^8$.

En una realización, Q representa oxígeno. En otra realización, Q representa azufre. En una realización adicional, Q representa $N-R^8$. En todavía otra realización , Q representa un enlace covalente.

En una realización, M representa el resto de un anillo monocíclico de cinco miembros saturado opcionalmente sustituido. En otra realización, M representa el resto de un anillo monocíclico de seis miembros saturado opcionalmente sustituido. En una realización adicional, M representa el resto de un anillo monocíclico de siete miembros saturado opcionalmente sustituido.

En una realización, el anillo monocíclico del que M es el resto contiene un átomo de nitrógeno y no contiene heteroátomos adicionales (es decir es un anillo pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o hexahidroazepin-1-ilo opcionalmente sustituido). En otra realización, el anillo monocíclico del que M es el resto contiene un átomo de nitrógeno y un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S. En una realización adicional, el anillo monocíclico del que M es el resto contiene un átomo de nitrógeno y dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, de los cuales no más de uno es O o S. En todavía otra realización, el anillo monocíclico del que M es el resto contiene un átomo de nitrógeno y tres heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, de los cuales no más de uno es O o S.

Los valores adecuados del anillo monocíclico del que M es el resto incluyen pirrolidin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo y [1,4]diazepan-1-ilo, cualquiera de cuyos anillos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Un valor particular del anillo monocíclico del que M es el resto incluye pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo y piperazin-1-ilo, cualquiera de cuyos anillos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Un valor particular del anillo monocíclico del que M es el resto es piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido.

En una realización, el anillo monocíclico del que M es el resto está no sustituido. En otra realización, el anillo monocíclico del que M es el resto está sustituido con uno o más sustituyentes. En una subcategoría de esa realización, el anillo monocíclico del que M es el resto está monosustituido. En otra subcategoría de esa realización, el anillo monocíclico del que M es el resto está disustituido.

Los ejemplos típicos de sustituyentes adecuados en el anillo monocíclico del que M es el resto incluyen halógeno, alquilo de C_{1-6}, heteroarilo, alcoxi de C_{1-6}, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi C_{1-6}-alquilo de (C_{1-6}), alquil C_{1-6}-tio, alquil C_{1-6}-sulfonilo, hidroxi, hidroxialquilo de (C_{1-6}), ciano, trifluorometilo, oxo, alquil C_{2-6}-carbonilo, cicloalquil (C_{3-7})-carbonilo, heterocicloalquil (C_{3-7})-carbonil-alquilo de (C_{1-6}), carboxi, carboxi-alquilo de (C_{1-6}), alcoxi C_{2-6}-carbonilo, alcoxi C_{2-6}-carbonil-alquilo de (C_{1-6}), amino, amino-alquilo de (C_{1-6}), alquil C_{1-6}-amino, dialquil (C_{1-6})-amino, fenilamino, piridinilamino, alquil C_{2-6}-carbonilamino, hidroxi-alquil (C_{1-6})-carbonilamino, cicloalquil (C_{3-7})-carbonilamino, alcoxi C_{2-6}-carbonilamino, alquil C_{1-6}-sulfonilamino, aminocarbonilo, alquil C_{1-6}-aminocarbonilo, dialquil (C_{1-6})-aminocarboxilo y dialquil (C_{1-6})-aminocarbonil-alquilo de (C_{1-6}). Ejemplos adicionales incluyen hidroxi-alquil (C_{1-6})-carbonilo y dialquil (C_{1-6})-amino-alquil (C_{1-6})-carbonilo.

Ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en el anillo monocíclico del que M es el resto incluyen oxo, alquil C_{2-6}-carbonilo, hidroxi-alquil (C_{1-6})-carbonilo, dialquil (C_{1-6})-amino-alquil (C_{1-6})-carbonilo, carboxi, carboxi-alquilo de (C_{1-6}), alcoxi C_{2-6}-carbonilo, hidroxi-alquil (C_{1-6})-carbonilamino, cicloalquil (C_{3-7})-carbonilamino, aminocarbonilo y alquil C_{1-6}-aminocarbonilo.

Ejemplos ilustrativos de sustituyentes adecuados en el anillo monocíclico del que M es el resto incluyen oxo y alquil C_{2-6}-carbonilo.

Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos en el anillo monocíclico del que M es el resto incluyen fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, piridinilo, pirazinilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, hidroxi, hidroximetilo, hidroxietilo, ciano, trifluorometilo, oxo, acetilo, etilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, morfolinilcarbonilmetilo, carboxi, carboximetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, amino, aminometilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilamino, piridinilamino, acetilamino, hidroxiacetilamino, ciclopropilcarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilmetilo. Ejemplos adicionales incluyen hidroxiacetilo y dimetilaminoacetilo.

Ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en el anillo monocíclico del que M es el resto incluyen oxo, acetilo, hidroxiacetilo, dimetilaminoacetilo, carboxi, carboximetilo, metoxicarbonilo, hidroxiacetilamino, ciclopropilcarbonilamino, aminocarbonilo y metilaminocarbonilo.

Ejemplos ilustrativos de sustituyentes específicos en el anillo monocíclico del que M es el resto incluyen oxo y acetilo.

Un sustituyente particular en el anillo monocíclico del que M es el resto es oxo.

Los valores típicos el anillo monocíclico del que M es el resto incluyen pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 3-(acetilamino)pirrolidin-1-ilo, 3-(hidroxiacetilamino)pirrolidin-1-ilo, 3-(ciclopropilcarbonilamino)pirrolidin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, 4-(acetilamino)piperidin-1-ilo, 4-(metilsulfonilamino)piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilo, 4-(pirazin-2-il)piperazin-1-ilo, 4-(metilsulfonil)piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 4-metil-3-oxopiperazin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-(etilcarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(*terc*-butilcarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(morfolin-4-ilcarbonilmetil)piperazin-1-ilo, 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 4-(metoxicarbonil)piperazin-1-ilo, 4-(etoxicarbonilmetil)piperazin-1-ilo, 4-(dimetilamino-carbonilmetil)piperazin-1-ilo y 5-oxo-[1,4]diazepan-1-ilo. Valores adicionales incluyen 4-carboxipiperidin-1-ilo, 4-(aminocarbonil)piperidin-1-ilo, 4-(hidroxiacetil)piperazin-1-ilo, 4-(dimetilaminoacetil)piperazin-1-ilo y 4-(metilaminocarbonil)piperazin-1-ilo.

Valores seleccionados del anillo monocíclico del que M es el resto incluyen 3-(hidroxiacetilamino)pirrolidin-1-ilo, 3-(ciclopropilcarbonilamino)pirrolidin-1-ilo, 4-carboxipiperidin-1-ilo, 4-(aminocarbonil)piperidin-1-ilo, 3-oxo-piperazin-1-ilo, 4-acetil-piperazin-1-ilo, 4-(hidroxiacetil)piperazin-1-ilo, 4-(dimetilaminoacetil)piperazin-1-ilo, 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 4-(metoxicarbonil)piperazin-1-ilo y 4-(metilaminocarbonil)piperazin-1-ilo.

Valores particulares del anillo monocíclico del que M es el resto incluyen 3-oxopiperazin-1-ilo y 4-acetil-piperazin-1-ilo.

Un valor favorito del anillo monocíclico del que M es el resto es 3-oxo-piperazin-1-ilo.

Valores típicos de R^1, R^2 y/o R^3 incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6}, aril-alquilo de (C_{1-6}) y alcoxi de C_{1-6}.

De forma adecuada, R^1, R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, bencilo, hidroxi, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo o dimetilaminosulfonilo.

Típicamente, R^1 representa hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6}, aril-alquilo de (C_{1-6}) o alcoxi de C_{1-6}.

Valores ilustrativos de R^1 incluyen hidrógeno, halógeno y alquilo de C_{1-6}.

En una realización, R^1 representa hidrógeno. En otra realización, R^1 representa halógeno, particularmente fluoro o cloro. En un aspecto de esa realización, R^1 representa fluoro. En otro aspecto de esa realización, R^1 representa cloro. En una realización adicional, R^1 representa alquilo de C_{1-6}, particularmente metilo o etilo. En un aspecto de esa realización, R^1 representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R^1 representa etilo. En todavía otra realización, R^1 representa aril-alquilo de (C_{1-6}), especialmente bencilo. En una realización adicional, R^1 representa alcoxi de C_{1-6}, especialmente metoxi.

Típicamente, R^2 representa hidrógeno o halógeno.

En una realización, R^2 representa hidrógeno. En otra realización, R^2 representa halógeno, particularmente fluoro o cloro. En un aspecto de esa realización, R^2 representa fluoro. En otro aspecto de esa realización, R^2 representa cloro.

Típicamente, R^3 representa hidrógeno.

En una realización particular, R^2 y R^3 representan ambos hidrógeno.

Los ejemplos típicos de sustituyentes adecuados en R^4 y/o R^5 y/o R^6 y/o R^7 incluyen halógeno, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi C_{1-6}-alquilo de (C_{1-6}), alquil C_{1-6}-tio, alquil C_{1-6}-sulfonilo, hidroxi, hidroxi-alquil (C_{1-6}), amino-alquilo de (C_{1-6}), ciano, trifluorometilo, oxo, alquil C_{2-6}-carbonilo, carboxi, alcoxi C_{2-6}-carbonilo, amino, alquil C_{1-6}-amino, dialquil (C_{1-6})-amino, fenilamino, piridinilamino, alquil C_{2-6}-carbonilamino, alcoxi C_{2-6}-carbonilamino y aminocarbonilo.

Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos en R^4 y/o R^5 y/o R^6 y/o R^7 incluyen fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, hidroxi, hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, ciano, trifluorometilo, oxo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilamino, piridinilamino, acetilamino, *terc*-butoxicarbonilamino y aminocarbonilo.

Los valores típicos de R^4 incluyen hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, $-SR^a$, $-SO_2R^a$ y $-NR^bR^c$.

Los valores adecuados de R^4 incluyen hidrógeno, $-SR^a$ y $-SO_2R^a$.

En una realización, R^4 representa hidrógeno. En otra realización, R^4 representa alquilo de C_{1-6}, especialmente metilo. En una realización adicional, R^4 representa $-SR^a$. En una realización adicional, R^4 representa $-SO_2R^a$. En una realización adicional, R^4 representa $-NR^bR^c$.

Los valores adecuados de R^5 incluyen hidrógeno, alquilo de C_{1-6} y $-NR^bR^c$. Los valores típicos de R^5 incluyen hidrógeno y alquilo de C_{1-6}.

En una realización, R^5 representa hidrógeno. En otra realización, R^5 representa alquilo de C_{1-6}, especialmente metilo. En una realización adicional, R^5 representa $-NR^bR^c$.

Los valores adecuados de R^6 incluyen hidrógeno, alquilo de C_{1-6} y $-NR^bR^c$. Los valores típicos de R^6 incluyen hidrógeno y alquilo de C_{1-6}.

En una realización, R^6 representa hidrógeno. En otra realización, R^6 representa alquilo de C_{1-6}, especialmente metilo. En una realización adicional, R^6 representa $-NR^bR^c$.

De forma alternativa, R^5 y R^6, cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquenílico de C_{5-7} opcionalmente sustituido fusionado al anillo de cinco miembros que contiene la variable V. De este modo, R^5 y R^6 pueden representar juntos una cadena $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ o $-(CH_2)_5-$, en la que cada uno de los átomos de carbono en la cadena respectiva puede estar no sustituido, o sustituido independientemente con uno o más, típicamente con uno o dos sustituyentes. De forma adecuada, R^5 y R^6 representan juntos $-CH_2CH_2CH_2-$.

Los valores adecuados de R^7 incluyen hidrógeno, alquilo de C_{1-6} y $-NR^bR^c$.

En una realización, R^7 representa hidrógeno. En otra realización, R^7 representa alquilo de C_{1-6}, especialmente metilo. En una realización adicional, R^7 representa $-NR^bR^c$.

En una realización, R^8 representa hidrógeno. En otra realización, R^8 representa alquilo de C_{1-6}, especialmente metilo.

Los valores adecuados del grupo R^8 incluyen hidrógeno y metilo.

Típicamente, R^9 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6}.

En una realización, R^9 representa hidrógeno. En otra realización, R^9 representa halógeno, particularmente fluoro o cloro. En un aspecto de esa realización, R^9 representa fluoro. En otro aspecto de esa realización, R^9 representa cloro. En una realización adicional, R^9 representa alquilo de C_{1-6}, especialmente metilo. En una realización adicional, R^9 representa alcoxi de C_{1-6}, especialmente metoxi.

Los valores adecuados del grupo R^9 incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo y metoxi. De forma adecuada, R^9 representa hidrógeno o metilo. Típicamente, R^9 representa hidrógeno.

En una realización, R^a representa alquilo de C_{1-6}, especialmente metilo. En otra realización, R^a representa difluorometilo. En una realización adicional, R^a representa trifluorometilo.

De forma adecuada, R^b representa hidrógeno; o alquilo de C_{1-6} o aril-alquilo de (C_{1-6}), cada uno de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los valores típicos de R^b incluyen hidrógeno y alquilo de C_{1-6}.

De forma ilustrativa, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, azetidinilmetilo, tetrahidrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahidroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridinilo, indolilmetilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, benzimidazolilmetilo, triazolilmetilo, piridinilmetilo o piridiniletilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos típicos de sustituyentes adecuados en R^b incluyen halógeno, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi C_{1-6}-alquilo de (C_{1-6}), alquil C_{1-6}-tio, alquil C_{1-6}-sulfonilo, hidroxi, hidroxi-alquilo de (C_{1-6}), amino-alquilo de (C_{1-6}), ciano, trifluorometilo, oxo, alquil C_{2-6}-carbonilo, carboxi, alcoxi C_{2-6}-carbonilo, amino, alquil C_{1-6}-amino, dialquil (C_{1-6})-amino, fenilamino, piridinilamino, alquil C_{2-6}-carbonilamino, alcoxi C_{2-6}-carbonilamino y aminocarbonilo.

Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos en R^b incluyen fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, hidroxi, hidroximetilo,

hidroxietilo, aminometilo, ciano, trifluorometilo, oxo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilamino, piridinilamino, acetilamino, *terc*-butoxicarbonilamino y aminocarbonilo.

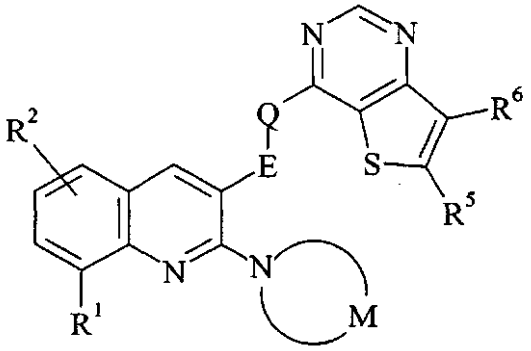
En una realización, R^b representa hidrógeno. En otra realización, R^b representa alquilo de C_{1-6}, especialmente metilo. En una realización adicional, R^b representa aril-alquilo de (C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^b representa metoxibencilo.

De forma adecuada, R^c representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6}. En una realización, R^c es hidrógeno. En otra realización, R^c representa alquilo de C_{1-6}, especialmente metilo o etilo, particularmente metilo. En una realización adicional, R^c representa cicloalquilo de C_{3-7}, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En una realización, R^d representa hidrógeno. En otra realización, R^d representa alquilo de C_{1-6}, especialmente metilo.

De forma adecuada, R^e representa metilo.

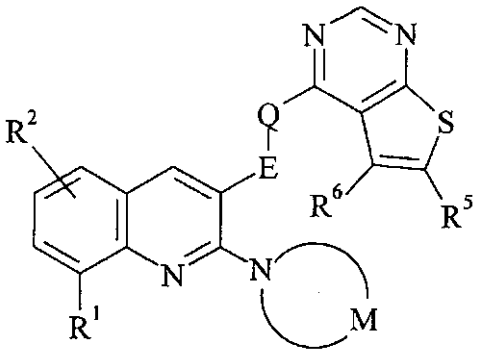
Una subclase de compuestos de acuerdo con la invención se representa por los compuestos de fórmula (IIA) y sus *N*-óxidos, y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos:



(IIA)

en la que E, Q, M, R^1, R^2, R^5 y R^6 son como se definen anteriormente.

Otra subclase de compuestos de acuerdo con la invención se representa por los compuestos de fórmula (IIB) y sus *N*-óxidos, y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos:



(IIB)

en la que E, Q, M, R^1, R^2, R^5 y R^6 son como se definen anteriormente.

Los nuevos compuestos específicos de acuerdo con la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos que se acompañan, y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un nuevo compuesto de acuerdo con la invención según se describe anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden tener una forma adecuada para administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para administración mediante inhalación o insuflación.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tener la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas para chupar o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico). Los comprimidos se pueden recubrir por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tener la forma de, por ejemplo, disoluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, como agentes de suspensión, emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones pueden contener también sales tamponantes, saborizantes, colorantes o edulcorantes, según sea apropiado.

Se pueden formular adecuadamente preparaciones para administración oral para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar, formuladas de forma convencional.

Los compuestos de fórmula (IA) y (IB) se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo en ampollas de cristal o en envases multidosis, por ejemplo viales de cristal. Las composiciones para inyección pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (IA) y (IB) se pueden formular también como una preparación de liberación prolongada. Tales formulaciones de actuación prolongada se pueden administrar mediante implantación o mediante inyección intramuscular.

Para administración nasal o administración mediante inhalación, los compuestos según la presente invención se pueden suministrar convenientemente en forma de una presentación de pulverizador de aerosol para envases a presión o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, fluorotricloromet ano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuados.

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo de suministro que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contengan el ingrediente activo. El envase o dispositivo de suministro puede estar acompañado de instrucciones para administración.

Para administración tópica, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente en un ungüento adecuado, que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

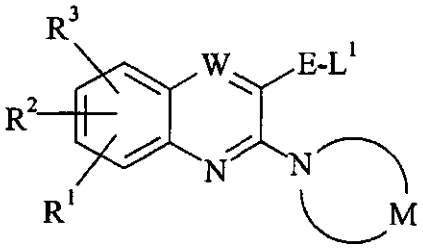
Para administración oftálmica, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente como suspensiones micronizadas en disolución salina estéril con pH ajustado, isotónica, bien con o sin un conservante como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercúrico, cloruro de bencilalconio o acetato de clorhexidina. Alternativamente, para administración oftálmica, los compuestos se pueden formular en un ungüento como vaselina.

Para administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente como supositorios. Estos se pueden preparar mezclando el componente activo con un excipiente adecuado no irritante, que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal, y de esta forma se funda en el recto para liberar el componente activo. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

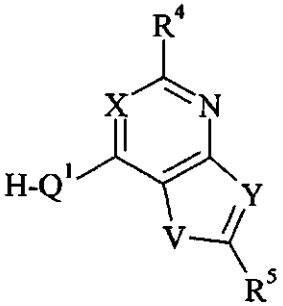
La cantidad de un compuesto de uso en la invención requerida para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad particular variará dependiendo del compuesto elegido y del estado del paciente a tratar. En general, sin embargo, las dosis diarias pueden oscilar desde aproximadamente 10 ng/kg hasta 1000 mg/kg, típicamente de 100 ng/kg a 100

mg/kg, por ejemplo aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal para administración oral o bucal, de aproximadamente 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para administración parenteral, y de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, para administración nasal o administración mediante inhalación o insuflación.

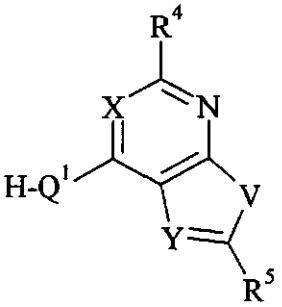
Los compuestos de fórmula (IA) y (IB) anteriores en los que Q representa oxígeno, azufre o N-R^8 se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IVA) o (IVB), respectivamente:



(III)



(IVA)



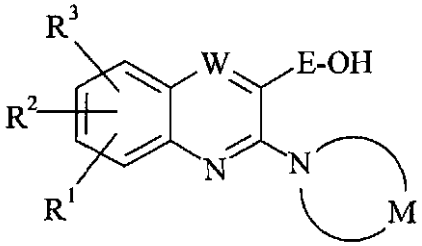
(IVB)

en las que Q^1 representa oxígeno, azufre o N-R^8, L^1 representa un grupo saliente, y V, Y, X, E, M, W, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^8 son como se definen anteriormente.

El grupo saliente L^1 es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo bromo o yodo.

La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente o a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidróxido de sodio acuoso.

Los intermedios de fórmula (III) anterior, en la que L^1 es bromo o yodo, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (V):



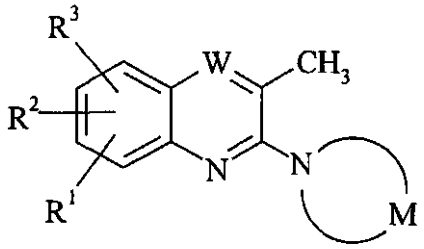
(V)

en la que E, M, W, R^1, R^2 y R^3 son como se definen anteriormente; mediante bromación o yodación.

La reacción de bromación se efectúa convenientemente agitando el compuesto (V) con un agente bromante apropiado, por ejemplo tribromuro de fósforo, en un disolvente adecuado, por ejemplo un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano.

La reacción de yodación se efectúa convenientemente agitando el compuesto (V) con un agente yodante apropiado, por ejemplo yodo elemental, en un disolvente adecuado, por ejemplo un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, típicamente en presencia de trifenilfosfina e imidazol.

De forma alternativa, los intermedios de fórmula (III) anteriores en los que E representa metileno y L^1 es bromo se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VI):

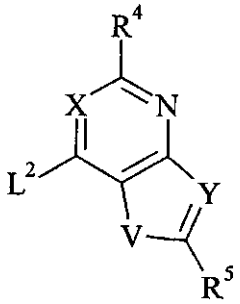


(VI)

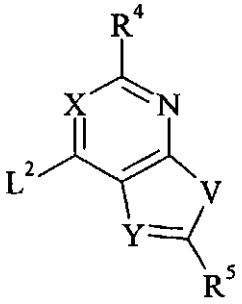
en la que M, W, R^1, R^2 y R^3 son como se definen anteriormente; mediante bromación.

La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente halogenado tal como tetracloruro de carbono, en presencia de un agente bromante adecuado, por ejemplo *N*-bromosuccinimida, típicamente en presencia de un catalizador tal como peróxido de benzoílo.

En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (IA) y (IB) en los que Q representa oxígeno se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula (VIIA) o (VIIB), respectivamente:



(VIIA)



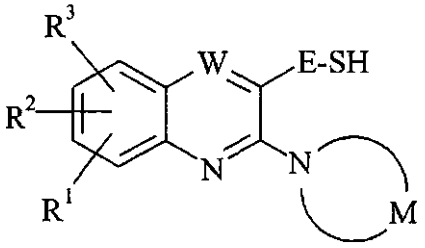
(VIIB)

en las que V, Y, X, R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, y L^2 representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L^2 es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo.

La reacción se efectúa convenientemente agitando el compuesto (V) y el compuesto (VIIA) o (VIIB) a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida o 1,4-dioxano, típicamente en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de una base inorgánica tal como hidruro de sodio.

En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (IA) y (IB) en los que Q representa azufre se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIIA) o (VIIB) como se definen anteriormente, respectivamente, con un compuesto de fórmula (VIII):



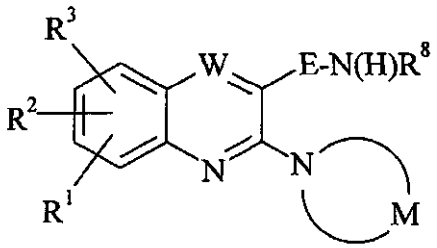
(VIII)

en la que E, M, W, R^1, R^2 y R^3 son como se definen anteriormente.

La reacción se efectúa convenientemente agitando el compuesto (VIIB) y el compuesto (VIII) en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcanol inferior tal como metanol, típicamente en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio.

Los intermedios de fórmula (VIII) se pueden preparar típicamente tratando un compuesto adecuado de fórmula (III) anterior con ácido tiolacético, seguido de tratamiento del compuesto resultante con una base, por ejemplo un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio.

En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (IA) y (IB) en los que Q representa N-R^8 se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIIA) o (VIIB) como se definen anteriormente, respectivamente, con un compuesto de fórmula (IX):



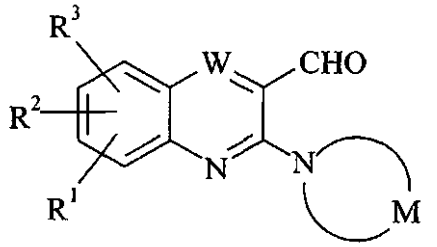
(IX)

en la que E, M, W, R^1, R^2, R^3 y R^8 son como se definen anteriormente.

La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, *n*-butanol, 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) o 1,4-dioxano. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

Los intermedios de fórmula (IX) en los que R^8 representa hidrógeno se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula (III) adecuado anterior con ftalimida de potasio; seguido de tratamiento del compuesto resultante con hidrazina. De forma alternativa, se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula (III) adecuado anterior con azida sódica; seguido de tratamiento del compuesto resultante con trifenilfosfina.

En un procedimiento adicional, los compuestos de fórmula (IA) y (IB) en los que E representa metileno y Q representa N-R^8 se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IVA) o (IVB), respectivamente, en los que Q^1 representa N-R^8 con un compuesto de fórmula (X):



(X)

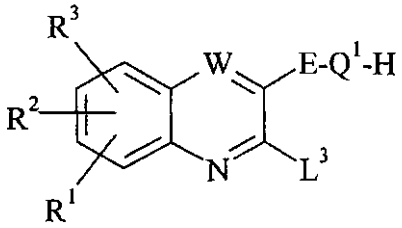
en la que M, W, R^1, R^2 y R^3 son como se definen anteriormente; en condiciones reductoras.

La reacción se efectúa convenientemente agitando los agentes reactivos a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, en presencia de un agente reductor. Un agente reductor adecuado comprende una mezcla de dicloruro de di-*n*-butilestaño y fenilsilano.

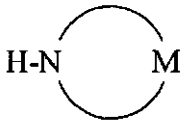
Los intermedios de fórmula (IX) en los que E representa metileno y R^8 representa alquilo de C_{1-6}, por ejemplo metilo, se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula (X) adecuado anterior con un alquilo de C_{1-6}-amina, por ejemplo metilamina, en presencia de *n*-propóxido de titanio(IV) y una base, por ejemplo una base orgánica tal como *N,N*-diisopropilamina; seguido de tratamiento del compuesto resultante con un agente reductor, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio.

Los intermedios de fórmula (V) en los que E representa metileno se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (X) correspondiente mediante tratamiento con un agente reductor, por ejemplo borohidruro de sodio.

Los intermedios de fórmula (V), (VIII) y (IX) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII):



(XI)



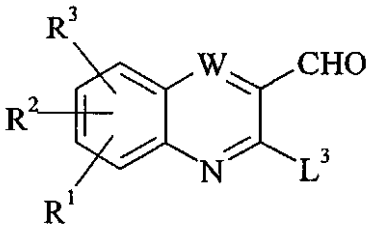
(XII)

en la que E, Q^1, M, W, R^1, R^2 y R^3 son como se definen anteriormente, y L^3 representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L^3 es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo cloro.

La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, *n*-butanol, 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) o éter dimetílico de etilenglicol (DME). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

Los intermedios de fórmula (XI) en los que E representa (metil) metileno y Q^1 representa NH se pueden preparar mediante un procedimiento de tres etapas que comprende: (i) tratar un compuesto de fórmula (XIII) adecuado:



(XIII)

en la que W, R^1, R^2, R^3 y L^3 son como se definen anteriormente; con 2-metil-2-propanosulfinamida en presencia de isopropóxido de titanio (IV); (ii) reacción del compuesto resultante con un reactivo de Grignard, por ejemplo bromuro de metilmagnesio; y (iii) tratamiento del compuesto resultante con un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico.

De forma similar, los intermedios de fórmula (XI) en los que E representa metileno y Q^1 representa NH se pueden preparar mediante un procedimiento de tres etapas que comprende: (i) tratar un compuesto de fórmula (XIII) adecuado anterior con 2-metil-2-propanosulfinamida en presencia de isopropóxido de titanio (IV); (ii) reacción del compuesto resultante con un agente reductor, por ejemplo borohidruro de sodio; y (iii) tratamiento del compuesto resultante con un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico.

Cuando no están comercialmente disponibles, los materiales de partida de fórmula (IVA), (IVB), (VI), (VIIA), (VIIB), (X), (XII) y (XIII) se pueden preparar mediante métodos análogos a los descritos en los Ejemplos que se acompañan, o mediante métodos estándar bien conocidos en la técnica.

Se entenderá que cualquier compuesto de fórmula (IA) o (IB) inicialmente obtenido a partir de cualquiera de los procedimientos anteriores puede transformarse subsiguientemente, cuando sea apropiado, en un compuesto de fórmula (IA) o (IB) adicional mediante técnicas conocidas en la técnica. A título de ejemplo, un compuesto de fórmula (IA) o (IB) que contiene un resto éster, por ejemplo metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, se puede convertir en el compuesto de fórmula (IA) o (IB) correspondiente que contiene un resto carboxi ($-CO_2H$) en condiciones de saponificación estándar, típicamente mediante tratamiento con una base inorgánica, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de litio.

Cuando se obtiene una mezcla de productos a partir de cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de compuestos según la invención, el producto deseado se puede separar a partir de la misma en una etapa apropiada mediante métodos convencionales tales como HPLC preparativa; o cromatografía en columna usando, por ejemplo, sílice y/o alúmina, junto con un sistema de disolventes apropiado.

Cuando los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos según la invención originan mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales. En particular, cuando se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (IA) o (IB), éste se puede producir a partir de una mezcla correspondiente de enantiómeros, usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Así, por ejemplo, se pueden producir derivados diastereoméricos, por ejemplo sales, mediante reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (IA) o (IB), por ejemplo un racemato y un compuesto quiral apropiado, por ejemplo una base quiral. Los diasteréomeros se pueden separar entonces por cualquier medio conveniente, por ejemplo mediante cristalización, y el enantiómero deseado se puede recuperar, por ejemplo mediante tratamiento con un ácido en el caso de que el diasteréomero sea una sal. En otro procedimiento de resolución, un racemato de fórmula (IA) o (IB) se puede separar usando HPLC quiral. Además, si se desea, un enantiómero particular se puede obtener usando un intermedio quiral apropiado en uno de los procedimientos descritos anteriormente. Alternativamente, un enantiómero particular se puede obtener llevando a cabo una biotransformación enzimática específica para el enantiómero, por ejemplo una hidrólisis de éster usando una esterasa, y luego purificando sólo el ácido hidrolizado enantioméricamente puro de la antípoda del éster que no ha reaccionado. También se pueden usar cromatografía, recristalización y otros procedimientos de separación convencionales con productos intermedios o finales cuando se desea obtener un isómero geométrico particular de la invención.

Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas afectadas. Esto se puede lograr por medios de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999. Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuestos según la invención.

Los compuestos según esta invención inhiben potentemente la actividad de PI3Kα y/o PI3Kβ y/o PI3Kγ y/o PI3Kδ humanas.

Ensayos de inhibición enzimática

Se llevó a cabo la medición de la capacidad de compuestos para inhibir la actividad de cinasa de lípidos de las cuatro isoformas de PI3-cinasa de clase 1 (α, β, γ y δ), usando un ensayo de fluorescencia resuelto en el tiempo, homogéneo, disponible comercialmente, según se describió por Gray *et al.*, Anal. Biochem., 2003, 313, 234-245, según las instrucciones del fabricante (Upstate). Todos los ensayos se realizaron a 2 μM de ATP y a una concentración de PI3 cinasa de clase 1 purificada conocida por generar producto dentro del intervalo lineal del ensayo. Se añadieron al ensayo diluciones de inhibidor en DMSO, y se compararon con ensayos realizados en presencia de DMSO al 2% (v/v) solo (100% de actividad). La concentración de inhibidor requerida para inhibir la actividad de la enzima al 50% se indica como la IC_{50}.

Cuando se ensayaron en el ensayo anterior, se encontró que los compuestos de los Ejemplos que se acompañan poseían todos ellos valores de IC_{50} para inhibición de la actividad de PI3Kα y/o PI3Kβ y/o PI3Kγ y/o PI3Kδ humanas de 50 μM o mejores.

EJEMPLOS

Abreviaturas

DCM:	diclorometano	Et_2O:	éter dietílico
DIPEA:	*N,N*-diisopropiletilamina	EtOAC:	acetato de etilo
MeOH:	metanol	EtOH:	etanol
n-BuOH:	*n*-butanol	NMP:	1-metil-2-pirrolidinona
THF:	tetrahidrofurano	TFA:	ácido trifluoroacético
Me:	metilo	MeCN:	acetonitrilo
DMF:	*N,N*-dimetilformamida	DMSO:	dimetilsulfóxido
r.t.:	temperatura ambiente	RT:	tiempo de retención
SiO_2:	sílice	h:	hora
br:	ancho	M:	masa

HPLC: Cromatografía de líquidos de altas prestaciones

LCMS: Cromatografía de líquidos espectrometría de masas

ES+: Ionización positiva mediante electropulverización

Condiciones analíticas

Todos los RMN se obtuvieron a 400 MHz.

Los compuestos se nombraron con ayuda del software Cambridgesoft Chemistry Cartridge (v. 9.0.0.182).

Todas las reacciones que implicaban reactivos sensibles al aire o la humedad se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno, usando disolventes secos y utensilios de cristal.

Condición Analítica	Método	Descripción		
10cm_ESCI_AmmBicarb_				
MeCN	1	Disolventes:	Acetonitrilo (grado UV lejano)	
10cm_ESCI_Bicarb_			Agua (pureza elevadad vía unidad PureLab	
MeCN			Option) con hidrogenocarbonato de amonio 10 mM	
10cm_ESI_Bicarb				
10cm_ESI_Bicarb_MeCN		Columna:	Waters Xterra MS 5 μm C18, 100 x 4,6 mm (cartucho Plus	
10cm_APCI_Formic			guard)	
		Caudal:	2 ml/min	
		Gradiente:	A: Agua/Bicarb	
			B: MeCN	
		Tiempo	A%	B%
		0,00	95	5
		0,50	95	5
		4,00	5	95
		5,50	5	95
		5,60	95	5
		6,50	95	5
		Disolventes:	Acetonitrilo (grado UV lejano) con ácido fórmico al 0,1% (v/v)	
			Agua (pureza elevada vía unidad PureLab Option) con ácido fórmico al 0,1%	
10cm_ESI_Formic		Columna:	Phenomenex Luna 5 µm C18 (2), 100 x 4,6 mm (cartucho Plus guard)	
10cm_ESI_Formic_MeCN	2	Caudal:	2 ml/min	
		Gradiente:	A: Agua/ácido fórmico	
			B: MeCN/ácido fórmico	
		Tiempo	A%	B%

0,00	95	5
3,50	5	95
5,50	5	95
5,60	95	5
6,50	95	5

INTERMEDIO 1

(*R,E*)-*N*-[(2,8-Dicloroquinolin-3-il)metiliden]-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una disolución de 2,8-dicloroquinolin-3-carboxaldehído (43,0 g, 0,19 moles) en THF anhidro (500 ml) se añadió isopropóxido de titanio (IV) (114 ml, 0,38 moles) a r.t. Tras agitar durante 15 minutos, se añadió (*R*)-2-metil-2-propanosulfinamida (23,0 g, 0,19 moles), y la agitación se continuó durante 17 h a r.t. Se añadió agua (1 l) a la mezcla de reacción, y el precipitado resultante se filtró y se lavó con DCM. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título (61 g, 97%) como un sólido amarillo pálido. δ_H ($CDCl_3$) 9,11 (1H, s), 8,83 (1H, s), 7,93 (1H, dd, *J* 7,54, 1,31 Hz), 7,88 (1H, dd, *J* 8,22, 1,31 Hz), 7,55 (1H, t, *J* 7,88 Hz), 1,33 (9H, s).

INTERMEDIO 2

(*R*)-N-[(*S*)-1-(2,8-Dicloroquinolin-3-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una disolución de Intermedio 1 (61 g, 0,18 moles) en DCM (1,5 l) se añadió gota a gota durante 50 minutos a -70ºC bromuro de metilmagnesio (123,5 ml, 0,37 moles; 3M en Et_2O) en nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó alcanzar r.t. con agitación toda la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-sal y se añadió lentamente NH_4Cl acuoso saturado (500 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *a vacío*. El residuo se trituró con Et_2O, y el sólido se filtró, se lavó con Et_2O y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (32 g, 50%) como un sólido rosa pálido. δ_H ($CDCl_3$) 8,26 (1H, s), 7,83 (1H, dd, *J* 7,52, 1,32 Hz), 7,74 (1H, dd, *J* 8,19, 1,32 Hz), 7,49 (1H, t, *J* 7,86 Hz), 5,16-5,07 (1H, m), 3,47 (1H, d, *J* 4,63 Hz), 1,71 (3H, d, *J* 6,75 Hz), 1,25 (9H, s).

INTERMEDIO 3

(*S*)-1-(2,8-Dicloroquinolin-3-il)etanamina

A una disolución de Intermedio 2 (37,7 g, 0,11 moles) en MeOH (370 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (58 ml) a r.t. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se concentró *a vacío*. El residuo se repartió entre HCl 5M (300 ml) y DCM (300 ml). La capa orgánica se extrajo con HCl 5M acuoso (100 ml), y las capas acuosas combinadas se basificaron con NaOH acuoso y se extrajeron con DCM (3 x 500 ml) y cloroformo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *a vacío* para producir el compuesto del título (23,7 g, 90%) como un aceite ámbar. δ_H ($CDCl_3$) 8,40 (1H, s), 7,80 (1H, dd, *J* 7,51, 1,33 Hz), 7,75 (1H, dd, *J* 8,19, 1,33 Hz), 7,46 (1H, t, *J* 7,86 Hz), 4,67 (1H, q, *J* 6,52 Hz), 1,50 (3H, d, *J* 6,53 Hz).

INTERMEDIO 4

1-(2,8-Dicloroquinolin-3-il)etilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

A una disolución agitada de Intermedio 3 (23,7 g, 98 mmoles) y DIPEA (51 ml, 0,3 moles) en DCM (1 l) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (25,7 g, 118 mmoles). La mezcla de reacción se dejó reposar a r.t. toda la noche y se concentró *a vacío*. El residuo se trituró con éter de petróleo 40-60, se filtró, se lavó con éter de petróleo 40-60 y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (28,4 g, 85%) como un sólido incoloro. δ_H ($CDCl_3$) 8,13 (1H, s), 7,80 (1H, dd, *J* 7,51, 1,32 Hz), 7,72 (1H, dd, *J* 8,18, 1,31 Hz), 7,46 (1H, t, *J* 7,85 Hz), 5,23-5,16 (1H, m), 5,10 (1H, br s), 1,55 (3H, br d, *J* 7,18 Hz), 1,42 (9H, br s).

INTERMEDIO 5

1-[8-Cloro-2-(3-oxopiperazin-1-il)quinolin-3-il]etilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Una mezcla de Intermedio 4 (0,53 g, 1,56 mmoles), 2-oxopiperazina (0,78 g, 7,78 mmoles) y DIPEA (1,35 ml, 7,78 mmoles) en NMP (10 ml) se calentó a 140ºC durante 16 h. Después de enfriar, se añadió Et_2O (250 ml), y la mezcla se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en isohexano, para producir el compuesto del título (0,34 g, 53%) como un sólido amarillo pálido. δ_H ($CDCl_3$) 8,03 (1H,

s), 7,72 (1H, dd, *J* 7,5, 1,3 Hz), 7,63 (1H, dd, *J* 8,0, 1,3 Hz), 7,32 (1H, t, *J* 7,8 Hz), 6,32 (1H, br s), 5,15-4,93 (2H, m), 4,36 (1H, d, *J* 17,7 Hz), 4,13-3,84 (2H, m), 3,77-3,68 (1H, m), 3,45 (2H, m), 1,48-1,42 (12H, m).

INTERMEDIO 6

(*S*)-4-[3-(1-Aminoetil)-8-cloroquinolin-2-il]piperazin-2-ona

Se añadió TFA (1 ml) a una disolución agitada de Intermedio 5 (0,34 g, 0,83 mmoles) en DCM (5 ml), y la mezcla se dejó reposar a r.t. durante 16 h antes de concentrarla *a vacío*. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con disolución 0,1M de NaOH. Se añadió una disolución acuosa de NaOH al 15% a la capa acuosa, que se extrajo con EtOAc (20 ml) y DCM (2 x 20 ml). Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *a vacío* para producir el compuesto del título (0,24 g, 95%) como un sólido naranja-amarillo pálido. δ_H ($CDCl_3$) 8,41 (1H, s), 7,73-7,66 (2H, m), 7,38-7,27 (1H, m), 4,81 (1H, m), 4,02 (1H, d, *J* 17,5 Hz), 3,88 (1H, d, *J* 17,5 Hz), 3,59-3,38 (4H, m), 2,93 (3H, br s), 1,69 (3H, d, *J* 6,7 Hz).

INTERMEDIO 7

(E)-*N*-[(2-Cloro-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il)metiliden]-(*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 1, 2-cloro-7-fluoro-8-metilquinolin-3-carbaldehído (6,6 g, 29,5 mmoles), isopropóxido de titanio (IV) (17,0 g, 60 mmoles), (*R*)-2-metil-2-propanosulfinamida (3,6 g, 29,5 mmoles) y THF (200 ml) dieron el compuesto del título (8,3 g, 86%) como un sólido amarillo. δ_H ($CDCl_3$) 9,12 (1H, s), 8,73 (1H, s), 7,71 (1H, dd, *J* 6,0 Hz), 7,40 (1H, t, *J* 8,2 Hz), 2,69 (3H, s), 1,32 (9H, s).

INTERMEDIO 8

N-[(*S*)-1-(2-Cloro-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il)etil]-(*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 2, el Intermedio 7 (8,3 g, 25,4 mmoles), bromuro de metilmagnesio (16,0 ml, 48 mmoles; 3,0M en Et_2O), y DCM (100 ml) dieron el compuesto del título (4,2 g, 48%) como un sólido amarillo. δ_H ($CDCl_3$) 8,17 (1H, s), 7,63 (1H, dd, *J* 6,0 Hz), 7,32 (1H, t, *J* 8,8 Hz), 5,16 (1H, q, *J* 6,8 Hz), 3,45 (1H, d, *J* 6,8 Hz), 2,66 (3H, s) 1,70 (3H, d, *J* 6,8 Hz), 1,26 (9H, s).

INTERMEDIO 9

1-(2-Cloro-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il)etilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 3 seguido del Intermedio 4, el Intermedio 8 (4,2 g, 12,2 mmoles), HCl conc. (1 ml), dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,7 g, 12,2 mmoles) y DIPEA (1,6 g, 12,2 mmoles) dieron el compuesto del título (4,38 g, 90%) como un sólido amarillo. δ_H ($CDCl_3$) 8,07 (1H, s), 7,62 (1H, dd, *J* 6,0 Hz), 7,30 (1H, t, *J* 8,8 Hz), 5,17 (1H, m), 5,07 (1H, br s), 2,65 (3H, s) 1,54 (3H, d, *J* 6,4 Hz), 1,42 (9H, s).

INTERMEDIO 10

1-[2-(4-Acetilpiperazin-l-il)-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il)]etilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

El Intermedio 9 (3,0 g, 0,89 mmoles) en NMP (15 ml) se trató con 1-acetil-piperazina (2,8 g, 22 mmoles) y DIPEA (5,7 g, 44 mmoles) y se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 140ºC durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta r.t. y se diluyó con acetato de etilo/agua. La fase orgánica se lavó (agua, salmuera), se secó (cartucho de separación de fases) y se evaporó *a vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con 50-60% de EtOAc en isohexano, para dar el compuesto del título (3,4 g, 89%) como un sólido crema. δ_H ($CDCl_3$ 7,95 (1H, s), 7,53 (1H, dd, *J* 8,9, 6,0 Hz), 7,16 (1H, t, J8,9 Hz), 5,08-5,02 (1H, m), 3,95-3,90 (1H, m), 3,78-3,73 (2H, m), 3,64 (1H, m), 3,61-3,40 (2H, m), 3,19-3,15 (2H, m), 2,59 (3H, d, *J* 2,4 Hz), 2,17 (3H, s), 1,58 (3H, d, *J* 6,5 Hz), 1,48-1,42 (9H, m).

INTERMEDIO 11

(*S*)-1-{4-[3-(1-Aminoetil)-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il]piperazin-1-il}etanona

El Intermedio 10 (3,4 g, 7,9 mmoles) en DCM (20 ml) se trató con TFA (10 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó *a vacío*. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho SCX, lavando con MeOH y eluyendo con disolución 7M de NH_3/MeOH. Después de evaporar *a vacío*, el compuesto del título (2,6 g, 100%) se obtuvo como una espuma blanca. δ_H ($CDCl_3$) 8,12 (1H, s), 7,54 (1H, dd, *J* 8,9, 6,1 Hz), 7,16 (1H, t, *J* 8,9 Hz), 4,53 (1H, q, *J* 6,5 Hz), 3,82 (2H, t, *J* 5,0 Hz), 3,72-3,64 (2H, m), 3,41-3,20 (4H, m), 2,59 (3H, d, *J* 2,4 Hz), 2,17 (3H, s), 2,07 (2H, br s), 1,51 (3H, d, *J* 6,5 Hz).

INTERMEDIO 12

1-[7-Fluoro-8-metil-2-(3-oxopiperazin-1-il)quinolin-3-il]etilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 5, el Intermedio 9 (280 mg, 0,83 mmoles), 2-oxopiperazina (86 mg, 1,0 mmoles) y DIPEA (0,5 ml, 3,8 mmoles) en n-BuOH (2,0 ml) dieron el compuesto del título (270 mg, 81 %) como un aceite púrpura. δ_H ($CDCl_3$) 7,99 (1H, s), 7,54 (1H, dd, *J* 8,9, 6,0 Hz), 7,17 (1H, t, *J* 9,0 Hz), 6,73 (1H, brs), 5,10 (2H, br s), 4,28 (1H, d, *J* 17,5 Hz), 3,95 (1H, d, *J* 17,5 Hz), 3,89-3,77 (1H, m), 3,70-3,51 (1H, m), 3,44-3,35 (2H, m), 2,58 (3H, d, *J* 2,4 Hz), 1,50-1,30 (12H, m).

EJEMPLO 1

(*S*)-4-{8-Cloro-3-[1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-2-ona

Una disolución de Intermedio 6 (100 mg, 0,33 mmoles), 4-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidina (73 mg, 0,40 mmoles) y DIPEA (0,29 ml, 1,65 mmoles) en NMP (1,5 ml) se calentó a 140ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (10,2 mg, 7%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO-d_6) 8,46 (1H, s), 8,41-8,36 (2H, m), 7,99 (1H, s), 7,85-7,81 (3H, m), 7,41 (1H, t, *J* 7,8 Hz), 5,73 (1H, t, *J* 6,7 Hz), 4,21 (1H, d, *J* 17,2 Hz), 4,13 (1H, d, *J* 13,2 Hz), 3,94 (1H, d, *J* 17,2 Hz), 3,64 (1H, d, *J* 10,3 Hz), 3,47-3,37 (1H, m), 3,27-3,17 (1H, m), 2,37 (3H, d, *J* 1,2 Hz), 1,57 (3H, d, *J* 6,7 Hz). LCMS (ES+) 453 $(M+H)^+$, RT 2,31 minutos (Método 2).

EJEMPLO 2

(*S*)-4-{8-Cloro-3-[1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-2-ona

Una disolución de Intermedio 6 (80 mg, 0,26 mmoles), 4-clorotieno[2,3-*d*]-pirimidina (67 mg, 0,39 mmoles) y DIPEA (0,23 ml, 1,3 mmoles) en NMP (1,5 ml) se calentó a 140ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (22,9 mg, 20%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO-d_6) 8,45 (1H, d, *J* 6,7 Hz), 8,38 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,88 (1H, d, *J* 6,1 Hz), 7,87-7,81 (2H, m), 7,67 (1H, d, *J* 6,0 Hz), 7,41 (1H, t, *J* 7,8 Hz), 5,74-5,66 (1H, m), 4,22 (1H, d, *J* 17,2 Hz), 4,18-4,11 (1H, m), 3,94 (1H, d, *J* 17,2 Hz), 3,63 (1H, m), 3,43 (1H, m), 3,40-3,26 (2H, m), 1,58 (3H, d, *J* 6,6 Hz). LCMS (ES+) 439 $(M+H)^+$, RT 2,97 minutos (Método 2).

EJEMPLO 3

(*S*)-4-{8-Cloro-3-[1-(6-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-2-ona

Una disolución de Intermedio 6 (100 mg, 0,33 mmoles), 4-cloro-6-metiltieno[2,3-*d*]pirimidina (73 mg, 0,40 mmoles) y DIPEA (0,29 ml, 1,65 mmoles) en NMP (1,5 ml) se calentó a 150ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (27 mg, 18%) como un sólido blancuzco. δ_H (DMSO-d_6) 8,37 (1H, s), 8,28-8,24 (2H, m), 7,99 (1H, s), 7,87-7,81 (2H, m), 7,55 (1H, d, *J* 1,5 Hz), 7,42 (1H, t, *J* 7,8 Hz), 5,71-5,63 (1H, m), 4,21 (1H, d, *J* 17,2 Hz), 4,14 (1H, d, *J* 13,3 Hz), 3,94 (1H, d, *J* 17,2 Hz), 3,63 (1H, d, *J* 10,0 Hz), 3,42 (1H, t, *J* 10,9 Hz), 3,33-3,26 (1H, m), 2,60 (3H, d, *J* 1,3 Hz), 1,56 (3H, d, *J* 6,6 Hz). LCMS (ES+) 453 $(M+H)^+$, RT 3,13 minutos (Método 2).

EJEMPLO 4

(*S*)-1-(4-{3-[1-(2,3-Dihidro-1*H*-8-tia-5,7-diazaciclopenta[α]inden-4-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona

El Intermedio 11 (75 mg, 0,20 mmoles), 4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-8-tia-5,7-diaza-ciclopenta[a]indeno (63 mg, 0,30 mmoles) y DIPEA (0,14 ml, 0,80 mmoles) en NMP (1,2 ml) se calentaron bajo condiciones de microondas a 150ºC durante 1 h. La purificación mediante HPLC preparativa produjo el compuesto del título (65 mg, 61%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO-d_6) 8,43 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,76 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7,32 (1H, t, *J* 9,1 Hz), 6,69 (1H, d, *J* 7,2 Hz), 5,78-5,72 (1H, m), 3,81-3,58 (6H, m), 3,35-3,13 (4H, m), 3,11 (1H, d, *J* 12,0 Hz), 3,01 (2H, t, *J* 7,19 Hz), 2,57 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,61 (3H, d, *J* 6,6 Hz), 1H en DMSO. LCMS (ES+) 505 $(M+H)^+$, RT 4,10 minutos (Método 1).

EJEMPLO 5

N-[(3*R*)-1-{8-Cloro-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}pirrolidin-3-il]-2-hidroxiacetamida

(*R*)-(+)-3-Amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina (400 mg, 2,15 mmoles), DCM (30 ml), DIPEA (2 ml), y cloruro de acetoxiacetilo (0,247 ml, 2,3 mmoles) se combinaron a r.t. en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 7 días, después se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró *a vacío* para dar un aceite bronceado. Este material, MeOH (10 ml) y HCl 2N en Et_2O (4 ml) se agitaron a r.t. durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró *a vacío*. El material bruto resultante, el Intermedio 4 (400 mg, 1,17 mmoles), n-BuOH (14 ml) y DIPEA (2 ml) se combinaron en un tubo herméticamente cerrado y se calentaron a 130ºC durante 13 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0-100% de EtOAc en isohexano después 10% de MeOH en EtOAc) para dar una espuma blancuzca. Este material, MeOH (10 ml) y HCl 2N en Et_2O (6 ml) se combinaron y se agitaron a r.t. durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido amarillo. Una porción de este

material (50 mg, 0,13 mmoles), n-BuOH (6 ml), DIPEA (1 ml) y 4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmoles) se combinaron en un tubo herméticamente cerrado y se calentaron bajo irradiación de microondas a 160ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (10,6 mg, 17%) como un sólido blancuzco. δ_H (DMSO-d_6) 8,41-8,33 (2H, m), 8,19 (1H, s), 7,96 (1H, d, *J* 6,79 Hz), 7,88 (1H, d, *J* 5,99 Hz), 7,73-7,62 (3H, m), 7,19 (1H, t, *J* 7,76 Hz), 5,64-5,54 (1H, m), 5,40 (1H, t, *J* 5,89 Hz), 4,48 (1H, br s), 4,11-4,00 (2H, m), 3,88-3,76 (4H, m), 2,28-2,16 (1H, m), 2,16-2,05 (1H, m), 1,59 (3H, d, *J* 6,66 Hz). LCMS (ES+) 485/483 $(M+H)^+$, RT 2,52 minutos (Método 1).

EJEMPLO 6

Ácido (4-(7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)acético

El Intermedio 9 (700 mg, 2,06 mmoles), 2-(piperazin-1-il)acetato de etilo (0,5 g), n-BuOH (10 ml) y DIPEA (2 ml) se combinaron en un tubo herméticamente cerrado y se calentaron a 130ºC durante 12 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0-100% de EtOAc en isohexano). El material resultante, EtOH (7 ml) y HCl 2M en Et_2O (5 ml) se combinaron y se agitaron a r.t. durante 3 días. La mezcla se concentró para dar un sólido amarillo pálido. Una porción de este material (50 mg), n-BuOH (6 ml), DIPEA (1 ml) y 4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmoles) se combinaron en un tubo herméticamente cerrado y se calentaron bajo irradiación de microondas a 160ºC durante 2 h. Después se añadió una disolución de NaOH al 15% (0,2 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a r.t. durante 3 días, se concentró hasta sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (19,3 mg, 16%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO-d_6) 8,39-8,28 (3H, m), 7,87 (1H, d, *J* 6,00 Hz), 7,77 (1H, dd, *J* 8,92, 6,29 Hz), 7,65 (1H, d, *J* 5,97 Hz), 7,30 (1H, t, *J* 9,11 Hz), 5,80-5,71 (1H, m), 3,78-3,70 (2H, m), 3,27 (2H, s), 3,27-3,16 (2H, m), 2,96-2,88 (2H, m), 2,84-2,75 (2H, m), 2,58 (3H, s), 1,58 (3H, d, *J* 6,65 Hz). LCMS (ES+) 481 $(M+H)^+$, RT 2,51 minutos (Método 1).

EJEMPLO 7

1-(4-(8-Cloro-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)-2-hidroxietanona

El Intermedio 4 (700 mg, 2,05 mmoles), hidrocloruro de 2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)etanona, n-BuOH (10 ml) y DIPEA (4 ml) se combinaron en un tubo herméticamente cerrado y se calentaron a 130ºC durante 7 días. La mezcla se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0-10% de MeOH en EtOAc) para dar una goma amarilla. Este material, MeOH (5 ml) y HCl 2M en Et_2O (5 ml) se combinaron y se agitaron a r.t. durante 24 h. La mezcla se concentró para dar un cristal amarillo. Una porción de este material (50 mg, 0,13 mmoles), n-BuOH (6 ml), DIPEA (1 ml) y 4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmoles) se combinaron en un tubo herméticamente cerrado y se calentaron bajo irradiación de microondas a 160ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (5,2 mg, 8%) como un cristal marrón. δ_H (DMSO-d_6) 8,40-8,33 (3H, m), 7,85-7,76 (3H, m), 7,63 (1H, d, *J* 5,98 Hz), 7,39 (1H, t, *J* 7,82 Hz), 5,81-5,71 (1H, m), 4,59 (1H, t, *J* 5,50 Hz), 4,19-4,13 (2H, m), 3,83-3,12 (8H, m), 1,57 (3H, d, *J* 6,69 Hz). LCMS (ES+) 485/483 $(M+H)^+$, RT 3,16 minutos (Método 1).

EJEMPLO 8

1-(4-{8-Cloro-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona

El Intermedio 4 (700 mg, 2,05 mmoles), 2-(dimetilamino)-1-(piperazin-1-il)-etanona (500 mg), n-BuOH (10 ml) y DIPEA (4 ml) se combinaron en un tubo herméticamente cerrado y se calentaron a 130ºC durante 10 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0-10% de MeOH en EtOAc) para dar un sólido de color crema. Este material, MeOH (6 ml) y HCl 2M en Et_2O (6 ml) se combinaron y se agitaron a r.t. durante 24 h. La mezcla se concentró para dar una espuma amarilla. Una porción de este material (50 mg, 0,12 mmoles), n-BuOH (6 ml), DIPEA (1 ml) y 4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmoles) se combinaron en un tubo herméticamente cerrado y se calentaron bajo irradiación de microondas a 160ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (6,9 mg, 11%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO-d_6) 8,44-8,36 (3H, m), 7,88-7,79 (3H, m), 7,66 (1H, d, *J* 5,94 Hz), 7,42 (1H, t, *J* 7,80 Hz), 5,84-5,74 (1H, m), 3,96-3,10 (10H, m), 2,24 (6H, s), 1,61 (3H, d, *J* 6,63 Hz). LCMS (ES+) 512/510 $(M+H)^+$, RT 3,34 minutos (Método 1).

EJEMPLO 9

1-{7-Fluoro-8-metil-3-[(1*S*)]-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperidin-4-carboxamida

El Intermedio 9 (700 mg, 2,06 mmoles), 4-piperidincarboxamida (0,5 g), n-BuOH (10 ml) y DIPEA (4 ml) se combinaron en un tubo herméticamente cerrado y se calentaron a 130ºC durante 12 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0-10% de MeOH en EtOAc) para dar una goma transparente. Este material, MeOH (10 ml) y HCl 2N en Et_2O (7 ml) se combinaron y se agitaron a r.t. durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido amarillo. Una porción de este material (60 mg), n-BuOH (6 ml), DIPEA (1 ml) y 4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmoles) se combinaron en un tubo herméticamente cerrado y se calentaron bajo irradiación de microondas a 160ºC durante 2 h. La mezcla de reacción

se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (18,3 mg) como un sólido beige. δ_H (DMSO-d_6) 8,37-8,33 (2H, m), 8,27 (1H, s), 7,88 (1H, d, *J* 6,00 Hz), 7,74 (1H, dd, *J* 8,91, 6,34 Hz), 7,65 (1H, d, *J* 5,97 Hz), 7,35-7,25 (2H, m), 6,82 (1H, s), 5,78-5,69 (1H, m), 4,19 (1H, d, *J* 12,65 Hz), 3,67 (1H, d, *J* 12,62 Hz), 3,17 (1H, t, *J* 11,97 Hz), 2,70 (1H, t, *J* 11,97 Hz), 2,57 (3H, s), 2,42-2,32 (1H, m), 1,99-1,90 (2H, m), 1,86-1,76 (2H, m), 1,58 (3H, d, *J* 6,67 Hz). LCMS (ES+) 465 $(M+H)^+$, RT 3,27 minutos (Método 1).

EJEMPLO 10

Ácido 1-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperidin-4-carboxílico

El Intermedio 9 (700 mg, 2,06 mmoles), hidrocloruro de 4-piperidincarboxilato de metilo (500 mg, 2,78 mmoles), n-BuOH (10 ml) y DIPEA (4 ml) se combinaron en un tubo herméticamente cerrado y se calentaron a 130ºC durante 12 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0-10% de MeOH en EtOAc). El material resultante, MeOH (10 ml) y HCl 2N en Et_2O (6 ml) se combinaron y se agitaron a r.t. durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró para dar una espuma bronceada. Una porción de este material (50 mg), n-BuOH (6 ml), DIPEA (1 ml) y 4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmoles) se combinaron en un tubo herméticamente cerrado y se calentaron bajo irradiación de microondas a 160ºC durante 2 h. Se añadió una disolución de NaOH al 15% (0,2 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a r.t. durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (12,8 mg) como un sólido blancuzco. δ_H (DMSO-d_6) 8,38-8,30 (2H, m), 8,27 (1H, s), 7,87 (1H, d, *J* 6,00 Hz), 7,75 (1H, dd, *J* 8,90, 6,34 Hz), 7,64 (1H, d, *J* 5,97 Hz), 7,28 (1H, t, *J* 9,12 Hz), 5,80-5,70 (1H, m), 4,09 (1H, d, *J* 12,61 Hz), 3,60 (1H, d, *J* 12,86 Hz), 3,29-3,19 (1H, m), 2,83-2,75 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,53-2,45 (1H, m), 2,13-2,02 (1H, m), 1,94-1,85 (2H, m), 1,85-1,73 (1H, m), 1,58 (3H, d, J6,68 Hz). LCMS (ES+) 466 $(M+H)^+$, RT 2,36 minutos (Método 1).

EJEMPLO 11

N-[(3*S*)-1-{7-Fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]-quinolin-2-il}pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

(*S*)-(-)-3-Amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina (500 mg, 2,68 mmoles), DCM (30 ml), DIPEA (2 ml) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,275 ml, 3 mmoles) se combinaron a r.t. en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 día, después se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró *a vacío* para dar un aceite marrón. Este aceite, MeOH (10 ml) y HCl 2N en Et_2O (5 ml) se agitaron a r.t. durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró *a vacío*. El material bruto resultante (2,68 mmoles), el Intermedio 9 (500 mg, 1,48 mmoles), n-BuOH (16 ml) y DIPEA (2 ml) se combinaron en un tubo herméticamente cerrado y se calentaron a 130ºC durante 15 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0-100% de EtOAc en isohexano) para dar un sólido bronceado. Este sólido, MeOH (10 ml) y HCl 2M en Et_2O (7 ml) se combinaron y se agitaron a r.t. durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un cristal marrón. Una porción de este material (50 mg, 0,127 mmoles), n-BuOH (6 ml), DIPEA (1 ml) y 4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmoles) se combinaron en un tubo herméticamente cerrado y se calentaron bajo irradiación de microondas a 160ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (21,2 mg, 34%) como un sólido bronceado. δ_H (DMSO-d_6) 8,43-8,34 (3H, m), 8,12 (1H, s), 7,89 (1H, d, *J* 5,99 Hz), 7,67-7,59 (2H, m), 7,09 (1H, t, *J* 9,11 Hz), 5,96-5,89 (1H, m), 4,43-4,38 (1H, m), 4,00-3,82 (3H, m), 3,69 (1H, dd, *J* 10,36, 7,52 Hz), 2,50 (3H, s), 2,29-2,23 (1H, m), 1,96-1,91 (1H, m), 1,63-1,53 (4H, m), 0,74-0,66 (4H, m). LCMS (ES+)491 $(M+H)^+$, RT 3,47 minutos (Método 1).

EJEMPLO 12

2-(Dimetilamino)-1-(4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona

El Intermedio 9 (700 mg, 2,06 mmoles), 2-(dimetilamino)-1-(piperazin-1-il)-etanona (500 mg), n-BuOH (10 ml) y DIPEA (2 ml) se combinaron en un tubo herméticamente cerrado y se calentaron a 130ºC durante 13 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0-10% de MeOH en EtOAc) para dar un sólido blanco. Este material, MeOH (8 ml) y HCl 2M en Et_2O (4 ml) se combinaron y se agitaron a r.t. durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró para dar una espuma amarilla. Una porción de este material (50 mg, 0,12 mmoles), n-BuOH (6 ml), DIPEA (1 ml) y 4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina (50 mg, 0,25 mmoles) se combinaron en un tubo herméticamente cerrado y se calentaron a 130ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró entonces hasta sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (19,4 mg, 32%) como un sólido bronceado. δ_H (DMSO-d_6) 8,40-8,30 (3H, m), 7,86 (1H, d, *J* 5,99 Hz), 7,78 (1H, dd, *J* 8,96, 6,33 Hz), 7,65 (1H, d, *J* 5,95 Hz), 7,32 (1H, t, *J* 9,13 Hz), 5,84-5,75 (1H, m), 3,93-3,06 (10H, m), 2,57 (3H, s), 2,24 (6H, s), 1,60 (3H, d, *J* 6,69 Hz). LCMS (ES+) 508 $(M+H)^+$, RT 3,51 minutos (Método 1).

EJEMPLO 13

4-{7-Fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]-quinolin-2-il}piperazin-1-carboxilato de metilo

Una mezcla de Intermedio 9 (501 mg, 1,48 mmoles), piperazin-1-carboxilato de metilo (981 mg, 6,80 mmoles) y DIPEA (1,29 ml, 7,39 mmoles) en NMP (3 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 130ºC durante 4,5 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de EtOAc y Et_2O (250 ml) y se lavó con salmuera saturada (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *a vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2, 10% de EtOAc en DCM) dio un aceite amarillo pálido (400 mg, 60%). LCMS (ES+) 447 $(M+H)^+$. A este aceite (400 mg, 0,896 mmoles) disuelto en DCM (23 ml) se añadió TFA (4,1 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 1,5 h. El exceso de disolvente se eliminó *a vacío*. El aceite obtenido se basificó con NaOH 0,2M (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *a vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2, disolución 95:4:1 de DCM/MeOH/NH_3 en MeOH) dio una goma incolora (278 mg, 90%). LCMS (ES+) 347 $(M+H)^+$. Esta goma (55,6 mg, 0,161 mmoles), 4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina (41,1 mg, 0,241 mmoles), DIPEA (0,084 ml, 0,482 mmoles) y n-BuOH (1 ml) se combinaron y se calentaron bajo irradiación de microondas a 130ºC durante 1 h. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título (39,3 mg, 51%) como un cristal marrón. δ_H (DMSO-d_6) 8,42-8,36 (2H, m), 8,33 (1H, s), 7,86 (1H, d, *J* 5,98 Hz), 7,78 (1H, t, *J* 7,56 Hz), 7,65 (1H, d, *J* 5,94 Hz), 7,32 (1H, t, *J* 9,12 Hz), 5,78 (1H, t, *J* 6,95 Hz), 3,74-3,62 (7H, m), 3,61-3,52 (2H, m), 3,19-3,10 (2H, m), 2,57 (3H, s), 1,58 (3H, d, *J* 6,64 Hz). LCMS (ES+) 481 $(M+H)^+$, RT 4,16 minutos (Método 2).

EJEMPLO 14

4-{7-Fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}-*N*-metilpiperazin-1-carboxamida

Una disolución de Intermedio 9 (500 mg, 1,476 mmoles), *N*-metilpiperazin-1-carboxamida (677 mg, 4,73 mmoles) y DIPEA (1,54 ml, 8,85 mmoles) en NMP (3,5 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 150ºC durante 3,5 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de EtOAc y Et_2O (250 ml) y se lavó con salmuera saturada (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *a vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2, 2% de EtOAc en DCM) dio un sólido amarillo pálido (214 mg, 33%). LCMS (ES+) 446 $(M+H)^+$. A este sólido (214 mg, 0,48 mmoles) disuelto en DCM (12 ml) se añadió TFA (2,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 1,5 h, y el exceso de disolvente se eliminó *a vacío*. El aceite obtenido se basificó con NaOH acuoso 0,5M (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *a vacío* para dar un cristal amarillo pálido (179 mg, 100%). LCMS (ES+) 346 $(M+H)^+$. Este material (44,7 mg, 0,129 mmoles), 4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina (33,1 mg, 0,194 mmoles), DIPEA (0,068 ml, 0,388 mmoles) y n-BuOH (1 ml) se combinaron y se calentaron bajo irradiación de microondas a 130ºC durante 1 h. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título (2,6 mg, 4%) como un sólido amarillo. δ_H (DMSO-d_6) 8,39-8,36 (2H, m), 8,33 (1H, s), 7,86 (1H, d, *J* 6,4 Hz), 7,80-7,76 (1H, m), 7,65 (1H, d, *J* 6,0 Hz), 7,32 (1H, t, *J* 9,2 Hz), 6,53-6,51 (1H, m), 5,81-5,76 (1H, m), 3,66-3,59 (4H, m), 3,15-3,07 (4H, m), 2,63 (3H, d, *J* 4,4 Hz), 2,57 (3H, s), 1,58 (3H, d, *J* 6,8 Hz). LCMS (ES+) 480 (M+H)+, RT 3,33 minutos (Método 1).

EJEMPLO 15

4-(7-Fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-2-ona

A una disolución de Intermedio 12 (144 mg, 0,36 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió TFA (2 ml), y la mezcla se dejó reposar a r.t. toda la noche antes de concentrarla *a vacío*. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho SCX, lavando con MeOH y eluyendo con NH_3 7M en MeOH. Tras concentrar *a vacío*, se obtuvo una espuma blanca (110 mg, 100%). A este material disuelto en n-butanol (2,9 ml) y DIPEA (0,19 ml, 1,08 mmoles), se añadió 4-clorotieno[2, 3-*d*]-pirimidina (92 mg, 0,54 mmoles), y la mezcla se calentó a 120ºC toda la noche en un tubo herméticamente cerrado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a r.t., y el disolvente se eliminó *a vacío*. El residuo se volvió a disolver en DCM (40 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se filtró, y el disolvente se eliminó *a vacío*. La purificación mediante HPLC preparativa produjo el compuesto del título (80 mg, 51%) como un sólido blanco. δ_H ($CDCl_3$) 8,41 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,48 (1H, dd, *J* 8,92, 5,98 Hz), 7,38-7,28 (2H, m), 7,15 (1H, t, *J* 8,98 Hz), 6,82-6,76 (1H, m), 5,85-5,70 (2H, m), 4,37 (1H, d, *J* 17,54 Hz), 4,08-3,95 (2H, m), 3,67 (1H, d, *J* 10,18 Hz), 3,60-3,51 (1H, m), 3,43-3,36 (1H, m), 2,58 (3H, s), 1,61 (3H, d, *J* 8,66 Hz). LCMS (ES+) 437 $(M+H)^+$, RT 3,06 minutos (Método 1).

EJEMPLO 16

1-(4-(7-Fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(6-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]-quinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 4, el Intermedio 11 (70 mg, 0,21 mmoles) y 4-cloro-6-metiltieno[2,3-*d*]pirimidina (47 mg, 0,25 mmoles) produjeron el compuesto del título (48 mg, 48%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO-d_6) 8,31 (2H, m), 8,18 (1H, d, *J* 4,0 Hz), 7,78 (1H, t, *J* 8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,33 (1H, t, *J* 8 Hz), 5,77 (1H, m), 3,62-3,77 (6H, m), 3,02-3,22 (2H, m), 2,59 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,57 (3H, d, *J* 8 Hz). LCMS (ES+) 479 $(M+H)^+$, RT 3,12 minutos (Método 2).

EJEMPLO 17

1-(4-(7-Fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 4, el Intermedio 11 (70 mg, 0,21 mmoles) y 4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina (43 mg, 0,25 mmoles) produjeron el compuesto del título (40 mg, 41%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO-d_6) 8,37 (2H, m), 8,33 (1H, s), 7,86 (1H, d, *J* 6 Hz), 7,78 (1H, t, *J* 6 Hz), 7,65 (1H, d, *J* 6 Hz), 7,32 (1H, t, *J* 8 Hz), 5,81 (1H, m), 3,62-3,75 (6H, m), 3,02-3,22 (2H, m), 2,57 (3H, s), 2,53 (3H, s), 1,59 (3H, d, *J* 6,8 Hz). LCMS (ES+) 465 $(M+H)^+$, RT 3,02 minutos (Método 2).

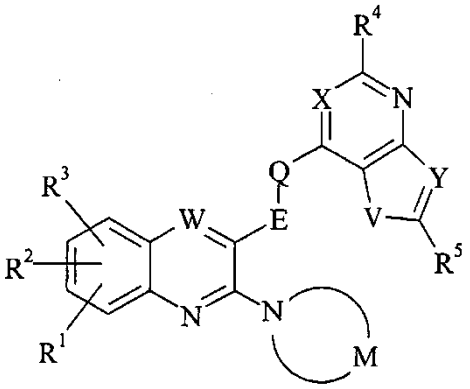
EJEMPLO 18

1-(4-{3-[(1*S*)-1-(5,6-Dimetiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona

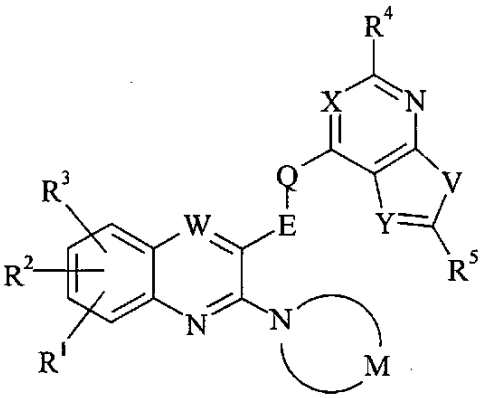
Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 4, el Intermedio 11 (70 mg, 0,21 mmoles) y 4-cloro-5,6-dimetiltieno[2,3-*d*]pirimidina (47 mg, 0,25 mmoles) produjeron el compuesto del título (58 mg, 56%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO-d_6) 8,42 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,75 (1H, dt, *J* 2,4 y 6,4 Hz), 7,32 (1H, t, *J* 10,6 Hz), 6,70 (1H, d, *J* 6,8 Hz), 5,70 (1H, m), 3,61-3,78 (6H, m), 3,09-3,22 (2H, m), 2,63 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,61 (3H, d, *J* 6,4 Hz). LCMS (ES+) 493 $(M+H)^+$, RT 3,94 minutos (Método 1).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IA) o (IB) o un N—óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o su solvato:



(IA)



(IB)

en las que

V representa O o S;

Y representa N o C-R^6;

X representa N o C-R^7;

E representa un alquileno de C_{1-4} de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido;

Q representa oxígeno, azufre, N-R^8 o un enlace covalente;

M representa el resto de un anillo monocíclico de cinco, seis o siete miembros saturado, opcionalmente sustituido, que contiene un átomo de nitrógeno y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, pero que no contiene más de un átomo de O o S;

W representa C-R^9 o N;

R^1, R^2 y R^3 representan, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_{1-6}, trifluorometilo, aril-alquilo de (C_{1-6}), hidroxi, alcoxi de C_{1-6}, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil C_{1-6}-tio, alquil C_{1-6}-sulfinilo, alquil C_{1-6}-sulfonilo, amino, alquil C_{1-6}-amino, dialquil (C_{1-6})-amino, alquil C_{2-6}-carbonilamino, alcoxi C_{2-6}-carbonilamino, alquil C_{1-6}-sulfonilamino, formilo, alquil C_{2-6}-carbonilo, carboxi, alcoxi C_{2-6}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-6}-aminocarbonilo, dialquil (C_{1-6})-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-6}-aminosulfonilo o dialquil (C_{1-6})-aminosulfonilo;

R^4 representa alquilo de C_{1-6}, arilo, arilalquilo de (C_{1-6}), heteroarilo o heteroarilalquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO_2R^a, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -$NR^cCO_2R^d$, -$NR^cSO_2R^e$, -COR^d, -CO_2R^d, -$CONR^bR^c$ o -$SO_2NR^bR^c$;

R^5 y R^6 representan, independientemente, alquilo de C_{1-6}, arilo, arilalquilo de (C_{1-6}), heteroarilo o heteroarilalquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o hidrógeno,

halógeno, trifluorometilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^cCOR^d$, $-NR^cCO_2R^d$, $-NR^cSO_2R^e$, $-COR^d$, $-CO_2R^d$, $-CONR^bR^c$ o $-SO_2NR^bR^c$; o

R^5 y R^6, cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, representan cicloalquenilo de C_{5-7} opcionalmente sustituido;

R^7 representa alquilo de C_{1-6}, arilo, arilalquilo de (C_{1-6}), heteroarilo o heteroarilalquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^cCOR^d$, $-NR^cCO_2R^d$, $-NR^cSO_2R^e$, $-COR^d$, $-CO_2R^d$, $-CONR^bR^c$ o $-SO_2NR^bR^c$;

R^8 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6};

R^9 representa hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6};

R^a representa alquilo de C_{1-6}, difluorometilo o trifluorometilo;

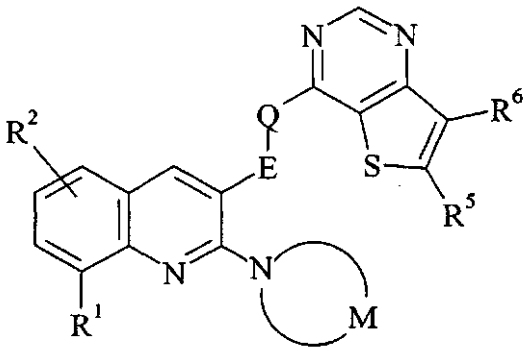
R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo de (C_{1-6}), arilo, arilalquilo de (C_{1-6}), heterocicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquil C_{3-7}-alquilo de (C_{1-6}), heteroarilo o heteroarilalquilo de (C_{1-6}), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^c representa hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-7};

R^d representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6}; y

R^e representa alquilo de C_{1-6}.

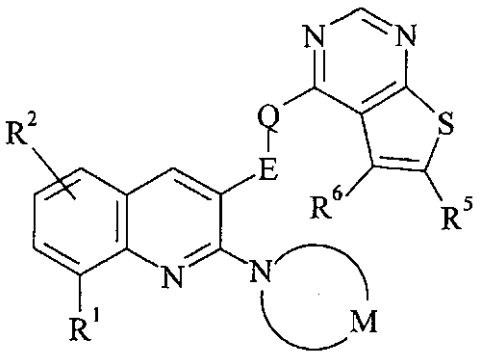
2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, representado por la fórmula (IIA) o su *N*-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable o su solvato:



(IIA)

en la que E, Q, M, R^1, R^2, R^5 y R^6 son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, representado por la fórmula (IIB) o su *N*-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable o su solvato:



(IIB)

en la que E, Q, M, R^1, R^2, R^5 y R^6 son como se definen en la reivindicación 1.

4. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que M representa el resto de un anillo monocíclico seleccionado de pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo y piperazin-1-ilo, cualquiera de cuyos anillos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquil C_{2-6}-carbonilo, hidroxi-alquil (C_{1-6})-carbonilo, dialquil (C_{1-6})-amino-alquil (C_{1-6})-carbonilo, carboxi, carboxi-alquilo de (C_{1-6}), alcoxi C_{2-6}-carbonilo, hidroxi-alquil (C_{1-6})-carbonilamino, cicloalquil (C_{3-7})-carbonilamino, aminocarbonilo y alquil C_{1-6}-aminocarbonilo.

5. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el resto del que M es el residuo se selecciona de 3-(hidroxiacetilamino)pirrolidin-1-ilo, 3-(ciclopropilcarbonilamino)pirrolidin-1-ilo, 4-carboxipiperidin-1-ilo, 4-(aminocarbonil)-piperidin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-(hidroxiacetil)piperazin-1-ilo, 4-(dimetilaminoacetil)piperazin-1-ilo, 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 4-(metoxicarbonil)piperazin-1-ilo y 4-(metilaminocarbonil)piperazin-1-ilo.

6. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que E representa metileno o (metil)metileno.

7. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Q representa N-R^8, en el que R^8 es como se define en la reivindicación 1.

8. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^1 representa hidrógeno, halógeno o alquilo de C_{1-6}.

9. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^2 representa hidrógeno o halógeno.

10. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^5 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6}.

11. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^6 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6}.

12. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes:

(*S*)-4-{8-cloro-3-[1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-2-ona;

(*S*)-4-{8-cloro-3-[1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-2-ona;

(*S*)-4-{8-cloro-3-[1-(6-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-2-ona;

(*S*)-1-(4-{3-[1-(2,3-dihidro-1*H*-8-tia-5,7-diazaciclopenta[α]inden-4-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona;

N-[(3*R*)-1-{8-cloro-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-*d*]1pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}pirrolidin-3-il]-2-hidroxiacetamida;

ácido (4-(7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)acético;

1-(4-(8-cloro-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)-2-hidroxietanona;

1-(4-{8-cloro-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;

1-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)]-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperidin-4-carboxamida;

ácido 1-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperidin-4-carboxílico;

N-[(3*S*)-1-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]-quinolin-2-il}pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida;

2-(dimetilamino)-1-(4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona;

4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]-quinolin-2-il}piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-{7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}-*N*-metilpiperazin-1-carboxamida;

4-(7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-2-ona;

1-(4-(7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(6-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]-quinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(7-fluoro-8-metil-3-[(1*S*)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]quinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona;

1-(4-{3-[(1*S*)-1-(5,6-dimetiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)etil]-7-fluoro-8-metilquinolin-2-il}piperazin-1-il)etanona.

13. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para uso en terapia.

14. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o su *N*-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno para el que está indicada la administración de un inhibidor selectivo de PI3K.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o su *N*-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o su *N*-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de un trastorno para el que está indicada la administración de un inhibidor selectivo de PI3K.