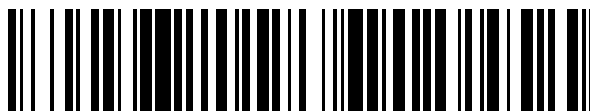


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 751**

51 Int. Cl.:

C07D 333/66

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2007** **E 07733067 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014** **EP 2029570**

54 Título: **Derivados de tiofeno fusionados como inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

06.06.2006 GB 0611152

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

29.01.2015

73 Titular/es:

**UCB PHARMA S.A. (100.0%)
ALLÉE DE LA RECHERCHE 60
1070 BRUSSELS, BE**

72 Inventor/es:

**ALEXANDER, RIKKI PETER;
BAILEY, STUART;
BRAND, STEPHEN;
BROOKINGS, DANIEL CHRISTOPHER;
BROWN, JULIEN ALISTAIR;
HAUGHAN, ALAN FINDLAY;
KINSELLA, NATASHA;
LOWE, CHRISTOPHER;
MACK, STEPHEN ROBERT;
PITT, WILLIAM ROSS;
RICHARD, MARIANNA DILANI;
SHARPE, ANDREW y
TAIT, LAURA JANE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 527 751 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 tiofeno fusionados como inhibidores de quinasa

La presente invención se refiere a una clase de derivados de tiofeno fusionados, y a su uso en terapia. Más particularmente, la invención proporciona una familia de derivados de 5,6-dihidro-1-benzotiofen-7 (4H)-ona, y análogos de los mismos, que se sustituyen en la posición 2 por un resto de morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido. Estos compuestos son inhibidores selectivos de enzimas fosfoinositida 3-quinasa (PI3K), y son en consecuencia beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de afecciones inflamatorias adversas, autoinmunitarias, cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, oncológicas, nociceptivas y oftálmicas.

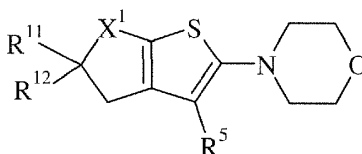
La ruta de PI3K está implicada en una diversidad de funciones fisiológicas y patológicas que se cree que son operativas en una serie de enfermedades humanas. Por lo tanto, las PI3K proporcionan una señal crítica para la proliferación celular, supervivencia celular, tráfico de membrana, transporte de glucosa, crecimiento de neuritas, rugosidad de membrana, producción de superóxido, reorganización de actina y quimiotaxis (consúltese 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 (consúltese M.P. Wymann *et al.*, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 2003, 24, 366-376). La regulación positiva aberrante de la ruta de la PI3K está implicada en una amplia diversidad de cánceres humanos (consúltese S. Brader y S.A. Eccles, *Tumori*, 2004, 90, 2-8). También se describen inhibidores de PI3K en la técnica, por ejemplo en el documento WO 2006/046031.

Los compuestos de uso en la presente invención, que son inhibidores de PI3K potentes y selectivos, son por lo tanto beneficiosos en el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades humanas. Estas incluyen trastornos autoinmunitarios e inflamatorios tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis y rechazo de trasplantes; trastornos cardiovasculares incluyendo trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión y contractilidad irregular del corazón (por ejemplo durante la insuficiencia cardíaca); trastornos neurodegenerativos tales como la 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 de tipo 2; afecciones oncológicas incluyendo leucemia, glioblastoma, linfoma, melanoma y cánceres humanos del hígado, hueso, piel, cerebro, páncreas, pulmón, mama, estómago, colon, recto, próstata, ovario y cuello uterino; trastornos del dolor y nociceptivos; y trastornos oftálmicos incluyendo degeneración macular relacionada con la edad (ARMD).

Además, los compuestos de uso en la presente invención pueden ser beneficiosos como patrones farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Por lo tanto, los compuestos de uso en la presente invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos capaces de unirse con enzimas PI3K humanas.

Los compuestos de uso en la presente invención son inhibidores de PI3K potentes y selectivos que tienen una afinidad de unión (Cl_{50}) por la isoforma PI3K α , PI3K β , PI3K γ y/o PI3K δ humana de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M menos, habitualmente de 5 μ M o menos, típicamente de 1 μ M o menos, convenientemente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferentemente de 20 nM o menos (el experto en la materia apreciará que una cifra de Cl_{50} inferior indica un compuesto más activo). Los compuestos de la invención pueden poseer una afinidad selectiva al menos 10 veces, típicamente una afinidad selectiva al menos 20 veces, convenientemente una afinidad selectiva al menos 50 veces, e idealmente una afinidad selectiva al menos 100 veces, por la isoforma PI3K α , PI3K β , PI3K γ y/o PI3K δ humana en relación con otras quinastas humanas.

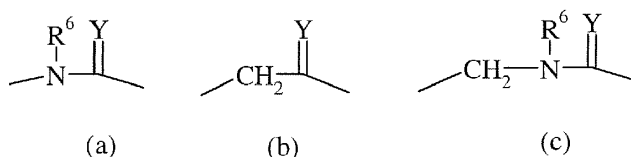
En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIA), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIA)

en la que

-X¹- representa un grupo de fórmula (a), (b) o (c):



Y representa oxígeno o azufre;

R⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano, -SR^a, -COR^e, -CO₂R^b o -CONR^cR^d, o R⁵ representa alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquencilcarbonilo C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), cicloalquil C₃₋₇-alqueno (C₂₋₆), cicloalquil C₃₋₇-alquino (C₂₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), aril-alqueno (C₂₋₆), aril-alquino (C₂₋₆), biarilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alqueno (C₂₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquino (C₂₋₆), heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-alquino (C₂₋₆), heterobicicloalquil C₅₋₉-alquino (C₂₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-arilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-arilo, heterocicloalquil C₃₋₇-biarilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₆), heteroaril-alquilcarbonilo (C₁₋₆), heteroaril-alqueno (C₂₋₆), heteroaril-alquino (C₂₋₆), heteroarilcarbonilo, heterocicloalquil C₃₋₇-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-heteroaril-alquino (C₂₋₆), heteroaril-arilo, heteroaril-aril-alquilo (C₁₋₆), aril-heteroarilo, aril-heteroaril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heterobicicloalquil C₅₋₉-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heteroaril-aril-heteroarilo, bi(heteroarilo), heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-bi(heteroarilo), ariloxiarilo, aril-alcoxiarilo (C₁₋₆), heteroaril-alcoxiarilo (C₁₋₆), aril-alquilaminoarilo (C₁₋₆), heteroaril-alquilaminoarilo (C₁₋₆), cicloalquilcarbonilaminoarilo C₃₋₇, arilcarbonilaminoarilo, aril-alquilcarbonilaminoarilo (C₁₋₆), heterocicloalquilcarbonilaminoarilo C₃₋₇, heteroarilearbonilaminoarilo, aril-heterocicloalquilcarbonilaminoarilo (C₃₋₇), arilsulfonilaminoarilo, aril-alquilsulfonilaminoarilo (C₁₋₆), heteroaril-alquilsulfonilaminoarilo (C₁₋₆), cicloalquilaminocarbonilaminoarilo C₃₋₇, arilaminocarbonilaminoarilo, heterocicloalquilaminocarbonilaminoarilo C₃₋₇, heterocicloalquilaminocarbonilaminoarilo C₃₋₇, heteroaril-alquil (C₁₋₆)-aminocarbonilaminoarilo, heterocicloalquilcarbonilcarbonilaminoarilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonilcarbonilaminoarilo (C₁₋₆), arilcarbonilarilo, heterocicloalquilcarbonilarilo C₃₋₇, heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-alquilarilo (C₁₋₆), aril-alquilaminocarbonilarilo (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonilarilo (C₁₋₆), heterocicloalquilaminocarbonil C₃₋₇-alquilarilo (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonil (C₁₋₆)-alquilarilo (C₁₋₆), heteroarilaminocarbonil-alquilarilo (C₁₋₆), heteroaril-alquilaminocarbonil(C₁₋₆)-alquilarilo (C₁₋₆), arilaminoheteroarilo, heterocicloalquilamino C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquilcarbonilamino C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilcarbonil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heterobicicloalquilcarbonil C₅₋₉-aril-heteroarilo, heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heterocicloalquilaminocarbonil C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonil(C₁₋₆)-alquil-aril-heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxilo alquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, dihidroxilo-alcoxi (C₁₋₆), aril-alcoxi (C₁₋₆), metoxiaril-alcoxi (C₁₋₆), amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), di-alquilamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), dialquilamino (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), metoxiaril-alquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₁₋₆, alcoxycarbonil C₁₋₆-alquilcarbonilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilamino C₁₋₆, N-(alcoxycarbonil C₁₋₆)-N-(alquil C₁₋₆)amino, alcoxycarbonilamino C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), N-(alcoxycarbonil C₁₋₆)-N-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆)-alquilaminocarbonilamino (C₁₋₆), N-(alquil C₁₋₆)-N-[dialquilamino (C₁₋₆)-alquil (C₁₋₆)]aminocarbonilamino, carboxycarbonilamino, alcoxycarbonilcarbonilamino C₁₋₆, alquilaminocarbonilcarbonilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆)-alquilaminocarbonilcarbonilamino (C₁₋₆), dialquilaminosulfonilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆)-alquilcarbonilo (C₁₋₆), carboxi, carboxi-alquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonil C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), cianoalquilaminocarbonilo (C₁₋₆), di-alquilamino (C₁₋₆)-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dihidroxilo-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), N-(alquil C₁₋₆)-N-[aminoalquil (C₁₋₆)]aminocarbonilo, N-(alquil C₁₋₆)-N-[dialquilamino (C₁₋₆)-alquil (C₁₋₆)]aminocarbonilo, dialquilaminocarbonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), N-(alquil C₁₋₆)-N-[dialquilamino(C₁₋₆)-alquil (C₁₋₆)]aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminocarbonil-alcoxi (C₁₋₆), alcoxiaminocarbonilo C₁₋₆, N-(alcoxi C₁₋₆)-N-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), trifluorometilsulfonilo y trialkilsililo (C₁₋₆);

R^a representa alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^b representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

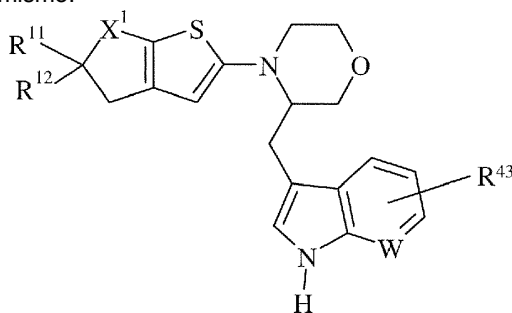
R^c representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₆) o (aril)(heteroaril)alquilo (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

estando los sustituyentes opcionales en R^a y/o R^b y/o R^c independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcoxycarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ y dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆);

R^d representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^e representa alquilo C₁₋₆;
 R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y
 R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIC), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIC)

en la que

-X¹-, R¹¹ y R¹² son como se han definido anteriormente;
 W representa CH o N; y
 R⁴³ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo (C₁₋₆), trifluorometilo, aril-alquilo (C₁₋₆), hidroxialcoxi, alcoxi C₁₋₆, trifluorometoxi, ariloxi, aril-alcoxi (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, arilsulfonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆ o aminocarbonilo.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (IIA) como se ha representado anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano, -SR^a, -CO₂R^b o -CONR^cR^d; o R⁵ representa alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), cicloalquil C₃₋₇-alqueno (C₂₋₆), cicloalquil C₃₋₇-alquino (C₂₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), aril-(C₂₋₆)alqueno, aril-alquino (C₂₋₆), biarilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alqueno (C₂₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquino (C₂₋₆), heterobicioalquil C₅₋₉-alquino (C₂₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-arilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-arilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₆), heteroaril-alqueno (C₂₋₆), heteroaril-(C₂₋₆)alquino, heterocicloalquil C₃₋₇-heteroaril-alquino (C₂₋₆), heteroaril-arilo, heteroaril-aril-alquilo (C₁₋₆), aril-heteroarilo, aril-heteroaril-alquilo (C₁₋₆) o bi(heteroarilo), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y R^a, R^b, R^c y R^d son como se han definido anteriormente.

Cuando R⁵ es distinto de hidrógeno, halógeno o ciano, este grupo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes. Típicamente, R⁵ estará sin sustituir, o sustituido por uno o dos sustituyentes. De forma adecuada, R⁵ estará sin sustituir o monosustituido.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la invención serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácidos que, por ejemplo, pueden formarse mezclando una solución del compuesto de la invención con una solución 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, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales metálicas alcalinas, por ejemplo sales sódicas o potásicas; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales cálcicas o magnésicas; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

La presente invención incluye, dentro de su alcance, solvatos de los compuestos de la invención. Dichos solvatos pueden formarse con disolventes orgánicos comunes, por ejemplo disolventes hidrocarburo, tales como benceno o tolueno; disolventes clorados, tales como cloroformo o diclorometano; disolvente alcohólicos, tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos, tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; o disolventes de éster, tales como acetato de etilo. Como alternativa, los solvatos de los compuestos de la invención pueden formarse con agua, en cuyo caso serán hidratos.

Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de uso en la invención incluyen grupos alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, por ejemplo grupos alquilo C₁₋₄. Los ejemplos típicos incluyen

grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo y 2,2-dimetilpropilo. Por consiguiente, se construirán expresiones derivadas, tales como "alcoxi C₁₋₆", "alquiltio C₁₋₆", "alquilsulfonilo C₁₋₆" y "alquilamino C₁₋₆".

- 5 Grupos alquenilo C₂₋₆ típicos incluyen vinilo y alilo.
- Grupos alquiniilo C₂₋₆ típicos incluyen etinilo, prop-1-in-1-ilo, but-1-in-1-ilo y 3-metilbut-1-in-1-ilo.
- 10 Grupos cicloalquilo C₃₋₇ específicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- Grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.
- 15 Grupos aril-alquilo (C₁₋₆) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.
- Grupos arilalquenilo (C₂₋₆) específicos incluyen 2-feniletinilo y 3-fenilprop-2-en-1-ilo.
- Grupos aril-alquiniilo (C₂₋₆) específicos incluyen feniletinilo, 3-fenilprop-1-in-1-ilo y 3-fenilprop-2-in-1-ilo.
- 20 Grupos biarilo particulares incluyen bifenilo y naftilfenilo.
- Grupos heterocicloalquilo adecuados, que pueden comprender análogos benzo-condensados de los mismos, incluyen azetidino, tetrahydrofurano, pirrolidino, indolino, imidazolidino, tetrahidropirano, piperidino, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolino, piperazino, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalino, homopiperazino, morfolino, benzomorfolino y tiomorfolino.
- 25 Grupos heterobicioalquilo típicos incluyen quinuclidino, 8-azabicio[3.2.1]octilo y 3,8-diazabicio[3.2.1]octilo.
- Los grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirazolilo, indazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, benzoimidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.
- 30 Los grupos bi(heteroaril) típicos incluyen benzofuril-piridinilo, benzotienil-piridinilo, indolil-piridinilo, isoxazolil-piridinilo, biperidinilo e isoquinolinil-piridinilo.
- 35 El término "halógeno", como se usa en el presente documento, pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, especialmente flúor o cloro.
- 40 Cuando los compuestos de la invención tienen uno o más centros asimétricos, pueden existir por consiguiente en forma de enantiómeros. Cuando los compuestos de la invención poseen dos o más centros asimétricos, adicionalmente pueden existir en forma de diastereómeros. Se entenderá que la invención se extiende a todos estos enantiómeros y diastereómeros, y a mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo racematos. Las fórmulas representadas en el presente documento pretenden representar todos los estereoisómeros individuales y
- 45 todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre otra cosa. Además, los compuestos de la invención pueden existir en forma de tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto (CH₂C=O)-enol (CH=CHOH). Las fórmulas representadas en el presente documento pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre otra cosa.
- 50 En una realización, Y es oxígeno. En otra realización, Y es azufre.
- De forma adecuada, R^a representa arilo sustituido o sin sustituir.
- De forma adecuada, R^c representa hidrógeno; o arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heteroaril-alquilo (C₁₋₆) o (aril)(heteroaril)alquilo (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.
- 55 Ejemplos de sustituyentes particulares en R^a y/o R^b y/o R^c incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metiltio, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, metoxycarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxycarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.
- 60 Un valor particular de R^a es fenilo.

En una realización, R^b representa hidrógeno. En otra realización, R^b representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo o etilo.

Valores particulares de R^c incluyen hidrógeno, fenilo, bencilo, piridinilmetilo y (fenil)(piridinil)metilo.

En una realización, R^d representa hidrógeno. En otra realización, R^d representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo o etilo, particularmente etilo.

De forma adecuada, R^e representa metilo.

Generalmente, R⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano, -SR^a, -COR^e, -CO₂R^b o -CONR^cR^d; o R⁵ representa alquilo C₁₋₆, alquenilcarbonilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquinilo (C₂₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), aril-alquenilo (C₂₋₆), aril-alquinilo (C₂₋₆), biarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquinilo (C₂₋₆), heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-alquinilo (C₂₋₆), heterobicicloalquil C₅₋₉-alquinilo (C₂₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-arilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-arilo, heterocicloalquil C₃₋₇-biarilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₆), heteroaril-alquilcarbonilo (C₁₋₆), heteroaril-alquenilo (C₂₋₆), heteroaril-alquinilo (C₂₋₆), heteroarilcarbonilo, heterocicloalquil C₃₋₇-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-heteroaril-alquinilo (C₂₋₆), heteroaril-arilo, aril-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heterobicicloalquil C₅₋₉-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heteroaril-aril-heteroarilo, bi(heteroarilo), heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-bi(heteroarilo), ariloxiarilo, aril-alcoxiarilo (C₁₋₆), heteroaril-alcoxiarilo (C₁₋₆), aril-alquilaminoarilo (C₁₋₆), heteroaril-alquilaminoarilo (C₁₋₆), cicloalquilcarbonilaminoarilo C₃₋₇, arilcarbonilaminoarilo, aril-alquilcarbonilaminoarilo (C₁₋₆), heterocicloalquilcarbonilaminoarilo C₃₋₇, heteroarilcarbonilaminoarilo, aril-heterocicloalquilcarbonilaminoarilo (C₃₋₇), arilsulfonilaminoarilo, aril-alquil (C₁₋₆)-sulfonilaminoarilo, heteroaril-alquilsulfonilaminoarilo (C₁₋₆), cicloalquilamino C₃₋₇-carbonilaminoarilo, arilaminocarbonilaminoarilo, heterocicloalquilaminocarbonilaminoarilo C₃₋₇, heterocicloalquilaminocarbonilaminoarilo C₃₋₇, heteroaril-alquilaminocarbonilaminoarilo (C₁₋₆), heterocicloalquilcarbonilcarbonilaminoarilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonilcarbonilaminoarilo (C₁₋₆), arilcarbonilarilo, heterocicloalquilcarbonilarilo C₃₋₇, heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-alquilarilo (C₁₋₆), aril-alquilaminocarbonilarilo (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonilarilo (C₁₋₆), heteroarilaminocarbonilarilo, heteroaril-alquilaminocarbonilarilo (C₁₋₆), heterocicloalquilaminocarbonil C₃₋₇-alquilarilo (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonil (C₁₋₆)-alquilarilo (C₁₋₆), arilaminoheteroarilo, heterocicloalquilamino C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquilcarbonilamino C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquilaminocarbonilamino C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilcarbonil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heterobicicloalquilcarbonil C₅₋₉-aril-heteroarilo, heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heterocicloalquilaminocarbonil C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo o heterocicloalquilaminocarbonil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

Típicamente, R⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano, -SR^a, -CO₂R^b o -CONR^cR^d; o R⁵ representa alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquinilo (C₂₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), aril-alquinilo (C₂₋₆), biarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquinilo (C₂₋₆), heterobicicloalquil C₅₋₉-alquinilo (C₂₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-arilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-arilo, heteroarilo, heteroaril-alquinilo (C₂₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-heteroaril-alquinilo (C₂₋₆), heteroaril-arilo, aril-heteroarilo o bi(heteroarilo), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

En una realización ilustrativa, R⁵ representa hidrógeno; o alquinilo C₂₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquinilo (C₂₋₆), arilo, aril-alquinilo (C₂₋₆), biarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquinilo (C₂₋₆), heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-alquinilo (C₂₋₆), heterobicicloalquil C₅₋₉-alquinilo (C₂₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-arilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-arilo, heterocicloalquil C₃₋₇-biarilo, heteroarilo, heteroaril-alquinilo (C₂₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-heteroaril-alquinilo (C₂₋₆), heteroaril-arilo, aril-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heterobicicloalquil C₅₋₉-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heteroaril-aril-heteroarilo, bi(heteroarilo), heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-bi(heteroarilo), ariloxiarilo, aril-alcoxiarilo (C₁₋₆), heteroaril-alcoxiarilo (C₁₋₆), aril-alquilaminoarilo (C₁₋₆), heteroaril-alquilaminoarilo (C₁₋₆), cicloalquilcarbonilaminoarilo C₃₋₇, arilcarbonilaminoarilo, aril-alquilcarbonilaminoarilo (C₁₋₆), heterocicloalquilcarbonilaminoarilo C₃₋₇, heteroarilcarbonilaminoarilo, aril-heterocicloalquilcarbonilaminoarilo (C₃₋₇), arilsulfonilaminoarilo, aril-alquilsulfonilaminoarilo (C₁₋₆), heteroaril-alquilsulfonilaminoarilo (C₁₋₆), cicloalquilaminocarbonilaminoarilo C₃₋₇, arilaminocarbonilaminoarilo, heterocicloalquilaminocarbonilaminoarilo C₃₋₇, heterocicloalquilaminocarbonilaminoarilo C₃₋₇, heteroaril-alquilaminocarbonilaminoarilo (C₁₋₆), heterocicloalquilcarbonilcarbonilaminoarilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonilcarbonilaminoarilo (C₁₋₆), arilcarbonilarilo, heterocicloalquilcarbonilarilo C₃₋₇, heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-alquilarilo (C₁₋₆), aril-alquilaminocarbonilarilo (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonilarilo (C₁₋₆), heteroarilaminocarbonilarilo, heteroaril-alquilaminocarbonilarilo (C₁₋₆), heterocicloalquilaminocarbonil C₃₋₇-alquilarilo (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonil (C₁₋₆)-alquilarilo (C₁₋₆), heteroarilaminocarbonil-alquilarilo (C₁₋₆), heteroaril-alquilaminocarbonil(C₁₋₆)-alquilarilo (C₁₋₆), arilaminoheteroarilo, heterocicloalquilamino C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquilcarbonilamino C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquilaminocarbonilamino C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilcarbonil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heterobicicloalquilcarbonil C₅₋₉-aril-heteroarilo,

heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heterocicloalquilaminocarbonil C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo o heterocicloalquilaminocarbonil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

En un aspecto, R⁵ representa alquinilo C₂₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquinilo (C₂₋₆), aril-(C₂₋₆)alquinilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquinilo (C₂₋₆), heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-alquinilo (C₂₋₆), heterobis(cicloalquil) C₅₋₉-alquinilo (C₂₋₆), heteroaril-alquinilo (C₂₋₆) o heterocicloalquil C₃₋₇-heteroaril-alquinilo (C₂₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

En otro aspecto, R⁵ representa arilo, biarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-arilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-arilo, heterocicloalquil C₃₋₇-biarilo, heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-heteroarilo, heteroaril-arilo, aril-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-arilheteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heterobis(cicloalquil) C₅₋₉-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heteroaril-aril-heteroarilo, bi(heteroarilo), heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-bi(heteroarilo), ariloxiarilo, aril-alcoxiarilo (C₁₋₆), heteroaril-alcoxiarilo (C₁₋₆), aril-alquilaminoarilo (C₁₋₆), heteroaril-alquilaminoarilo (C₁₋₆), cicloalquilcarbonilaminoarilo C₃₋₇, arilcarbonilaminoarilo, aril-alquilcarbonilaminoarilo (C₁₋₆), heterocicloalquilcarbonilaminoarilo C₃₋₇, heteroarilcarbonilaminoarilo, aril-heterocicloalquilcarbonilaminoarilo (C₃₋₇), arilsulfonilaminoarilo, aril-alquilsulfonilaminoarilo (C₁₋₆), heteroaril-alquilsulfonilaminoarilo (C₁₋₆), cicloalquilaminocarbonilaminoarilo C₃₋₇, arilaminocarbonilaminoarilo, heterocicloalquilaminocarbonilaminoarilo C₃₋₇, heterocicloalquilaminocarbonilaminoarilo C₃₋₇, heteroaril-alquilaminocarbonilaminoarilo (C₁₋₆), heterocicloalquilcarbonilcarbonilaminoarilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonilcarbonilaminoarilo (C₁₋₆), arilcarbonilarilo, heterocicloalquilcarbonilarilo C₃₋₇, heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-alquilarilo (C₁₋₆), aril-alquilaminocarbonilarilo (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonilarilo (C₁₋₆), heteroarilaminocarbonilarilo, heteroaril-alquilaminocarbonilarilo (C₁₋₆), heterocicloalquilaminocarbonil C₃₋₇-alquilarilo (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonil (C₁₋₆)-alquilarilo (C₁₋₆), heteroarilaminocarbonil-alquilarilo (C₁₋₆), heteroaril-alquilaminocarbonil(C₁₋₆)-alquilarilo (C₁₋₆), arilaminoheteroarilo, heterocicloalquilamino C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquilcarbonilamino C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquilaminocarbonilamino C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilcarbonil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heterobis(cicloalquil)carbonil C₅₋₉-aril-heteroarilo, heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heterocicloalquilaminocarbonil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo o heterocicloalquilaminocarbonil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

En una realización representativa, R⁵ representa hidrógeno; o alquinilo C₂₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquinilo (C₂₋₆), arilo, aril-alquinilo (C₂₋₆), biarilo, heteroarilo, heteroaril-alquinilo (C₂₋₆), heteroaril-arilo, aril-heteroarilo o bi(heteroarilo), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

De forma adecuada, R⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano, -SR^a, -COR^e, -CO₂R^b o -CONR^cR^d; o R⁵ representa metilo, propilo, etenilcarbonilo, etinilo, propinilo, butinilo, 3-metilbutinilo, ciclopropiletinilo, ciclohexiletinilo, fenilo, naftilo, bencilo, feniletilo, feniletlenilo, feniletinilo, fenilpropinilo, bifenilo, piperidiniletilo, pirrolidiniletinilo, piperidiniletinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilpropinilo, piperazinilpropinilo, pirrolidinilcarboniletinilo, quinudilinetinilo, piperazinilfenilo, morfolinilfenilo, piperidinilmetilfenilo, piperazinil-bifenilo, benzofurilo, dibenzofurilo, benzotienilo, dibenzotienilo, piridinilo, isoquinolinilo, imidazoliletilo, imidazolimetilcarbonilo, imidazoliletlenilo, indoliletinilo, pirazoliletinilo, imidazoliletinilo, piridiniletinilo, pirimidiniletinilo, imidazo[1,2-a]piridiniletinilo, imidazolilcarbonilcarbonilo, benzomorfolinil-piridinilo, pirrolidinilpiridiniletinilo, pirazolilfenilo, piridinilfenilo, fenilisoxazolilo, feniltiazolilo, fenilpiridinilo, fenilpirimidinilo, azetidilfenilpiridinilo, pirrolidinilfenilpiridinilo, piperidinilfenilpiridinilo, piperazinilfenilpiridinilo, morfolinilfenilpiridinilo, piperazinilfenilpirimidinilo, pirrolidinilmetilfenilpiridinilo, piperidinilmetilfenilpiridinilo, piperazinilmetilfenilpiridinilo, homopiperazinilmetilfenilpiridinilo, morfolinilmetilfenilpiridinilo, azabibiciclo[3.2.1]octilmetilfenilpiridinilo, diazabibiciclo[3.2.1]octilmetilfenilpiridinilo, tetrazolilfenilpiridinilo, benzofurilpiridinilo, benzotienilpiridinilo, indolilpiridinilo, isoxazolilpiridinilo, bi(piridinilo), isoquinolinilpiridinilo, morfolinilcarbonilbi(piridinilo), fenoxifenilo, benciloxifenilo, piridinilmetoxifenilo, bencilaminofenilo, furilmetilaminofenilo, piridinilmetilaminofenilo, ciclopentilcarbonilaminofenilo, fenilcarbonilaminofenilo, bencilcarbonilaminofenilo, pirrolidinilcarbonilaminofenilo, piperidinilcarbonilaminofenilo, piperazinilcarbonilaminofenilo, morfolinilcarbonilaminofenilo, etilaminofenilo, isoxazolilcarbonilaminofenilo, piridinilcarbonilaminofenilo, fenilpirrolidinilcarbonilaminofenilo, fenilsulfonilaminofenilo, bencilsulfonilaminofenilo, isoxazolilsulfonilaminofenilo, ciclopentilaminocarbonilaminofenilo, fenilaminocarbonilaminofenilo, azetidilaminocarbonilaminofenilo, morfoliniletilaminocarbonilaminofenilo, imidazolilmetilaminocarbonilaminofenilo, morfolinilcarbonilcarbonilaminofenilo, pirrolidiniletilaminocarbonilcarbonilaminofenilo, fenilcarbonilfenilo, morfolinilcarbonilfenilo, pirrolidinilcarbonilmetilfenilo, piperidinilcarbonilmetilfenilo, bencilaminocarbonilfenilo, morfoliniletilaminocarbonilfenilo, imidazolilaminocarbonilfenilo, imidazolilmetilaminocarbonilfenilo, piridinilmetilaminocarbonilfenilo, azetidilaminocarbonilmetilfenilo, pirrolidinilmetilaminocarbonilmetilfenilo, piridinilaminocarbonilmetilfenilo, piridinilmetilaminocarbonilmetilfenilo, fenilaminopiridinilo, azetidilaminofenilpiridinilo, pirrolidinilaminofenilpiridinilo, piperazinilcarbonilaminofenilpiridinilo, piperidinilaminocarbonilaminofenilpiridinilo, azetidilcarbonilfenilpiridinilo, pirrolidinilcarbonilfenilpiridinilo, piperidinilcarbonilfenilpiridinilo, morfolinilcarbonilfenilpiridinilo,

piperidinilcarbonilfenilpiridinilo, morfolinilmetilcarbonilfenilpiridinilo, azabicyclo[3.2.1]octilcarbonilfenilpiridinilo, azetidilcarbonilmetilfenilpiridinilo, pirrolidinilcarbonilmetilfenilpiridinilo, piperidinilcarbonilmetilfenilpiridinilo, piperazinilcarbonilmetilfenilpiridinilo, azetidilaminocarbonilfenilpiridinilo, pirrolidinilaminocarbonilfenilpiridinilo, piperidinilaminocarbonilfenilpiridinilo, piperidinilmetilaminocarbonilfenilpiridinilo o azetidilaminocarbonilmetilfenilpiridinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

De forma ilustrativa, R^5 representa hidrógeno, halógeno, ciano, $-SR^a$, $-CO_2R^b$ o $-CONR^cR^d$; o R^5 representa metilo, etinilo, propinilo, butinilo, 3-metilbutinilo, ciclopropiletinilo, ciclohexiletinilo, fenilo, bencilo, feniletilo, feniletinilo, bifenilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilpropinilo, piperazinilpropinilo, quinuclidiniletinilo, piperazinilfenilo, morfolinilfenilo, piperidinilmetilfenilo, dibenzofurilo, piridinilo, pirazoliletinilo, imidazoliletinilo, piridiniletinilo, pirimidiniletinilo, imidazo[1,2-a]piridiniletinilo, pirrolidinilpiridiniletinilo, pirazolilfenilo, fenilisoxazolilo, feniltiazolilo, fenilpiridinilo, isoxazolilpiridinilo o bi(piridinilo), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

Ejemplos de sustituyentes adecuados en R^5 incluyen halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, hidroxilo alquilo (C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} , aril-alcoxi (C_{1-6}), amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), alquilamino C_{1-6} -alquilo (C_{1-6}), di(C_{1-6})alquilamino- (C_{1-6}) alquilo, dialquilamino (C_{1-6})-alquilamino (C_{1-6}), alquilcarbonilamino C_{2-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{2-6} , carboxi, carboxi-alquilo (C_{1-6}), alcoxycarbonilo C_{2-6} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}) y trialkilsililo (C_{1-6}).

Ejemplos de sustituyentes específicos en R^5 incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, oxo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi, dihidroxipropoxi, isobutoxi, benciloxi, metoxibenciloxi, amino, metilamino, dimetilamino, dietilamino, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, *N*-isopropil-*N*-metilaminometilo, dimetilaminoetilamino, metoxibencilamino, acetilamino, etoxycarbonilacetilamino, etilcarbonilamino, metoxycarboniletilcarbonilamino, acetilaminometilo, *tert*-butoxicarbonilamino, *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-(metil)amino, *tert*-butoxicarbonilaminometilo, *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-(metil)aminometilo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, metilsulfonilaminometilo, etilaminocarbonilamino, dimetilaminoetilaminocarbonilamino, *N*-(dimetilaminoetil)-*N*-(metil)aminocarbonilamino, carboxycarbonilamino, etoxycarbonilcarbonilamino, etilaminocarbonilcarbonilamino, dimetilaminoetilaminocarbonilcarbonilamino, dimetilaminosulfonilamino, formilo, acetilo, dimetilaminoacetilo, etilcarbonilo, carboxi, carboximetilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxycarbonilmetilo, *tert*-butoxicarbonilmetilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, cianometilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminoetilaminocarbonilo, dihidroxipropilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-(aminoetil)-*N*-(metil)-aminocarbonilo, *N*-(dimetilaminoetil)-*N*-(metil)aminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilmetilo, *N*-(dietilaminoetil)-*N*-(metil)aminocarbonilmetilo, aminocarbonilmetoxi, metoxiaminocarbonilo, *N*-(metoxi)-*N*-(metil)aminocarbonilo, metilsulfonilo, metilsulfoniloximetilo, trifluorometilsulfoniloxi y trialkilsililo (C_{1-6}).

Ejemplos de sustituyentes típicos en R^5 incluyen flúor, cloro, bromo, nitro, metilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, benciloxi, amino, dimetilamino, dietilamino, aminometilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilamino, acetilamino, metilsulfonilamino, acetilo, carboxi, carboximetilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y trietilsililo.

Valores específicos de R^5 incluyen hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, feniltio, acetilo, carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, aminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, bencilaminocarbonilo, piridinilmetilaminocarbonilo, (fenil)(piridinil)metilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-piridinilmetilaminocarbonilo, dimetilaminometilo, dimetilaminosulfonilaminopropilo, dimetilaminoetenilcarbonilo, etinilo, trietilsililetinilo, dietilaminopropinilo, metilsulfonilaminopropinilo, dimetilaminosulfonilaminopropinilo, hidroxibutinilo, 3-hidroxil-3-metilbutinilo, ciclopropiletinilo, hidroxiciclohexiletinilo, aminociclohexiletinilo, fenilo, bromofenilo, (bromo)(nitro)fenilo, hidroxifenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, isobutoxifenilo, (benciloxi)(cloro)-fenilo, aminofenilo, (amino)(bromo)fenilo, aminometilfenilo, acetilaminofenilo, etoxycarbonilacetilaminofenilo, etilcarbonilaminofenilo, metoxycarboniletilcarbonilaminofenilo, metilsulfonilaminofenilo, etilsulfonilaminofenilo, etilaminocarbonilaminofenilo, dimetilaminoetilaminocarbonilaminofenilo, *N*-(dimetilaminoetil)-*N*-(metil)aminocarbonilaminofenilo, carboxycarbonilaminofenilo, etoxycarbonilcarbonilaminofenilo, etilaminocarbonilcarbonilaminofenilo, dimetilaminoetilaminocarbonilcarbonilaminofenilo, acetilfenilo, carboxifenilo, carboximetilfenilo, metoxycarbonilfenilo, (cloro)(metoxycarbonil)fenilo, etoxycarbonilfenilo, metoxycarbonilmetilfenilo, aminocarbonilfenilo, metilaminocarbonilfenilo, cianometilaminocarbonilfenilo, etilaminocarbonilfenilo, dihidroxipropilaminocarbonilfenilo, isopropilaminocarbonilfenilo, dimetilaminocarbonilfenilo, dimetilaminocarbonilmetilfenilo, *N*-(dietilaminoetil)-*N*-(metil)aminocarbonilmetilfenilo, naftilo, bencilo, feniletilo, feniletinilo, feniletinilo, fluorofeniletinilo, nitrofeniletinilo, hidroxifeniletinilo, metoxifeniletinilo, dimetilaminofeniletinilo, fenilpropinilo, bifenilo, (bromo)(dinitro)bifenilo, metoxibifenilo, aminobifenilo, dimetilaminobifenilo, dimetilaminometilbifenilo, (dimetilaminocarbonil)(metil)bifenilo, acetilpiperidiniletilo, *tert*-butoxicarbonilpirrolidiniletinilo, piperidiniletinilo, acetilpiperidiniletinilo, *tert*-butoxicarbonilpiperidiniletinilo, metilsulfonilpiperidiniletinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilpropinilo, metilpiperazinilpropinilo, pirrolidinilcarbonilfenilo, hidroxiquinuclidiniletinilo, piperazinilfenilo, *tert*-butoxicarbonilpiperazinilfenilo, morfolinilfenilo, piperidinilmetilfenilo, piperazinilbifenilo, *tert*-butoxicarbonilpiperazinilbifenilo, benzofurilo, dibenzofurilo, benzotienilo, dibenzotienilo, piridinilo, cloropiridinilo,

dicloropiridinilo, bromopiridinilo, carboxipiridinilo, etoxicarbonilpiridinilo, isoquinolinilo, metilimidazoliletilo, metilimidazolilmetilcarbonilo, metilimidazoliletinilo, indoliletinilo, metilindoliletinilo, pirazoliletinilo, metilpirazoliletinilo, metilimidazoliletinilo, dimetilimidazoliletinilo, piridiniletinilo, cloropiridiniletinilo, aminopiridiniletinilo, dimetilaminoetilaminopiridiniletinilo, aminopirimidiniletinilo, imidazo[1,2-*a*]piridiniletinilo, dimetilaminometilimidazo[1,2-*a*]piridiniletinilo, metilimidazolilcarbonilcarbonilo, metilbenzomorfolinipiridinilo, hidroximetilpirrolidinilpiridiniletinilo, pirazolilfenilo, metilpirazolilfenilo, piridinilfenilo, (amino)(cloropiridinil)fenilo, fenilisoxazolilo, feniltiazolilo, (metil)(trifluorometilfenil)tiazolilo, fenilpiridinilo, fluorofenilpiridinilo, clorofenilpiridinilo, cianofenilpiridinilo, acetilfenilpiridinilo, (bromo)(metil)fenilpiridinilo, etilfenilpiridinilo, hidroxifenil-piridinilo, hidroximetilfenilpiridinilo, metoxifenilpiridinilo, aminocarbonilmetoxifenilpiridinilo, dihidroxipropoxifenilpiridinilo, metoxibenciloxifenilpiridinilo, trifluorometilsulfoniloxifenilpiridinilo, metilsulfoniloximetilfenilpiridinilo, aminofenilpiridinilo, (amino)(ciano)fenilpiridinilo, dimetilaminofenilpiridinilo, aminometilfenilpiridinilo, (aminometil)(fluoro)fenilpiridinilo, metilaminometilfenilpiridinilo, dimetilaminometilfenilpiridinilo, *N*-isopropil-*N*-metilaminometilfenilpiridinilo, metoxibencilaminofenilpiridinilo, acetilaminofenilpiridinilo, acetilaminometilfenilpiridinilo, *terc*-butoxicarbonilaminometilfenilpiridinilo, *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-(metil)-aminometilfenilpiridinilo, metilsulfonilaminometilfenilpiridinilo, formilfenilpiridinilo, acetilfenilpiridinilo, dimetilaminometilcarbonilfenilpiridinilo, carboxifenilpiridinilo, (amino)(carboxi)fenilpiridinilo, etoxicarbonilfenilpiridinilo, *terc*-butoxicarbonilfenilpiridinilo, metoxicarbonilmetilfenilpiridinilo, aminocarbonilfenilpiridinilo, metilaminocarbonilfenilpiridinilo, dimetilaminoetilaminocarbonilfenilpiridinilo, dihidroxipropilaminocarbonilfenilpiridinilo, dimetilaminocarbonilfenilpiridinilo, (dimetilaminocarbonil)(fluoro)fenilpiridinilo, (dimetilaminocarbonil)(nitro)fenilpiridinilo, (amino)(dimetilaminocarbonil)fenilpiridinilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilfenilpiridinilo, *N*-(aminoetil)-*N*-(metil)aminocarbonilfenilpiridinilo, *N*-(dimetilaminoetil)-*N*-(metil)aminocarbonilfenilpiridinilo, dietilaminocarbonilfenilpiridinilo, metoxiaminocarbonilfenilpiridinilo, *N*-metoxi-*N*-metilaminocarbonilfenilpiridinilo, dimetilaminocarbonilmetilfenilpiridinilo, *N*-(dietilaminoetil)-*N*-(metil)aminocarbonilmetilfenilpiridinilo, metilsulfonilfenilpiridinilo, fenilpirimidinilo, bromofenilpirimidinilo, aminoazetidilfenilpiridinilo, metilaminoazetidilfenilpiridinilo, aminopirrolidinilfenilpiridinilo, aminopiperidinilfenilpiridinilo, metilaminopiperidinilfenilpiridinilo, piperazinilfenilpiridinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilfenilpiridinilo, *terc*-butoxicarbonilmetilpiperazinilfenilpiridinilo, morfolinilfenilpiridinilo, piperazinilfenilpirimidinilo, pirrolidinilmetilfenilpiridinilo, hidroxipirrolidinilmetilfenilpiridinilo, dioxopirrolidinilmetilfenilpiridinilo, aminopirrolidinilmetilfenilpiridinilo, carboxipirrolidinilmetilfenilpiridinilo, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilmetilfenilpiridinilo, aminopiperidinilmetilfenilpiridinilo, metilaminopiperidinilmetilfenilpiridinilo, piperazinilmetilfenilpiridinilo, metilpiperazinilmetilfenilpiridinilo, oxopiperazinilmetilfenilpiridinilo, homopiperazinilmetilfenilpiridinilo, morfolinilmetilfenilpiridinilo, dimetilmorfolinilmetilfenilpiridinilo, aminoazabicyclo[3.2.1]octilmetilfenilpiridinilo, diazabicyclo[3.2.1]octilmetilfenilpiridinilo, tetrazolilfenilpiridinilo, benzofurilpiridinilo, benzotienilpiridinilo, indolilpiridinilo, dimetilisoxazolilpiridinilo, bi(piridinilo), clorobi(piridinilo), carboxibi(piridinilo), metoxicarbonilbi(piridinilo), isoquinolinilpiridinilo, morfolinilcarbonilbi(piridinilo), fenoxifenilo, benciloxifenilo, metoxibenciloxifenilo, piridinilmetoxifenilo, *N*-(bencil)-*N*-(etilcarbonil)aminofenilo, metilfurilmetilaminofenilo, piridinilmetilaminofenilo, ciclopentilcarbonilaminofenilo, fenilcarbonilaminofenilo, bencilcarbonilaminofenilo, hidroxipirrolidinilcarbonilaminofenilo, aminopirrolidinilcarbonilaminofenilo, *terc*-butoxicarbonilaminopirrolidinilcarbonilaminofenilo, (isopropil)(oxo)pirrolidinilcarbonilaminofenilo, *terc*-butoxicarbonilpiperidinilcarbonilaminofenilo, piperazinilcarbonilaminofenilo, metilpiperazinilcarbonilaminofenilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilcarbonilaminofenilo, morfolinilcarbonilaminofenilo, indolilcarbonilaminofenilo, metilisoxazolilcarbonilaminofenilo, piridinilcarbonilaminofenilo, hidroxipiridinilcarbonilaminofenilo, (oxo)(fenil)pirrolidinilcarbonilaminofenilo, fenilsulfonilaminofenilo, bencilsulfonilaminofenilo, dimetilisoxazolilsulfonilaminofenilo, ciclopentilaminocarbonilaminofenilo, fenilaminocarbonilaminofenilo, metilazetidilaminocarbonilaminofenilo, morfoliniletilaminocarbonilaminofenilo, metilimidazolilmetilaminocarbonilaminofenilo, morfolinilcarbonilcarbonilaminofenilo, pirrolidiniletilaminocarbonilcarbonilaminofenilo, fenilcarbonilfenilo, morfolinilcarbonilfenilo, aminopirrolidinilcarbonilmetilfenilo, *terc*-butoxicarbonilaminopirrolidinilcarbonilmetilfenilo, aminopiperidinilcarbonilmetilfenilo, metilaminopiperidinilcarbonilmetilfenilo, *terc*-butoxicarbonilaminopiperidinilcarbonilmetilfenilo, *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-(metil)aminopiperidinilcarbonilmetilfenilo, bencilaminocarbonilfenilo, morfoliniletilaminocarbonilfenilo, imidazolilaminocarbonilfenilo, metilimidazolilmetilaminocarbonilfenilo, piridinilmetilaminocarbonilfenilo, azetidilaminocarbonilmetilfenilo, *terc*-butoxicarbonilazetidilaminocarbonilmetilfenilo, pirrolidinilmetilaminocarbonilmetilfenilo, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilmetilaminocarbonilmetilfenilo, piridinilaminocarbonilmetilfenilo, piridinilmetilaminocarbonilmetilfenilo, fenilaminopiridinilo, *N*-metil-*N*-fenilaminopiridinilo, azetidilaminofenilpiridinilo, pirrolidinilaminofenilpiridinilo, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilaminofenilpiridinilo, piperazinilcarbonilaminofenilpiridinilo, piperidinilaminocarbonilaminofenilpiridinilo, aminoazetidilcarbonilfenilpiridinilo, metilaminoazetidilcarbonilfenilpiridinilo, *terc*-butoxicarbonilaminoazetidilcarbonilfenilpiridinilo, *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-(metil)-aminoazetidilcarbonilfenilpiridinilo, pirrolidinilcarbonilfenilpiridinilo, hidroxipirrolidinilcarbonilfenilpiridinilo, aminopirrolidinilcarbonilfenilpiridinilo, aminopirrolidinilcarbonilfenil(amino)piridinilo, metilaminopirrolidinilcarbonilfenilpiridinilo, *terc*-butoxicarbonilaminopirrolidinilcarbonilfenilpiridinilo, metoxibencilamino)piridinilo, piperidinilcarbonilfenilpiridinilo, aminopiperidinilcarbonilfenilpiridinilo, metilaminopiperidinilcarbonilfenilpiridinilo, *terc*-butoxicarbonilaminopiperidinilcarbonilfenilpiridinilo, dimetilaminopiperidinilcarbonilfenilpiridinilo, *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-(metil)aminopiperidinilcarbonilfenilpiridinilo, piperazinilcarbonilfenilpiridinilo,

metilpiperazinilcarbonilfenilpiridinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilcarbonilfenilpiridinilo, morfolinilcarbonilfenilpiridinilo, metilaminopiperidinilcarbonilfenilpirimidinilo, dimetilaminopiperidinilcarbonilfenilpirimidinilo, morfolinilmetilcarbonilfenilpiridinilo, aminoazabicyclo[3.2.1]octilcarbonilfenilpiridinilo, aminoazetidilcarbonilmetilfenilpiridinilo, *terc*-butoxicarbonilaminoazetidilcarbonilmetilfenilpiridinilo, 5 pirrolidinilcarbonilmetilfenilpiridinilo, aminopirrolidinilcarbonilmetilfenilpiridinilo, *terc*-butoxicarbonilaminopirrolidinilcarbonilmetilfenilpiridinilo, metilaminopiperidinilcarbonilmetilfenilpiridinilo, *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-(metil)aminopiperidinilcarbonilmetilfenilpiridinilo, metilpiperazinilcarbonilmetilfenilpiridinilo, azetidilaminocarbonilfenilpiridinilo, *terc*-butoxicarbonilazetidilaminocarbonilfenilpiridinilo, *N*-(*terc*-butoxicarbonilazetidil)-*N*-(etil)aminocarbonilfenilpiridinilo, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilaminocarbonilfenilpiridinilo, *N*-(metilpirrolidinil)-*N*-(metil)aminocarbonilfenilpiridinilo, *N*-(metilpiperidinil)-*N*-(metil)aminocarbonilfenilpiridinilo, 10 piperidinilmetilaminocarbonilfenilpiridinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperidinilmetilaminocarbonilfenilpiridinilo, azetidilaminocarbonilmetilfenilpiridinilo y *terc*-butoxicarbonilazetidilaminocarbonilmetilfenilpiridinilo.

Valores típicos de R⁵ incluyen hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, feniltio, carboxi, metoxycarbonilo, 15 etoxycarbonilo, aminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, bencilaminocarbonilo, piridinilmetilaminocarbonilo, (fenil)(piridinil)metilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-piridinilmetilaminocarbonilo, dimetilaminometilo, etinilo, trietilsililetinilo, dietilaminopropinilo, metilsulfonilaminopropinilo, hidroxibutinilo, 3-hidroxi-3-metilbutinilo, ciclopropiletinilo, hidroxiciclohexiletinilo, aminociclohexiletinilo, fenilo, (bromo)(nitro)fenilo, hidroxifenilo, (benciloxi)(cloro)fenilo, aminofenilo, aminometil-fenilo, acetilaminofenilo, acetilfenilo, carboximetil-fenilo, metoxycarbonilfenilo, 20 (cloro)(metoxycarbonil)fenilo, etoxycarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, metilaminocarbonil-fenilo, bencilo, feniletilo, feniletinilo, fluorofeniletinilo, nitrofeniletinilo, hidroxifeniletinilo, metoxifeniletinilo, dimetilaminofeniletinilo, bifenilo, (bromo)(dinitro)bifenilo, dimetilaminometilbifenilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilpropinilo, metilpiperazinil-propinilo, hidroxiquinuclidinil-etinilo, piperazinil-fenilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinil-fenilo, morfolinilfenilo, piperidinilmetilfenilo, dibenzofurilo, piridinilo, cloropiridinilo, bromopiridinilo, carboxipiridinilo, etoxycarbonilpiridinilo, pirazoliletinilo, 25 metilimidazoliletinilo, piridiniletinilo, cloropiridiniletinilo, dimetilaminoetilaminopiridiniletinilo, aminopirimidiniletinilo, imidazo[1,2-*a*]piridiniletinilo, dimetilaminometil-imidazo[1,2-*a*]piridiniletinilo, hidroximetilpirrolidinilpiridiniletinilo, pirazolilfenilo, metilpirazolilfenilo, fenilisoaxazolilo, feniltiazolilo, fenilpiridinilo, hidroxifenil-piridinilo, acetilaminofenil-piridinilo, dimetilaminometil-fenilpiridinilo, dimetilisoaxazolil-piridinilo y bi(piridinilo).

En una realización, R⁶ representa hidrógeno. En otra realización, R⁶ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

En una realización, -X¹- representa un grupo de fórmula (a). En otra realización, -X¹- representa un grupo de fórmula (b). En una realización más, -X¹-representa un grupo de fórmula (c).

De forma adecuada, R⁵ en los compuestos de fórmula (IIA) es distinto de hidrógeno.

Valores típicos de R¹¹ incluyen hidrógeno y metilo. En una realización, R¹¹ es hidrógeno. En otra realización, R¹¹ es metilo.

Valores típicos de R¹² incluyen hidrógeno, metilo, *n*-propilo e isopropilo, especialmente hidrógeno o metilo. En una realización, R¹² es hidrógeno. En otra realización, R¹² es metilo.

En una realización preferida, W es CH. En otra realización, W es N.

Valores adecuados de R⁴³ incluyen hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxil, aril-alcoxi (C₁₋₆) y alquilsulfonilo C₁₋₆.

Valores específicos de R⁴³ incluyen hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, hidroximetilo, trifluorometilo, bencilo, hidroxil, metoxil, etoxil, trifluorometoxil, fenoxil, benciloxil, metiltio, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, 50 acetilamino, metilsulfonilamino, acetilo y aminocarbonilo; especialmente hidrógeno, metilo, hidroxil, benciloxil o metilsulfonilo.

Un valor particular de R⁴³ es hidrógeno.

Compuestos novedosos específicos de acuerdo con la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos adjuntos, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un nuevo compuesto de acuerdo con la invención como se ha descrito anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden tomar una forma adecuada para administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, grageas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de unión (por ejemplo almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metil celulosa); cargas (por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo almidón de patata o glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o puede presentarse como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones también pueden contener sales tamponantes, agentes saporíferos, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea apropiado.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse convenientemente para proporcionar liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o grageas formulados de manera convencional.

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración parenteral por inyección, por ejemplo mediante inyección de embolada o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas de vidrio o recipientes de multidosis, por ejemplo, frascos de vidrio. Las composiciones para inyección pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización, conservación y/o dispersión. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua sin pirógenos estéril, antes de su uso.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de la invención también pueden formularse como una preparación de liberación prolongada. Dichas formulaciones de acción larga pueden administrarse por implantación o por inyección intramuscular.

Para administración nasal o administración por inhalación, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden suministrarse convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol para envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuados.

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el principio activo. El envase o dispositivo dispensador puede acompañarse de instrucciones para su administración.

Para administración tópica los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden formularse convenientemente en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden formularse en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

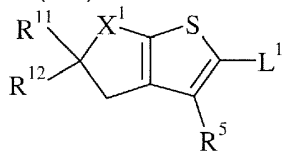
Para administración oftálmica los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden formularse convenientemente como suspensiones microionizadas en solución salina estéril, de pH ajustado, isotónica, bien con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercúrico, cloruro de benzilalconio o acetato de clorhexidina. Como alternativa, para administración oftálmica los compuestos pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

Para administración rectal, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden formularse convenientemente como supositorios. Estos pueden prepararse mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el componente activo. Dichos incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

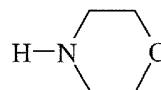
La cantidad de un compuesto de la invención requerida para la profilaxis o el tratamiento de una afección particular variará dependiendo del compuesto elegido y la condición del paciente para tratar. En general, sin embargo, las dosificaciones diarias pueden variar de aproximadamente 10 ng/kg a 1000 mg/kg, típicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, por ejemplo de 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 por inhalación o insuflación.

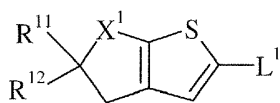
- 5 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIIA) con un compuesto de fórmula (IVA), o hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIIC) con un compuesto de fórmula (IVC):



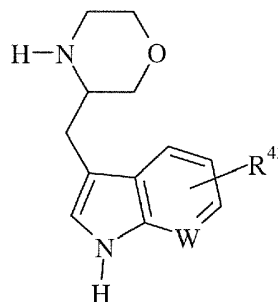
(IIIA)



(IVA)



(IIIC)



(IVC)

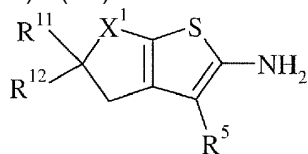
- 10 en las que $-X^1$, R^5 , R^{11} , R^{12} , W y R^{43} son como se han definido anteriormente, y L^1 representa un grupo saliente adecuado.

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

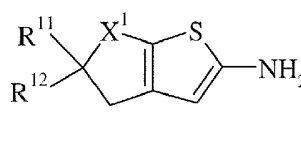
- La reacción se realiza convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo, dimetilsulfóxido, un alcohol inferior, tal como isopropanol o un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, típicamente en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de una base orgánica, tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

- 20 Como alternativa, la reacción puede realizarse a una temperatura elevada en un disolvente, tal como 2-etoxietanol en presencia de una cantidad catalítica de un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado.

- 25 Los intermedios de fórmula (IIIA) y (IIIC) anteriores, en las que L^1 es bromo, pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VA) o (VC):



(VA)



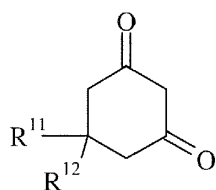
(VC)

en las que $-X^1$, R^5 , R^{11} y R^{12} son como se han definido anteriormente; mediante diazotización/bromación.

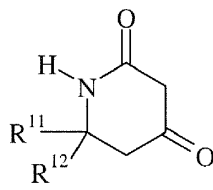
- 30 La reacción se realiza convenientemente agitando el compuesto (VA) o (VC) con nitrito de *tert*-butilo y bromuro de cobre (II) en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo.

- Los intermedios de fórmula (VA) anterior, en la que Y es oxígeno, y R^5 representa ciano o $-CO_2R^b$, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula $R^{5a}-CH_2-CN$ con el compuesto apropiado de fórmula (VIA), (VIB) o (VIC):

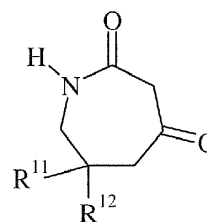
- 35



(VIA)



(VIB)



(VIC)

en las que R^{11} y R^{12} son como se han definido anteriormente, y R^{5a} representa ciano o $-\text{CO}_2\text{R}^b$ en la que R^b es como se ha definido anteriormente; en presencia de azufre.

La reacción se realiza convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol inferior, tal como etanol, típicamente en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de morfolina.

Cuando no están disponibles en el mercado, los materiales de partida de fórmula (IVA)/(IVC) y (VIA)/(VIB)/(VIC) pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos, o mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

Se entenderá que cualquier compuesto de la invención obtenido inicialmente a partir de cualquiera de los procesos anteriores puede, cuando sea apropiado, elaborarse posteriormente en un compuesto adicional de la invención mediante técnicas conocidas en la técnica. A modo de ejemplo, un compuesto de la invención, en el que Y es oxígeno, puede convertirse en el compuesto correspondiente, en el que Y es azufre, mediante tratamiento con un reactivo de Lawesson (es decir 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfetano-2,4-disulfida).

Un compuesto de la invención, en el que R^5 representa $-\text{CO}_2\text{R}^b$ en la que R^b es distinto de hidrógeno, puede saponificarse y después descarboxilarse para dar los compuestos correspondientes en los que R^5 representa $-\text{CO}_2\text{H}$ e hidrógeno respectivamente por tratamiento con una base, tal como hidróxido de litio. En general, cualquier compuesto de la invención en el que R^5 contiene un éster alquílico inferior puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 contiene un grupo carboxi ($-\text{CO}_2\text{H}$) por tratamiento con una base, tal como hidróxido de litio o hidróxido sódico. Un compuesto de la invención en el que R^5 representa $-\text{CO}_2\text{H}$ puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa $-\text{CONR}^c\text{R}^d$ por tratamiento con una amina de fórmula $\text{H}-\text{NR}^c\text{R}^d$ y un agente de condensación, tal como EDC, típicamente en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina. En general, cualquier compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto carboxi puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 contiene un resto amida por tratamiento con la amina apropiada y un agente de condensación, tal como EDC, típicamente en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt); agentes de condensación alternativos incluyen cloroformiato de isobutilo/trietilamina y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio. De forma análoga, cualquier compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto amino puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 contiene un resto amida por tratamiento con el ácido carboxílico apropiado en condiciones análogas. Un compuesto de la invención en el que R^5 representa ciano puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa $-\text{CONH}_2$ mediante calentamiento en condiciones ácidas, por ejemplo en una mezcla de ácido acético y ácido sulfúrico; un tratamiento prolongado conduce a la conversión en el ácido carboxílico correspondiente seguido de descarboxilación, es decir conversión en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa hidrógeno.

Un compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto carboxi puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo) mediante un procedimiento en dos fases que comprende (i) tratamiento con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina y un agente de condensación, tal como EDC, típicamente en presencia de HBTU; y (ii) reacción del compuesto obtenido de este modo con el derivado aril litio apropiado, por ejemplo fenil litio.

Un compuesto de la invención en el que R^5 representa hidrógeno, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa flúor por tratamiento con Selectfluor™ [es decir bis(tetrafluoroborato) de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano]. Un compuesto de la invención en el que R^5 representa hidrógeno, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa cloro, bromo o yodo por tratamiento con *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida o *N*-yodosuccinimida respectivamente. De hecho, el último procedimiento puede aplicarse generalmente para convertir cualquier compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto arilo o heteroarilo en el compuesto correspondiente en el que el resto arilo o heteroarilo está sustituido con cloro, bromo o yodo respectivamente. Como alternativa, un compuesto de la invención en el que R^5 representa hidrógeno, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa bromo o yodo por tratamiento con elemental bromo o yodo respectivamente. Un compuesto de la invención en el que R^5 representa hidrógeno, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa $-\text{SR}^a$ por reacción con un compuesto de fórmula $\text{R}^a\text{S}-\text{Cl}$. Un compuesto de la invención en el que R^5 representa hidrógeno,

puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa dimetilaminometilo por tratamiento con sal de Eschenmoser (es decir yoduro de *N,N*-dimetilmetilenoamonio).

Un compuesto de la invención en el que R^5 representa un átomo de halógeno, por ejemplo yodo o cloro, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa $-CO_2R^b$ por tratamiento sobre monóxido de carbono y un alcohol de fórmula R^b-OH , en presencia de un catalizador. De hecho, este procedimiento puede aplicarse generalmente para convertir cualquier compuesto de la invención en el que R^5 contiene un átomo de halógeno en el compuesto correspondiente que contiene una funcionalidad de éster alquílico inferior. El catalizador puede ser típicamente un catalizador de metal de transición. Un catalizador adecuado es un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)-diclorometano, en cuyo caso la transformación puede realizarse convenientemente a una temperatura y presión elevadas en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina.

Un compuesto de la invención en el que R^5 representa un átomo de halógeno, por ejemplo bromo o yodo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa arilo, biarilo, heterocicloalquil C_{3-7} -arilo, heterocicloalquil C_{3-7} -arilo (C_{1-6})-arilo, heteroarilo o heteroaril-arilo por tratamiento con, respectivamente, un arilo, biarilo, heterocicloalquil C_{3-7} -arilo, heterocicloalquil C_{3-7} -arilo (C_{1-6})-arilo, ácido heteroaril o heteroaril-arilo borónico o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo pinacol, en presencia de un catalizador. De forma análoga, un compuesto de la invención en el que R^5 representa arilo, sustituido en el resto arilo por un átomo de halógeno, tal como bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa biarilo o heteroaril-arilo por tratamiento con, respectivamente, un ácido aril o heteroaril borónico o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo pinacol, en presencia de un catalizador. De forma análoga, un compuesto de la invención en el que R^5 representa heteroarilo, sustituido en el resto heteroarilo por un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa aril-heteroarilo o bi(heteroaril) por tratamiento con, respectivamente, un ácido aril o heteroaril borónico o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo pinacol o *N*-fenildietanolamina, en presencia de un catalizador. Típicamente, el catalizador puede ser un catalizador de metal de transición. Un catalizador adecuado es tetraquis(trifenilfosfina)paldio (0), en cuyo caso la transformación puede realizarse convenientemente a una temperatura elevada en presencia de una base, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido potásico o fosfato potásico, en un disolvente inerte, tal como 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano. Como alternativa, el catalizador puede ser acetato de paladio (II), en cuyo caso la transformación puede realizarse convenientemente a una temperatura elevada en presencia de 1,3-bis(difenilfosfino)propano y fosfato potásico, o en presencia de $PdCl_2.dppf$ y fosfato potásico. En general, cualquier compuesto de la invención en el que R^5 representa o contiene un átomo de halógeno, por ejemplo bromo o yodo, puede convertirse por medio del procedimiento anterior en el compuesto correspondiente en el que el átomo de halógeno se reemplaza por un grupo arilo, heteroarilo o alqueno sustituido o sin sustituir.

Un compuesto de la invención en el que R^5 representa un átomo de halógeno, por ejemplo yodo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa arilalquilo (C_{1-6}), por ejemplo bencilo, por tratamiento con un reactivo organocinc adecuado, en presencia de un catalizador. El reactivo organocinc puede prepararse convenientemente haciendo reaccionar el haluro de aril alquilo (C_{1-6}) apropiado, por ejemplo bromuro de bencilo, con polvo de cinc. El catalizador puede ser típicamente un catalizador de metal de transición. Un catalizador adecuado es diclorobis(trifenilfosfina)-paldio (II), en cuyo caso la transformación puede realizarse convenientemente a una temperatura elevada en presencia de un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano.

Un compuesto de la invención en el que R^5 contiene un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que el átomo de halógeno se reemplaza por un resto arilamino o heteroarilamino, por ejemplo fenilamino, por tratamiento con la amina apropiada, por ejemplo anilina, y un catalizador de metal de transición, por ejemplo acetato de paladio, típicamente en presencia de tetrafluoroborato de tributilfosfina y una base, tal como terc-butóxido sódico.

Un compuesto de la invención en el que R^5 representa un átomo de halógeno, por ejemplo yodo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa alquinilo C_{2-6} , cicloalquil C_{3-7} -alquinilo (C_{2-6}), aril-alquinilo (C_{2-6}), heterocicloalquil C_{3-7} -alquinilo (C_{2-6}), heterobis(cicloalquil C_{5-9} -alquinilo (C_{2-6}) o heteroaril-alquinilo (C_{2-6}) por tratamiento con, respectivamente, un alquino C_{2-6} adecuado, cicloalquil C_{3-7} -alquino (C_{2-6}), aril-alquino (C_{2-6}), heterocicloalquil C_{3-7} -alquino (C_{2-6}), heterobis(cicloalquil C_{5-9} -alquino (C_{2-6}) o heteroaril-alquino (C_{2-6}), en presencia de un catalizador. De forma análoga, un compuesto de la invención en el que R^5 representa alquinilo C_{2-6} , por ejemplo etinilo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa aril-alquinilo (C_{2-6}), heteroaril-alquinilo (C_{2-6}) o cicloalquil C_{3-7} -heteroaril-alquinilo (C_{2-6}) por tratamiento con, respectivamente, un arilo adecuado, heteroarilo o yoduro de cicloalquil C_{3-7} -heteroarilo, en presencia de un catalizador. Típicamente, el catalizador puede ser un catalizador de metal de transición. Un catalizador adecuado es diclorobis(trifenilfosfina)paldio (II), en cuyo caso la transformación puede realizarse convenientemente a una temperatura elevada en presencia de yoduro de cobre (I) y una base orgánica, tal como diisopropilamina.

Un compuesto de la invención en el que R^5 representa ariletinilo, por ejemplo feniletinilo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa ariletilo, por ejemplo 2-feniletilo, mediante hidrogenación catalítica. De hecho, este procedimiento puede aplicarse generalmente para convertir cualquier compuesto de la

invención en el que R^5 contiene un resto $-C\equiv C-$ en el compuesto correspondiente que contiene un resto $-CH_2CH_2-$. Un catalizador de hidrogenación adecuado es paladio sobre carbono, en cuyo caso la conversión puede realizarse convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol inferior, tal como etanol, en presencia de un donante de hidrógeno, tal como formiato amónico. En condiciones de hidrogenación apropiadas, generalmente menos forzadas, también es posible convertir un compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto $-C\equiv C-$ en el compuesto correspondiente que contiene un resto $-CH=CH-$.

Un compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto $-C\equiv C-$ puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto $-COCH_2-$ por tratamiento con una solución de tampón a pH 2. Además, un compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto $-C\equiv C-$ puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto $-COCO-$ por tratamiento con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico.

Un compuesto de la invención en el que R^5 representa nitro, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa amino mediante hidrogenación catalítica, que típicamente comprende hacer reaccionar el compuesto nitro con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbón.

Un compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto hidroxilo puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto $-OCH_2-$ por tratamiento con el haluro de alquilo apropiado, típicamente en presencia de una base, tal como carbonato potásico. Un compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto hidroxilo puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto $-OSO_2-$ por tratamiento con el haluro de sulfonilo apropiado, típicamente en presencia de una base, tal como trietilamina. Un compuesto de la invención en el que R^5 contiene un hidroxilo, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto trifluorometilsulfonilo por tratamiento con N-feniltrifluorometanosulfonimida, típicamente en presencia de una base, tal como trietilamina.

Un compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto metilsulfoniloximetilo, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto aminometilo por tratamiento con el derivado de amina apropiado, típicamente en presencia de una base, tal como trietilamina. De forma análoga, un compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto halometilo (por ejemplo, clorometilo), puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto aminometilo por tratamiento con el derivado de amina apropiado (incluyendo aminas cíclicas), típicamente en presencia de una base, tal como carbonato potásico. Además, un compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto hidroximetilo, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto aminometilo por tratamiento con el derivado de amina apropiado (incluyendo aminas cíclicas), generalmente en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo.

Un compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto trifluorometilsulfonilo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que el resto trifluorometilsulfonilo se reemplaza por una funcionalidad amino por tratamiento con el derivado de amina apropiado (incluyendo aminas cíclicas) y un catalizador de metal de transición, por ejemplo acetato de (2'-di-*tert*-butilfosfino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II), típicamente a una temperatura elevada en presencia de una base, tal como *tert*-butóxido potásico.

Un compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto amino puede alquilarse por tratamiento con el haluro de alquilo apropiado (por ejemplo, yoduro de metilo, bromuro de etilo, bromuro de bencilo o bromoacetato de *tert*-butilo), típicamente en presencia de una base, tal como hidruro sódico o trietilamina. Un compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto amino, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un motivo $-NCH_2-$ mediante un procedimiento de aminación reductora que comprende el tratamiento con el derivado aldehído apropiado en presencia de una base, tal como triacetoxiborohidruro sódico. Un compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto amino, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carbonilamino por tratamiento con el haluro de carbonilo apropiado, típicamente en presencia de una base, tal como trietilamina. Un compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto amino, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene una funcionalidad urea por tratamiento con el derivado isocianato apropiado. Como alternativa, un compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto amino, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene una funcionalidad urea mediante un procedimiento en dos fases que comprende (i) tratamiento con trifosgeno, típicamente en presencia de una base, tal como trietilamina; y (ii) reacción del compuesto obtenido de este modo con el derivado de amina apropiado (incluyendo aminas cíclicas). Un compuesto de la invención en el que R^5 contiene un resto amino puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto sulfonilamino por tratamiento con el haluro de sulfonilo apropiado, típicamente en presencia de una base, tal como trietilamina.

Un compuesto de la invención en el que R^5 representa un átomo de halógeno, por ejemplo yodo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa acetilo mediante un procedimiento en dos fases que comprende (i) reacción con butil vinil éter y un catalizador de metal de transición, tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), típicamente en presencia de 1,3-bis(difenilfosfino)propano y una base, tal como carbonato potásico; e (ii) hidrólisis del compuesto resultante por tratamiento con un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico. Un compuesto de la invención en el que R^5 representa acetilo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa 3-(dimetilamino)-1-oxoprop-2-en-1-ilo por tratamiento con *N,N*-

dimetilformamida dimetil acetal, típicamente a una temperatura elevada. Un compuesto de la invención en el que R^5 representa 3-(dimetilamino)-1-oxoprop-2-en-1-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^5 representa un resto pirimidinilo sustituido o sin sustituir por tratamiento con el derivado de amidina apropiado, típicamente a una temperatura elevada en presencia de una base, tal como etóxido sódico.

Un compuesto de la invención en el que R^6 representa hidrógeno, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R^6 representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo, por tratamiento con el haluro de alquilo apropiado, por ejemplo yoduro de metilo, típicamente en presencia de una base, tal como hidruro sódico.

Cuando se obtiene una mezcla de productos a partir de cualquiera de los procesos que se han descrito anteriormente para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención, el producto deseado puede separarse de los mismos en una fase apropiada mediante procedimientos convencionales, tales como HPLC preparativa; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema de disolvente apropiado.

Cuando los procesos que se han descrito anteriormente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales. En particular, cuando se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de la invención, este puede producirse a partir de una mezcla de enantiómeros correspondiente usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver los enantiómeros. Por lo tanto, por ejemplo, pueden producirse derivados diastereoméricos, por ejemplo sales, por reacción de una mezcla de enantiómeros, por ejemplo un racemato, y un compuesto quiral apropiado, por ejemplo una base quiral. Después, los diastereómeros pueden separarse por cualquier medio conveniente, por ejemplo por cristalización, y el enantiómero deseado puede recuperarse, por ejemplo por tratamiento con un ácido en el caso en el que el diastereómero sea una sal. En otro proceso de resolución un racemato puede separarse usando HPLC quiral. Además, si se desea, puede obtenerse un enantiómero particular usando un intermedio quiral apropiado en uno de los procesos que se han descrito anteriormente. Como alternativa, a puede obtenerse un enantiómero particular realizando una biotransformación enzimática enantioselectivamente específica, por ejemplo una hidrólisis de éster usando una esterasa, y después purificando únicamente el ácido hidrolizado enantioselectivamente puro de la antípoda de éster sin reaccionar. También puede usarse cromatografía, recristalización y otros procedimientos de separación convencionales con intermedios o productos finales en los que 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 en cualquiera de las moléculas de interés. Esto puede conseguirse por medio 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 & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999. Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier fase posterior conveniente utilizando procedimientos conocidos en la técnica.

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben potentemente la actividad de PI3K α , PI3K β , PI3K γ y/o PI3K δ humana.

Ensayos de inhibición de enzima

Se realizó medición de la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad quinasa lipídica de las cuatro isoformas de PI3 quinasa de clase 1 (α , β , γ y δ) usando un ensayo de fluorescencia resuelto en el tiempo homogéneo disponible en el mercado como se describe en *Gray et al., Anal. Biochem., 2003, 313, 234-245*, según las instrucciones del fabricante (*Upstate*). Todos los ensayos se realizaron a ATP2 μ M y una concentración de PI3 quinasa de clase 1 purificada que se sabe que genera producto dentro del intervalo lineal del ensayo. Se añadieron diluciones de inhibidor en DMSO al ensayo y se compararon con ensayos procesados en presencia de DMSO 2 % (v/v) solamente (100 % de actividad). La concentración de inhibidor requerida para inhibir la actividad enzimática en 50 % se indica como la CI_{50} .

Cuando se ensayaron en el ensayo anterior, se descubrió que todos los compuestos de los ejemplos adjuntos poseían valores de CI_{50} para inhibición de la actividad de PI3K α , PI3K β , PI3K γ y/o PI3K δ humana de 50 μ M o mejor.

Ejemplos

Abreviaturas

DCM: diclorometano
DME: etilenglicol dimetil éter
‘Pr’: isopropilo
THF: tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida
DMSO: dimetilsulfóxido
Et₂O: éter dietílico
t.a.: temperatura ambiente

sat.:	saturado	DMAP:	4-(dimetilamino)piridina
EtOAc:	acetato de etilo	MeOH:	metanol
AcOH:	ácido acético	EtOH:	etanol
IPA:	alcohol isopropílico	TR:	tiempo de retención
Me:	metilo	h:	hora
MeCN:	acetonitrilo	SiO ₂ :	sílice
a.:	ancho	p:	peso
salmuera:	solución acuosa saturada de cloruro sódico		
HPLC:	Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento		
LCMS:	Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas		
DIPEA:	N,N-diisopropiletilamina	TFA:	ácido trifluoroacético
ES+:	Ionización por Electropulverización Positiva	ES-:	Ionización por Electropulverización Negativa
M:	masa		
EDC:	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida		
Sal de	yoduro de N,N-dimetilmetilenamonio		
Eschenmoser:			
NIS:	N-yodosuccinimida	NCS:	N-clorosuccinimida
NBS:	N-bromosuccinimida	dppf:	1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno

Procedimiento de hidrogenación

- 5 Se realizaron hidrogenaciones usando un globo lleno de hidrógeno y con paladio al 10% en peso sobre carbono, o un kit de hidrogenación Thales H-cube™, software 24/33 usando un flujo continuo y Pd al 10%/C CatCart™.

Condiciones Analíticas

- 10 Todas las RMN se obtuvieron a 300 MHz o 400 MHz.
- Los compuestos se nombraron con la ayuda de ACD Labs Name (v. 7.0 ó 9.0) suministrado por Advanced Chemical Development, Toronto, Canadá.
- 15 Todas las reacciones que implicaban reactivos sensibles al aire o la humedad se realizaron en una atmósfera de nitrógeno usando disolventes y artículos de vidrio secos.

Procedimiento usado para HPLC preparativa:

- 20 **Columna:** Luna C18 250 mm x 21,2 mm, 5 µm de tamaño de partículas ej. Phenomenex
- Fase Móvil para pH 2,5:**
- Fase Móvil A: ácido fórmico al 0,08% en agua
- Fase Móvil B: ácido fórmico al 0,08% en MeCN
- Fase Móvil para pH 5,8:**
- Fase Móvil A: acetato amónico 10 mM en agua
- 25 Fase Móvil B: acetato amónico 10 mM en MeCN
- Inyección:** 1 ml en DMSO

Intermedio 1 (PROCEDIMIENTO A)

- 30 2-bromo-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo

- A una solución agitada de CuBr₂ (5,0 g, 22,5 mmol) en MeCN (60 ml) a 0 °C se le añadió lentamente nitrito de *terc*-butilo (2,4 ml, 18,5 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos antes de añadir en porciones éster etílico del ácido 2-amino-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-3-carboxílico (3,9 g, 16,1 mmol). Después, la
- 35 mezcla de reacción se dejó calentar, con agitación, a t.a. y, después de agitar durante 4 h, se repartió entre HCl 2 M (200 ml) y EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 1:6 de EtOAc/hexanos) dio el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo pálido (3,5 g, 71%). δ_H (DMSO-d₆) 4,33 (2H, c, J 7,1 Hz), 3,00 (2H, t, J 6,0 Hz), 2,58-2,51 (2H, m), 2,12-2,04 (2H, m), 1,33 (3H, t, J 7,1 Hz).

Intermedio 2

3-Yodo-2-morfolino-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 45 A una solución agitada del *Ejemplo 2* (0,62 g, 2,61 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió I₂ (0,67 g, 2,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos antes de verterse en salmuera (200 ml). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron

(MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-30% en hexanos) dio el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (0,54 g, 56%). δ_H (CDCl₃) 3,84-3,81 (4H, m), 3,22-3,19 (4H, m), 2,73 (2H, t, *J* 6,0 Hz), 2,57-2,53 (2H, m), 2,17-2,09 (2H, m). LCMS (ES+) 364,0 (M+H)⁺.

Intermedio 3

Ácido 2-bromo-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxílico

A una solución agitada del *Intermedio 1* (1,0 g, 3,3 mmol) en THF (10 ml) se le añadió LiOH (0,2 g, 5,0 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. Después, los productos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo en bruto se disolvió en agua caliente (10 ml). La solución se dejó enfriar y después se acidificó a pH 1 mediante la adición gota a gota de HCl acuoso 2 M. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (0,8 g, 92%). δ_H (DMSO-d₆) 13,52 (1H, s a), 3,00 (2H, t, *J* 6,0 Hz), 2,57-2,49 (2H, m), 2,09-2,04 (2H, m). LCMS (ES+) 275,0 y 277,0 (M+H)⁺.

Intermedio 4

2-Bromo-7-oxo-N-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *Intermedio 3* (0,20 g, 0,73 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió EDC (0,20 g, 1,00 mmol) y, después de agitar durante 15 minutos, se añadió anilina (0,10 g, 1,00 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h antes de diluirse con DCM (100 ml) y se lavó con salmuera (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 1:6 de EtOAc/hexanos) dio el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (0,72 g, 28%). δ_H (DMSO-d₆) 7,64-7,60 (3H, m), 7,42-7,37 (2H, m), 7,23-7,19 (1H, m), 3,04 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 2,64-2,60 (2H, m), 2,23-2,16 (2H, m). LCMS (ES+) 350,0 y 352,0 (M+H)⁺.

Intermedio 5

2-[3(S)-3-(1*H*-indol-3-ilmetil)morfolin-4-il]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución agitada del *Intermedio 1* (0,47 g, 1,60 mmol) en MeCN (5 ml) se le añadieron DIPEA (0,34 ml, 1,90 mmol) y el *Intermedio 9* (0,42 g, 1,90 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 180 °C en un tubo cerrado herméticamente, en irradiación por microondas, durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución se repartió entre DCM (100 ml) y salmuera (200 ml) y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 100 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10-50% en hexanos) dio el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (0,23 g, 33%). δ_H (CDCl₃) 7,99 (1H, s a), 7,51 (1H, d, *J* 9,8 Hz), 7,33 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,21-7,03 (3H, m), 4,29 (2H, c, *J* 7,2 Hz), 4,15-4,02 (2H, m), 3,82-3,72 (4H, m), 3,36 (1H, m), 3,19-3,16 (1H, m), 3,06-2,87 (3H, m), 2,57-2,51 (2H, m), 2,15-2,06 (2H, m), 1,36 (3H, t, *J* = 7,2 Hz). LCMS (ES+) 439,0 (M+H)⁺.

Intermedio 6

(2*S*)-2-Amino-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ol

A una solución agitada de (S)-triptófano (4,0 g, 20,0 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se le añadió lentamente un complejo BH₃.Me₂S (5,9 ml, solución 10 M en THF, 59,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h y, después de la refrigeración, el exceso de borano se inactivó mediante la adición de MeOH (10 ml) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido de color blanco resultante se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con una solución acuosa al 20% de NaOH (2 x 70 ml). Después, la capa orgánica se extrajo en HCl acuoso 2 M (2 x 100 ml). Después, las fases acuosas ácidas combinadas se basificaron a pH 14 (adición de NaOH sólido) y se extrajeron de nuevo con EtOAc (2 x 150 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el *compuesto del título* (3,5 g, 92%) en forma de un sólido de color blanco que no requería purificación adicional. δ_H (CD₃OD) 7,46 (1H, d, *J* 7,9 Hz), 7,21 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 6,96 (3H, m), 3,79 (1H, dd, *J* 11,3 y 3,6 Hz), 3,54 (1H, dd, *J* 11,2 y 6,2 Hz), 3,05 (1H, m), 2,80 (1H, m), 2,61 (1H, m). No se observaron protones intercambiables.

Intermedio 7

2-Cloro-N-[1(*S*)-2-hidroxi-1-(1*H*-indol-3-ilmetil)etil]acetamida

A una solución agitada del *Intermedio 6* (2,0 g, 10,0 mmol) y NEt₃ (1,3 g, 1,8 ml, 13,0 mmol) en THF (120 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (1,3 g, 1,0 ml, 12,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a.

durante 1,5 h y después se inactivó mediante la adición de agua (5 ml). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (120 ml) y se repartió con agua (100 ml). La fracción orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el *compuesto del título* (2,4 g, 90%) en forma de un sólido de color beige que se usó sin purificación adicional. δ_H (CDCl₃) 8,15 (1H, s a), 7,59 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,11 (3H, m), 6,97 (1H, d, J 2,3 Hz), 4,19 (1H, m), 3,92 (2H, d, J 2,9 Hz), 3,59 (2H, m), 2,98 (2H, d, J 6,0 Hz), 2,52 (1H, s a).

Intermedio 8

(5S)-5-(1H-Indol-3-ilmetil)morfolin-3-ona

A una solución agitada del *Intermedio 7* (2,4 g, 9,5 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se le añadió en porciones NaH (0,8 g, dispersión al 60% en aceite, 19,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h y después se inactivó a 0 °C mediante la adición de hielo. Después, la solución se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) y la fracción orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el *compuesto del título* (1,8 g, 82%) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. δ_H (CD₃OD) 7,46 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,25 (1H, d, J 7,8 Hz), 6,95 (3H, m), 3,99 (2H, s), 3,65 (2H, m), 3,52 (1H, m), 2,91 (2H, d, J 6,3 Hz). No se observaron protones intercambiables. LCMS (ES+) 231,0 (M+H)⁺.

Intermedio 9

3-[(3S)-Morfolin-3-ilmetil]-1H-indol

A una solución agitada del *Intermedio 8* (1,8 g, 7,8 mmol) en THF (100 ml) se le añadió lentamente, a 0 °C, LiAlH₄ (1,0 g, 27,0 mmol). Después de agitar durante 16 h a t.a. la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución acuosa sat. de NaHCO₃ (20 ml). La mezcla resultante se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El sólido resultante se disolvió en tolueno y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc) produjo el *compuesto del título* (1,5 g, 89%) en forma de un sólido de color crema. δ_H (CDCl₃) 8,11 (1H, s a), 7,55 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,11 (3H, m), 3,83 (1H, dd, J 10,9 y 2,8 Hz), 3,71 (1H, dt, J 11,3 y 2,2 Hz), 3,47 (1H, m), 3,24 (1H, t, J 9,8 Hz), 3,06 (1H, m), 2,78 (3H, m), 2,56 (1H, m), 1,92 (1H, a, s). LCMS (ES+) 217,0 (M+H)⁺.

Intermedio 10

(3,3-Dimetil-5-oxociclohexilideno)malonitrilo

A una solución agitada de dimedona (98,0 g, 700,0 mmol) y malonitrilo (46,2 g, 700,0 mmol) en EtOH (400 ml) a t.a. se le añadió gota a gota piperidina (8,5 g, 9,9 ml, 100,0 mmol) durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 días antes de la refrigeración. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en EtOAc (500 ml) y se secó (MgSO₄). La filtración y la concentración al vacío dio un aceite de color negro que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 1:6 de MeOH/DCM) para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo (108,0 g, 82%). δ_H (DMSO-d₆) 8,31 (2H, s a), 2,51 (2H, t, J 1,8 Hz), 2,30 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES-) 187,3 (M-H)⁻.

Intermedio 11

2-Amino-5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carbonitrilo

A una solución agitada del *Intermedio 10* (50,8 g, 270,0 mmol) y azufre (10,3 g, 320,0 mmol), en EtOH (600 ml), se le añadió lentamente morfina (46,0 g, 46,0 ml, 530,0 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 h y después se enfrió. Los sólidos formados se aislaron por filtración y se lavaron con Et₂O frío para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color de ante (41,2 g, 53%). δ_H (DMSO-d₆) 8,31 (2H, s a), 2,51 (2H, t, J 1,8 Hz), 2,30 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES-) 219,2 (M-H)⁻.

Intermedio 12

2-Bromo-5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carbonitrilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 11* de acuerdo con el *Procedimiento A* y se aisló en forma de un sólido de color castaño pálido (40%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 1:3 de DCM/hexanos). δ_H (DMSO-d₆) 2,84 (2H, s), 2,51 (2H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 285,9 (M+H)⁺.

Intermedio 13

3-[(Dimetilamino)metil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina

Una solución agitada de 6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (2,0 g, 8,2 mmol) y sal de Eschenmoser (5,0 g, 2,7 mmol) en THF (50 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El sólido residual se trituró en Et₂O, se recogió por filtración y se secó para dar el *compuesto del título* (1,1 g, 45%) en forma de un polvo de color pardo. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,67 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,43-7,41 (2H, m), 3,72 (2H, s), 2,14 (6H, s). LCMS (ES+) 302,2 (M+H)⁺.

Intermedio 14

N,N-Dimetil-N'-(5-yodopiridin-2-il)etano-1,2-diamina

Una solución agitada de 2-cloro-5-yodopiridina (0,50 g, 2,18 mmol) y N,N-dimetiletilendiamina (0,81 g, 1,00 ml, 9,20 mmol) en 2-etoxietanol (5 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente en irradiación con microondas a 125 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 3:1 de EtOAc/MeOH) para dar el *compuesto del título* (0,22 g, 36%) en forma de un aceite viscoso que solidificó después de un periodo de reposo. δ_{H} (CDCl₃) 8,19 (1H, s a), 7,53 (1H, m), 6,23 (1H, m), 3,29 (2H, m), 2,52 (2H, m), 2,24 (6H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 292,0 (M+H)⁺.

Intermedio 15

[2(S)-1-(5-Yodopiridin-2-il)pirrolidin-2-il]metanol

Una solución agitada de 2-cloro-5-yodopiridina (0,50 g, 2,18 mmol) y 2(S)-2-hidroximetilpirrolidina (1,00 g, 10,00 mmol) en 2-etoxietanol (5 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente en irradiación con microondas a 125 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 3:1 de EtOAc/MeOH) para dar el *compuesto del título* (0,42 g, 63%) en forma de un aceite viscoso que solidificó después de un periodo de reposo. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,19 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,9 y 2,3 Hz), 6,41 (1H, d, J 8,9 Hz), 4,77 (1H, t, J 5,8 Hz), 3,95 (1H, m), 3,55-3,21 (4H, m), 2,05-1,81 (4H, m). LCMS (ES+) 305,1 (M+H)⁺.

Intermedio 16

2-amino-5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo

A una solución agitada de azufre (1,0 g, 31,0 mmol), 6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (4,0 g, 28,0 mmol) y cianoacetato de etilo (3,7 g, 3,5 ml, 29,0 mmol) en EtOH (20 ml) a 45 °C se le añadió gota a gota morfina (2,9 g, 2,9 ml, 33,0 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 15 minutos y después a 65 °C durante 48 h antes de que se enfriara y se concentrara al vacío. Al residuo se le añadió agua y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo pálido (4,1 g, 54%). δ_{H} (DMSO-d₆) 7,86 (2H, s), 7,28 (1H, s), 4,21 (2H, c, J 7,0 Hz), 2,88 (2H, s), 1,27 (3H, t, J 7,1 Hz), 1,23 (6H, s). LCMS (ES+) 269,1 (M+H)⁺.

Intermedio 17 (PROCEDIMIENTO E)

2-bromo-5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo

A una suspensión agitada del *Intermedio 16* (0,20 g, 0,75 mmol) en MeCN (5 ml) a 0-5 °C se le añadió gota a gota CuBr₂ (0,20 g, 0,90 mmol) seguido de nitrito de *terc*-butilo (0,10 g, 0,10 ml, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos antes de que se repartiera entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con agua (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se lavó con Et₂O para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo pálido (0,15 g, 61%). δ_{H} (DMSO-d₆) 8,53 (1H, s), 4,32 (2H, c, J 7,0 Hz), 3,10 (2H, s), 1,33 (3H, t, J 7,1 Hz), 1,26 (6H, s). LCMS (ES+) 332,0 y 334,0 (M+H)⁺.

Intermedio 18 (PROCEDIMIENTO F)

5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo

A una solución agitada del *Intermedio 17* (1,4 g, 4,1 mmol) en IPA (25 ml) a t.a. se le añadió morfina (1,0 g, 1,0 ml, 11,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 48 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con agua (2 x 20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc) para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (1,0 g, 76%). δ_{H} (DMSO-d₆) 7,56 (1H, s), 4,23 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,74 (4H, m a), 3,17 (4H, m a), 2,90 (2H, s), 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,23 (6H, s). LCMS (ES+) 339,0 (M+H)⁺.

Intermedio 19 (PROCEDIMIENTO H)5,5-Dimetil-3-yodo-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona

A una solución agitada del *Ejemplo 49* (0,45 g, 1,67 mmol) en THF (20 ml) a t.a. se le añadió NIS (0,39 g, 1,76 mmol). Después de agitar durante 2 h, se añadió Na₂CO₃ (2,00 g, 18,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante un minuto más, antes de la adición de Na₂CO₃ acuoso sat. (10 ml). El sólido resultante se filtró y se lavó con agua y Et₂O para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (0,35 g, 53%). δ_H (DMSO-d₆) 7,63 (1H, s), 3,76 (4H, m), 3,07 (4H, m), 2,64 (2H, s), 1,25 (6H, s). LCMS (ES+) 393,0 (M+H)⁺.

Intermedio 202-amino-5,5-dimetil-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-c]azepin-3-carboxilato de etilo

A una solución agitada de 6,6-dimetilazepano-2,4-diona (0,50 g, 3,20 mmol), azufre (0,12 g, 3,75 mmol) y cianoacetato de etilo (0,39 g, 0,37 ml, 3,48 mmol) en EtOH (2,5 ml) a 45 °C se le añadió morfolina (0,30 g, 0,30 ml, 3,48 mmol) durante un periodo de 20 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h antes de agitarse durante 12 h a 40 °C. La solución se enfrió a t.a. y el sólido resultante se filtró, se lavó (3:1 de agua/EtOH) y se secó para dar el *compuesto del título* en forma de un polvo blanquecino (0,45 g, 50%). δ_H (DMSO-d₆) 7,73 (2H, t, J 5,1 Hz), 7,69 (1H, s), 4,22 (2H, c, J 7,1 Hz), 2,82 (2H, s), 2,79 (2H, d, J 5,2 Hz), 1,28 (3H, t, J 7,1 Hz), 0,95 (6H, s). LCMS (ES+) 283,0 (M+H)⁺.

Intermedio 212-bromo-5,5-dimetil-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-c]azepin-3-carboxilato de etilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 20* de acuerdo con el *Procedimiento E* y se aisló en forma de un sólido de color pardo (74%). δ_H (CDCl₃) 6,20 (1H, s), 4,41 (2H, c, J 7,0 Hz), 2,99 (2H, d, J 5,5 Hz), 2,90 (2H, s), 1,44 (3H, t, J 7,1 Hz), 1,08 (6H, s). LCMS (ES+) 346,0 y 348,0 (M+H)⁺.

Intermedio 225,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-c]azepin-3-carboxilato de etilo

A una solución agitada del *Intermedio 21* (0,31 g, 0,90 mmol) en DMSO (4 ml) a t.a. se le añadió morfolina (0,10 g, 0,10 ml, 1,10 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (20 ml) y los productos orgánicos se separaron, se lavaron con agua (3 x 15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el *compuesto del título* en forma de un polvo de color blanco (0,28 g, 90%). δ_H (DMSO-d₆) 7,94 (1H, t, J 5,0 Hz), 4,24 (2H, c, J 7,1 Hz), 3,73 (4H, m), 3,08 (4H, m), 2,80 (2H, d, J 4,2 Hz), 2,64 (2H, s), 1,28 (3H, t, J 7,1 Hz), 0,94 (6H, s). LCMS (ES+) 353,0 (M+H)⁺.

Intermedio 23 (PROCEDIMIENTO N)2-Etinil-1-metil-1H-imidazol

A una solución agitada de 1-metil-2-imidazolcarboxaldehído (0,25 g, 2,27 mmol) y K₂CO₃ (0,63 g, 4,54 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió gota a gota 1-diazo-2-oxipropilfosfato de dimetilo (0,44 g, 2,27 mmol) en MeOH (5 ml) a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y se concentró al vacío para dar un aceite de color verde. El residuo se disolvió en Et₂O (15 ml) y se añadió NaHCO₃ acuoso sat. (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc) dio el *compuesto del título* (0,14 g, 58%) en forma de un aceite de color pardo pálido. δ_H (CDCl₃) 7,06 (1H, s), 6,92 (1H, s), 3,76 (3H, s), 3,34 (1H, s). MS (ES+) 107,1 (M+H)⁺.

Intermedio 244-etinilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido 4-formilpiperidin-1-carboxílico de acuerdo con el *Procedimiento N* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (48%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc). δ_H (CDCl₃) 3,82-3,63 (2H, m), 3,21 (2H, ddd, J 13,4, 8,3 y 3,3 Hz), 2,67-2,52 (1H, m), 2,12 (1H, d, J 2,3 Hz), 1,90-1,73 (2H, m), 1,69-1,54 (2H, m), 1,48 (9H, s). MS (ES+) 154,0 (M-Bu+H)⁺.

Intermedio 25 (PROCEDIMIENTO P)Trifluoroacetato de 4-etinilpiperidina

A una solución agitada del *Intermedio 24* (0,12 g, 0,57 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h y se concentró al vacío para dar el *compuesto del título* (0,19 g, cuantitativo) en forma de un aceite de color pardo que se usó sin purificación adicional. δ_{H} (CDCl₃) 8,85 (2H, s a), 3,54-3,30 (2H, m), 3,29-3,13 (2H, m), 2,97-2,80 (1H, m), 2,25 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 2,18-2,06 (2H, m), 2,03-1,87 (2H, m). MS (ES⁺) 110,0 (M+H)⁺.

Intermedio 26 (PROCEDIMIENTO O)(2S)-1-(*terc*-Butoxicarbonil)pirrolidin-2-carbaldehído

A una solución agitada de *terc*-butiloxicarbonil-L-prolinol (3,50 g, 17,41 mmol) en DCM (25 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (9,7 ml, 60,93 mmol) seguido de un complejo de trióxido de azufre-piridina (8,30 g, 6,96 mmol) en DMSO (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadieron hexanos (20 ml), Et₂O (10 ml) y NaHCO₃ acuoso sat. (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con una mezcla de hexanos (20 ml) y Et₂O (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaH₂PO₄ acuoso 1 M (30 ml), después salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 20%/hexanos) dio el *compuesto del título* (2,70 g, 77%) en forma de un aceite incoloro. δ_{H} (DMSO-*d*₆) mezcla de rotámeros: 9,49-9,36 (1H, m), 4,14-4,02 (1H, m), 3,45-3,26 (2H, m), 2,14-2,00 (1H, m), 1,96-1,69 (3H, m), 1,42 y 1,34 (9H, s, rotamérico).

Intermedio 27(2S)-1-(*terc*-Butoxicarbonil)-2-etinilpirrolidina

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 26* de acuerdo con el *Procedimiento N* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (80%) que se usó sin purificación adicional. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 4,37 (1H, s a), 3,34-3,26 (1H, m), 3,27-3,09 (2H, m), 2,16-1,98 (1H, m), 1,88 (3H, s), 1,40 (9H, s). MS (ES⁺) 140,1 (M-*t*Bu+H)⁺.

Intermedio 28 (PROCEDIMIENTO Z)2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución agitada de 2-piperidinametanol (3,0 g, 25,60 mmol) en DCM (100 ml) se le añadieron en porciones trietilamina (14,5 ml, 91,08 mmol) y después dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,2 g, 31,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se añadió (70 ml) agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el *compuesto del título* (6,0 g, cuantitativo) en forma de un aceite de color pardo pálido que se usó sin purificación adicional. δ_{H} (CDCl₃) 4,42-4,22 (1H, m), 4,05-3,91 (1H, m), 3,89-3,77 (1H, m), 3,71-3,53 (1H, m), 2,97-2,81 (1H, m), 2,32-2,08 (1H, m), 1,90 (1H, s), 1,77-1,57 (3H, m), 1,54 (1H, s), 1,52-1,38 (10H, m).

Intermedio 292-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 28* de acuerdo con el *Procedimiento O* y se aisló en forma de un aceite de color amarillo pálido (75%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 20%/hexanos). δ_{H} (DMSO-*d*₆) 9,52 (1H, s), 4,50 (1H, s), 3,91-3,61 (1H, m), 3,03-2,60 (1H, m), 2,24-2,04 (1H, m), 1,74-1,48 (3H, m), 1,49-1,24 (10H, m), 1,24-1,02 (1H, m).

Intermedio 302-etinilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 29* de acuerdo con el *Procedimiento N* (90%) y se usó sin purificación adicional. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 4,95 (1H, s), 3,80 (1H, dd, J 13,1 y 3,0 Hz), 3,28 (1H, d, J 2,3 Hz), 2,88 (1H, s), 1,77-1,50 (5H, m), 1,40 (9H, s), 1,37-1,17 (1H, m).

Intermedio 313-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir de 3-piperidinametanol de acuerdo con el *Procedimiento Z* y se aisló en forma de un aceite de color amarillo (cuantitativo) que se usó sin purificación adicional. δ_{H} (CDCl_3) 3,94-3,63 (1H, m), 3,62-3,40 (2H, m), 3,25-2,73 (2H, m), 2,09 (1H, s), 1,89-1,58 (3H, m), 1,54 (1H, s), 1,47 (10H, s), 1,37-1,18 (1H, m).

5 **Intermedio 32**

3-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 31* de acuerdo con el *Procedimiento O* y se aisló en forma de un aceite incoloro (63%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 20%/hexanos). δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$) 9,60 (1H, s), 3,83-3,58 (1H, m), 3,54-3,22 (1H, m), 3,16-2,98 (1H, m), 2,54-2,36 (1H, m), 1,99-1,78 (1H, m), 1,73-1,47 (2H, m), 1,39 (11H, s).

15 **Intermedio 33**

3-etinilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 32* de acuerdo con el *Procedimiento N* (96%) y se usó sin purificación adicional. δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$) 3,75-3,30 (2H, m), 3,18-2,93 (2H, m), 2,89 (1H, d, J 2,3 Hz), 2,42-2,29 (1H, m), 1,87-1,71 (1H, m), 1,63-1,51 (1H, m), 1,51-1,39 (1H, m), 1,34 (9H, s), 1,31-1,21 (1H, m).

25 **Intermedio 34**

Trifluoroacetato de 2-etinilpiperidina

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 30* de acuerdo con el *Procedimiento P* (cuantitativo) y se usó sin purificación adicional.

30 **Intermedio 35 (PROCEDIMIENTO V)**

Clorhidrato de 3-etinilpiperidina

35 Al *Intermedio 33* (1,50 g, 7,18 mmol) se le añadió HCl (4 *N* en dioxano, 50 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h y se concentró al vacío. La trituración con Et_2O dio el *compuesto del título* (0,91 g, 86%). δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$) 9,02 (2H, s a), 3,38-3,24 (1H, m), 3,21-3,08 (2H, m), 2,94-2,76 (3H, m), 2,00-1,87 (1H, m), 1,83-1,73 (1H, m), 1,73-1,60 (1H, m), 1,60-1,48 (1H, m).

40 **Intermedio 36 (PROCEDIMIENTO Y)**

5-[(Trietilsilil)etinil]-1*H*-indol

45 A una solución agitada de 5-yodoindol (0,50 g, 2,0 mmol) y (trietilsilil)-acetileno (0,58 g, 4,0 mmol) en diisopropilamina (15 ml) se le añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,07 g, 0,10 mmol) y CuI (0,04 g, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Después, el disolvente se retiró al vacío. Se añadieron EtOAc (15 ml) y agua (15 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 10%/hexanos) dio el *compuesto del título* (0,52 g, cuantitativo). δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$) 11,30 (1H, s a), 7,69 (1H, s), 7,45-7,41 (1H, m), 7,37 (1H, d, J 8,4 Hz), 7,15 (1H, dd, J 8,4 y 1,5 Hz), 6,48-6,40 (1H, m), 1,02 (9H, t, J 7,8 Hz), 0,65 (6H, c, J 7,9 Hz). MS (ES^-) 254,0 (M-H).

50 **Intermedio 37**

5-Etinil-1*H*-indol

55 A una solución agitada del *Intermedio 36* (0,52 g, 0,02 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,28 g, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 2 h y se concentró al vacío. Se añadieron EtOAc (15 ml) y agua (15 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 15%/hexanos) dio el *compuesto del título* (0,11 g, 39%) en forma de un aceite de color amarillo pálido que solidificó después de un periodo de reposo. δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$) 11,29 (1H, s a), 7,70 (1H, s), 7,46-7,39 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J 8,4 y 1,1 Hz), 6,45 (1H, s), 3,89 (1H, s). MS (ES^-) 140,0 (M-H).

Intermedio 381,2-Dimetil-4-yodo-1H-imidazol

- 5 A una solución agitada de 2-metil-4(5)-yodo-1H-imidazol (5,0 g, 24,0 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,15 g, 28,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, después se añadió gota a gota yoduro de metilo (1,65 ml, 26,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 1%/hexanos) dio el *compuesto del título* (1,01 g, 19%) en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo. δ_{H} (DMSO-d₆) 7,19 (1H, s), 3,52 (3H, s), 2,24 (3H, s). MS (ES⁺) 223,0 (M+H)⁺.

Intermedio 39 (PROCEDIMIENTO R)15 1,2-Dimetil-4-[(trietilsilil)etnil]-1H-imidazol

- A una solución agitada del *Intermedio 38* (1,01 g, 4,50 mmol) en diisopropilamina (5 ml) y THF (5 ml) se le añadieron (trietilsilil)acetileno (1,28 g, 9,0 mmol), CuI (0,086 g, 0,50 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,159 g, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h, después se enfrió a t.a. Las sales formadas se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-20%/hexanos) para dar el *compuesto del título* (0,94 g, 90%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (DMSO-d₆) 7,37 (1H, s), 3,51 (3H, s), 2,23 (3H, s), 0,98 (9H, t, J7,9 Hz), 0,60 (6H, c, J7,9 Hz). MS (ES⁺) 235,0 (M+H)⁺.

Intermedio 4025 1,2-Dimetil-4-etnil-1H-imidazol

- A una solución agitada del *Intermedio 39* (0,84 g, 3,50 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió NaOH acuoso 2 M (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 6 h y después se enfrió a t.a. El pH se ajustó a 7 mediante la adición lenta de HCl acuoso 2 M. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/hexanos) para dar el *compuesto del título* (0,29 g, 69%) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (DMSO-d₆) 7,34 (1H, s), 3,87 (1H, s), 3,52 (3H, s), 2,24 (3H, s). MS (ES⁺) 121,0 (M+H)⁺.

Intermedio 4135 1-Metil-4-[(trietilsilil)etnil]-1H-indol

- El *compuesto del título* se preparó a partir de 4-bromo-1-metil-1H-indol de acuerdo con el *Procedimiento R* y se aisló en forma de un sólido de color pardo (92%) después de un tratamiento acuoso (EtOAc/agua) y purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-15%/hexanos). δ_{H} (DMSO-d₆) 7,30 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,22 (1H, d, J3,0 Hz), 7,03-6,87 (2H, m), 6,22 (1H, dd, J3,0 y 0,6 Hz), 3,60 (3H, s), 0,84 (9H, t, J7,9 Hz), 0,49 (6H, c, J7,9 Hz).

Intermedio 4245 4-Etnil-1-metil-1H-indol

- A una solución agitada del *Intermedio 41* (2,0 g, 7,40 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió K₂CO₃ (1,03 g, 7,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 2 h. Se añadió NaOH acuoso 2 M (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 2 h más y después se enfrió a t.a. El pH se ajustó a 7 mediante la adición lenta de HCl acuoso 2 M. El disolvente orgánico se retiró al vacío. Se añadieron EtOAc (15 ml) y agua (10 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos) dio el *compuesto del título* (0,35 g, 31%) en forma de un aceite de color amarillo. δ_{H} (DMSO-d₆) 7,27 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,18 (1H, d, J 3,0 Hz), 7,02-6,78 (2H, m), 6,22 (1H, d, J 3,0 Hz), 4,04 (1H, s), 3,57 (3H, s). MS (ES⁺) 156,0 (M+H)⁺.

Intermedio 4360 N-(Prop-2-in-1-il)metanosulfonamida

- A una solución agitada de propargilamina (1,25 ml, 18,20 mmol) en piridina (20 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,5 ml, 20,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y después se evaporó al vacío. Se añadieron EtOAc (50 ml) y NaHCO₃ acuoso sat. (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 50%/hexanos) dio el *compuesto del título* (2,40 g, cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (DMSO-d₆)

7,59 (1H, s), 3,87 (2H, d, J 2,5 Hz), 3,41-3,36 (4H, m). MS (ES+) 134,1 (M+H)⁺.

Intermedio 44

***N,N*-Dimetil-*N'*-(prop-2-in-1-il)sulfamida**

A una solución agitada de propargilamina (1,25 ml, 18,0 mmol) y trietilamina (5,00 ml, 36,0 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoilo (2,14 ml, 20,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 16 h. Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 30 ml), después salmuera (30 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 50%/hexanos) dio el *compuesto del título* (2,10 g, 72%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO-*d*₆) 4,61 (1H, s), 3,87 (2H, dd, J 6,1 y 2,5 Hz), 2,87 (6H, s), 2,35 (1H, t, J 2,5 Hz). MS (ES+) 163,1 (M+H)⁺.

Intermedio 45

1-Benzoil-4-yodo-1*H*-pirazol

A una solución agitada de 4-yodopirazol (10,30 g, 53,1 mmol) en tolueno (50 ml) a t.a. se le añadió trietilamina (8,10 ml, 58,1 mmol) seguido de cloruro de benzoilo (8,20 g, 58,3 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 4 h. El sólido se filtró y se lavó con tolueno (50 ml). El filtrado orgánico se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), después salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La recristalización en hexanos dio el *compuesto del título* (13,80 g, 87%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO-*d*₆) 8,77 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,02-7,95 (2H, m), 7,74-7,67 (1H, m), 7,61-7,53 (2H, m).

Intermedio 46

1-Benzoil-4-[(trietilsilil)etnil]-1*H*-pirazol

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 45* de acuerdo con el *Procedimiento Y* y se aisló en forma de un aceite de color pardo (cuantitativo) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 50%/hexanos). MS (ES+) 311,0 (M+H)⁺.

Intermedio 47

4-Etnil-1*H*-pirazol

A una solución agitada del *Intermedio 46* (7,50 g, 24,0 mmol) en MeOH (80 ml) se le añadió NaOH acuoso 2 M (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 48 h. El pH se ajustó a 5-6 mediante la adición lenta de HCl concentrado y la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O al 50-100%/hexanos) dio el *compuesto del título* (2,10 g, 95%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO-*d*₆) 13,09 (1H, s a), 8,04 (1H, s a), 7,66 (1H, s a), 3,95 (1H, s).

Intermedio 48

4-Etnil-1-metil-1*H*-pirazol

A una solución agitada del *Intermedio 47* (0,50 g, 5,40 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,26 g, 6,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h y después se añadió yoduro de metilo (0,35 ml, 5,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una hora más y después se dejó calentar a t.a. Se añadieron Et₂O (50 ml) y agua (25 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (4 x 20 ml), después salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O al 20%/hexanos) dio el *compuesto del título* (0,52 g, 91%) en forma de un aceite transparente. δ_H (CDCl₃) 7,61 (1H, s), 7,54 (1H, s), 3,91 (3H, s), 3,01 (1H, s). MS (ES+) 107,1 (M+H)⁺.

Intermedio 49

Clorhidrato de 4-etnilpiperidina

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 24* de acuerdo con el *Procedimiento V* y se aisló en forma de un sólido de color pardo pálido (97%). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,80 (2H, s a), 3,20-3,10 (2H, m), 3,09 (1H, d, J 2,5 Hz), 3,02-2,85 (2H, m), 2,79-2,65 (1H, m), 2,07-1,87 (2H, m), 1,78-1,59 (2H, m).

Intermedio 50 (PROCEDIMIENTO W)1-Acetil-3-etinilpiperidina

- 5 A una solución agitada del *Intermedio 35* (0,20 g, 1,36 mmol), trietilamina (0,42 ml, 2,99 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (catalítica) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota anhídrido acético (0,15 ml, 1,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h y después se vertió sobre NH_4Cl acuoso sat. (10 ml). Se añadió DCM (10 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con HCl acuoso 1 M (2 x 10 ml), después NaHCO_3 acuoso sat. (2 x 10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el *compuesto del título* (0,18 g, 88%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. δ_{H} (CDCl_3), mezcla de rotámeros: 4,40-1,19 (9H, m), 2,06 y 2,02 (3H, s, rotamérico), 2,05 y 2,00 (1H, d, J 2,3 Hz, rotamérico).

Intermedio 511-Acetil-4-etinilpiperidina

- 15 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 49* de acuerdo con el *Procedimiento W* y se aisló en forma de un aceite de color pardo (71%) que se usó sin purificación adicional. δ_{H} (CDCl_3) 3,88-3,71 (1H, m), 3,66-3,50 (1H, m), 3,45-3,30 (1H, m), 3,31-3,14 (1H, m), 2,72-2,52 (1H, m), 2,16 (1H, s), 2,06 (1H, d, J 2,5 Hz), 2,02 (3H, s), 1,83-1,68 (2H, m), 1,64-1,55 (1H, m).

Intermedio 52 (PROCEDIMIENTO X)3-Etinil-1-(metilsulfonil)piperidina

- 25 A una solución agitada del *Intermedio 35* (0,20 g, 1,36 mmol) y trietilamina (0,42 ml, 2,99 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,13 ml, 1,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 4 h y después se vertió en EtOAc (50 ml). Se añadió agua (25 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml), después salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 30%/hexanos) dio el *compuesto del título* (0,21 g, 86%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ES+) 188,1 (M+H)⁺.

Intermedio 534-Etinil-1-(metilsulfonil)piperidina

- 35 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 49* de acuerdo con el *Procedimiento X* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (58%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 30%/hexanos).

Intermedio 541-Propioloilpírrolidina

- 45 A una solución agitada de pírrolidina (4,2 ml, 50,0 mmol) en agua (25 ml) y MeOH (35 ml) a -50 °C se le añadió gota a gota propiolato de metilo (4,5 ml, 50,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5 h y después se diluyó con DCM (200 ml). Se añadió HCl acuoso 2 M (200 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso sat. (200 ml), agua (200 ml), después salmuera (200 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el *compuesto del título* (6,0 g, 98%) en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional. δ_{H} (CDCl_3) 3,68 (2H, t, J 6,8 Hz), 3,50 (2H, t, J 6,3 Hz), 3,04 (1H, s), 2,01-1,90 (4H, m).

Intermedio 553-[(2E)-3-(Dimetilamino)prop-2-enoil]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona

- 55 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 289* de acuerdo con el *Procedimiento AX* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (70%). δ_{H} (CDCl_3) 7,79-7,55 (1H, m a), 5,81-5,61 (1H, m a), 5,20 (1H, s), 3,87-3,76 (4H, m), 3,26-3,19 (4H, m), 3,17-3,08 (2H, s a), 3,05-2,84 (6H, s a), 1,33 (6H, s). LCMS (ES+) 364,1 (M+H)⁺.

Intermedio 563-{2-[3-(Cloroacetil)fenil]piridin-4-il}-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona

- 65 Se añadió dicloroyodato de benciltrimetilamonio (128 mg, 0,37 mmol) a una solución del *Ejemplo 334* (85 mg, 0,18 mmol) en DCE (4,5 ml) y MeOH (2,0 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. El disolvente se

retiró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (30 ml) y una solución acuosa al 3% de metabisulfito sódico (30 ml). La fase acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (30 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró con Et₂O para dar el *compuesto del título* (71 mg, 78%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (DMSO-d₆) 8,81-8,75 (1H, m), 8,69 (1H, s), 8,48-8,42 (1H, m), 8,23-8,18 (1H, m), 8,09-8,02 (1H, m), 7,71 (1H, t, *J* 7,9 Hz), 7,58 (1H, s), 7,55-7,48 (1H, m), 3,67-3,56 (4H, m), 3,31 (2H, s), 2,96-2,86 (4H, m), 2,73 (2H, s), 1,20 (6H, s).

Intermedio 57 (PROCEDIMIENTO BN)

3-(1-Butoxivinil)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona

Una mezcla del *Ejemplo 17* (500 mg, 1,28 mmol), butil vinil éter (641 mg, 6,40 mmol), carbonato potásico (212 mg, 1,54 mmol), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (101 mg, 0,11 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (103 mg, 0,25 mmol) en DMF (3,0 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C, en irradiación con microondas, durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano) para dar el *compuesto del título* (365 mg, 63%) en forma de un sólido de color beige. δ_H (CDCl₃) 4,41 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 4,20 (1H, d, *J* 2,0 Hz), 3,82-3,72 (6H, m), 3,33-3,27 (4H, m), 2,54 (2H, s), 2,38 (2H, s), 1,77-1,67 (2H, m), 1,52-1,39 (2H, m), 1,09 (6H, s), 0,96 (3H, t, *J* 7,3 Hz). LCMS (ES+) 364,2 (M+H)⁺.

Intermedio 58

3-(1-Butoxivinil)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-*c*]piridin-7(4*H*)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 19* de acuerdo con el *Procedimiento BN* y se aisló en forma de un sólido de color naranja pálido (41%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano) y trituración con Et₂O. δ_H (DMSO-d₆) 7,37 (1H, s), 4,46 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 4,20 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 3,78-3,65 (6H, m), 3,14-3,06 (4H, m), 2,59 (2H, s), 1,69-1,58 (2H, m), 1,46-1,33 (2H, m), 1,20 (6H, s), 0,91 (3H, t, *J* 7,2 Hz). LCMS (ES+) 365,2 (M+H)⁺.

Intermedio 59 (PROCEDIMIENTO BO)

Ácido 3-((3*S*)-3-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]pirrolidin-1-il)carbonil)fenilborónico

Una mezcla de (3*S*)-(-)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina (106 mg, 0,57 mmol), anhídrido (3-clorocarbonilfenil)borónico (100 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (119 μ l, 0,86 mmol) en DCM (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano) para dar el *compuesto del título* (58 mg, 30%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ES+) 335 (M+H)⁺.

Intermedio 60

Ácido 3-((3*R*)-3-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]pirrolidin-1-il)carbonil)fenilborónico

El *compuesto del título* se preparó a partir de (3*R*)-(+)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento BO* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (30%). LCMS (ES+) 335 (M+H)⁺.

Intermedio 61

8-*terc*-Butil 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 3-bencilo

Una mezcla de 8-*terc*-butoxicarbonil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (238 mg, 1,12 mmol), cloroformiato de bencilo (160 μ l, 1,12 mmol) y trietilamina (280 μ l, 2,0 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (25 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío para dar el *compuesto del título* (336 mg, 87%) en forma de un aceite transparente. δ_H (DMSO-d₆) 7,45-7,28 (5H, m), 5,17-5,03 (2H, m), 4,18-4,06 (2H, m), 3,79-3,69 (2H, m), 3,10-2,90 (2H, m), 1,85-1,72 (2H, m), 1,60-1,49 (2H, m), 1,41 (9H, s).

Intermedio 62

3,8-Diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo

Una solución del *Intermedio 61* (336 mg, 0,97 mmol) en ácido trifluoroacético (2,0 ml) y DCM (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17,5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (30 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (2 N, 20 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío para dar el *compuesto del título* (328 mg; que contenía algo de impureza) en forma de una goma

transparente. δ_{H} (DMSO- d_6) 7,47-7,26 (5H, m), 5,11 (2H, s), 4,11-3,94 (2H, m), 3,92-3,79 (2H, m), 3,47-3,08 (2H, m), 2,00-1,80 (2H, m), 1,77-1,66 (2H, m). LCMS (ES+) 247,1 (M+H)⁺.

Intermedio 63

2-[(3-endo)-8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona, sal clorhidrato

A una suspensión de 2-[(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (52,4 g, 194 mmol) en tolueno (500 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de α -cloroetilo (30,6 g, 214 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en MeOH (500 ml) y se calentó a reflujo suavemente a 70 °C durante 1,5 h hasta que el desprendimiento de gas cesó y después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con MeOH y después se secó al vacío. El filtrado se evaporó al vacío y se suspendió con MeOH caliente, se filtró de nuevo y el sólido se lavó con más cantidad de MeOH. Este procedimiento se repitió una vez más y los sólidos combinados se secaron al vacío para dar el *compuesto del título* (45,5 g, 80%) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (CD₃OD) 7,93-7,78 (4H, m), 4,76-4,60 (1H, m), 4,24-4,12 (2H, m), 2,83-2,70 (2H, m), 2,30-2,11 (4H, m), 2,06-1,86 (2H, m). LCMS (ES+) 257,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1

2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 1* de acuerdo con el *Procedimiento F* y se aisló en forma de un sólido de color beige (94%). δ_{H} (CDCl₃) 4,25 (2H, c, J 7,1 Hz), 3,78 (4H, m), 3,22 (4H, m), 2,92 (2H, t, J 6,1 Hz), 2,47 (2H, t, J 6,1 Hz), 2,06 (2H, m), 1,31 (3H, t, J 7,1 Hz). $\delta^{13}\text{C}$ (CDCl₃) 191,3, 171,8, 163,9, 155,2, 124,4, 113,9, 66,5 (2 x CH₂), 61,0, 53,7 (2 x CH₂), 37,8, 27,4, 24,3, 14,8. LCMS (ES+) 310,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

2-(Morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

A una suspensión agitada del *Ejemplo 1* (0,92 g, 2,98 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml) se le añadió LiOH (0,25 g, 6,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 24 h. Después, los productos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en agua (10 ml). A éste se le añadió HCl acuoso 2 M (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), los productos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-40% en hexanos) dio el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (0,70 g, 99%). δ_{H} (CDCl₃) 5,85 (1H, m), 3,77-3,74 (4H, m), 3,22-3,19 (4H, m), 2,65 (2H, t, J 6,1 Hz), 2,47 (2H, t, J 6,1 Hz), 2,08-2,00 (2H, m). $\delta^{13}\text{C}$ (CDCl₃) 190,4, 167,2, 156,5, 121,6, 104,7, 66,3 (2 x CH₂), 49,9 (2 x CH₂), 37,5, 26,7, 24,5. LCMS (ES+) 238,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

3-Bromo-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

A una solución agitada del *Ejemplo 2* (0,83 g, 3,50 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se le añadió, gota a gota, Br₂ (0,56 g, 3,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Después, la mezcla de reacción se vertió en salmuera (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 1:5 de EtOAc/hexanos) dio el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo pálido (0,79 g, 72%). δ_{H} (DMSO- d_6) 3,77-3,74 (4H, m), 3,22-3,18 (4H, m), 2,70-2,67 (2H, m), 2,52-2,47 (2H, m), 2,10-2,04 (2H, m). $\delta^{13}\text{C}$ (DMSO- d_6) 189,7, 160,2, 152,7, 124,6, 97,4, 65,9 (2 x CH₂), 51,9 (2 x CH₂), 37,3, 25,9, 23,4. LCMS (ES+) 315,0 y 317,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

2-(Morfolin-4-il)-3-fenil-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

A una solución agitada del *Ejemplo 3* (0,16 g, 0,50 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,06 g, 0,05 mmol) en DME (5 ml) se le añadió ácido fenilborónico (0,07 g, 0,60 mmol) y una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (0,50 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 18 h antes de verterse en salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 1:9 de Et₂O/DCM) dio el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (0,03 g, 19%). δ_{H} (DMSO- d_6) 7,49-7,32 (5H, m), 3,57-3,54 (4H, m), 2,92-2,89 (4H, m), 2,56-2,44 (4H, m), 2,02-1,94 (2H, m). $\delta^{13}\text{C}$ (DMSO- d_6) 189,9, 162,8, 153,9, 135,2, 129,6 (2 x CH), 129,1 (2 x CH), 127,8, 124,0, 123,3, 65,7 (2 x CH₂), 51,6 (2 x CH₂), 37,8, 25,8, 24,3. LCMS (ES+) 314,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 53-Bencil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

5 A una suspensión agitada de polvo de cinc activado (0,07 g, 0,92 mmol) en THF (5 ml) se le añadió bromuro de bencilo (0,16 g, 0,92 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos hasta que el cinc desapareció. Después de enfriar a t.a., se añadió una solución del Intermedio 2 (0,22 g, 0,61 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,04 g, 0,06 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre salmuera (100 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-40% en hexanos) dio el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (0,05 g, 25%). δ_H (CDCl₃) 7,33-7,28 (3H, m), 7,25-7,09 (2H, m), 3,93 (2H, s), 3,78-3,72 (4H, m), 3,00-2,97 (4H, m), 2,57-2,47 (4H, m), 2,12-2,04 (2H, m). LCMS (ES+) 328,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 62-(Morfolin-4-il)-3-(feniletinil)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

20 A una solución agitada del Intermedio 2 (0,25 g, 0,69 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,03 g, 0,04 mmol) y fenilacetileno (0,08 g, 0,76 mmol) en diisopropilamina (5 ml) se le añadió CuI (0,01 g, 0,07 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h tiempo después del cual se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera (200 ml). La fase acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10-40% en hexanos) dio el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (0,15 g, 66%). δ_H (DMSO-d₆) 7,56-7,42 (5H, m), 3,87-3,83 (4H, m), 3,72-3,69 (4H, m), 2,85 (2H, t, J 6,0 Hz), 2,57-2,50 (2H, m), 2,18-2,04 (2H, m). LCMS (ES+) 338,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 72-(Morfolin-4-il)-3-(2-feniletil)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

35 A una solución agitada del Ejemplo 6 (0,10 g, 0,31 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió Pd (10% en peso sobre carbono, 0,03 g) y formiato amónico (0,39 g, 6,20 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h, se enfrió, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera (200 ml) y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 100 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 1:6 de EtOAc/hexanos) dio el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (0,07 g, 60%). δ_H (DMSO-d₆) 7,36-7,31 (2H, m), 7,26-7,21 (3H, m), 3,78-3,75 (4H, m), 2,92-2,89 (4H, m), 2,87-2,81 (4H, m), 2,73-2,70 (2H, m), 2,55-2,48 (2H, m), 2,09-2,03 (2H, m). LCMS (ES+) 342,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 82-(Morfolin-4-il)-7-oxo-N-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

45 A una solución agitada del Intermedio 4 (0,07 g, 0,20 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió morfolina (0,10 g, 0,10 ml, 1,15 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua (20 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (0,07 g, 93%). δ_H (DMSO-d₆) 10,34 (1H, s), 7,71-7,68 (2H, m), 7,37-7,31 (2H, m), 7,09 (1H, t, J 7,3 Hz), 3,70-3,67 (4H, m), 3,29-3,22 (4H, m), 2,76-2,73 (2H, m), 2,47-2,43 (2H, m), 2,05-2,02 (2H, m). δ¹³C (DMSO-d₆) 189,7, 164,5, 163,1, 153,8, 139,2, 129,2 (2 x CH), 124,1, 121,6, 119,8 (2 x CH), 118,6, 65,7 (2 x CH₂), 51,9 (2 x CH₂), 37,5, 25,3, 24,0, LCMS (ES+) 357,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 92-[(3S)-3-(1H-Indol-3-ilmetil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

55 A una solución agitada del Intermedio 5 (0,23 g, 0,58 mmol) en THF (2 ml) se le añadió LiOH (0,09 g, 2,00 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 días. Después, los productos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en agua caliente (2 ml). A la solución se le añadió HCl acuoso 2 M (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 48 h. El precipitado resultante se recogió por filtración y se trituró con DCM y MeCN para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,06 g, 31%). δ_H (DMSO-d₆) 10,94 (1H, s a), 7,59 (1H, d, J 7,7 Hz), 7,35 (1H, d, J 7,7 Hz), 7,16-7,03 (2H, m), 6,12 (1H, s), 4,00-3,96 (2H, m), 3,76-3,60 (2H, m), 3,57-3,25 (5H, m), 2,85 (1H, dd, J 14,2 y 3,9 Hz), 2,70-2,66 (2H, m), 2,49-2,35 (2H, m), 2,02-1,98 (2H, m). δ¹³C (DMSO-d₆) 188,3, 165,1, 156,3, 136,6, 127,7, 124,2, 121,4, 119,4, 118,9, 118,3,

111,9, 110,5, 104,0, 66,7, 65,9, 58,4, 44,8, 37,3, 26,1, 24,2, 21,9, LCMS (ES+) 367,0 (M+H)⁺.

Ejemplo DE REFERENCIA 10

5,5-Dimetil-2-[(3S)-3-(1H-indol-3-ilmetil)morfolin-4-il]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carbonitrilo

A una solución agitada del *Intermedio 12* (0,24 g, 0,84 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadieron DIPEA (0,22 g, 0,30 ml, 1,76 mmol) y el *Intermedio 9* (0,20 g, 0,93 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 190 °C durante 2 h en un tubo cerrado herméticamente en irradiación por microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se repartió entre salmuera (100 ml) y EtOAc (100 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y los disolventes se eliminaron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 1:1 de EtOAc/hexanos) dio el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (0,08 g, 23%). δ_H (DMSO-d₆) 8,16 (1H, s a), 7,75-7,72 (1H, m), 7,37-7,31 (1H, m), 7,24-7,15 (3H, m), 4,38-4,32 (1H, m), 4,18-4,09 (1H, m), 3,92-3,88 (1H, m), 3,79-3,68 (3H, m), 3,64 (1H, dd, J = 3,0 y 1,0 Hz), 3,60 (1H, dd, J 3,0 y 1,0 Hz), 3,15 (1H, dd, J = 14,0 y 9,0 Hz), 2,71-2,69 (2H, m), 2,40 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 420,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carbonitrilo

A una solución agitada del *Intermedio 12* (18,3 g, 64,4 mmol) en DMSO (150 ml) se le añadió lentamente morfolina (14,6 g, 14,6 ml, 168,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 minutos. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con agua (450 ml) con agitación rigurosa y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color verde pálido (14,4 g, 77%). δ_H (DMSO-d₆) 3,77 (4H, m), 3,64 (4H, m), 2,64 (2H, s), 2,35 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 291,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *Ejemplo 11* (10,0 g, 34,5 mmol) en AcOH glacial (100 ml) a 120 °C se le añadió H₂SO₄ concentrado (40 ml). Después de agitar durante 4 h, se eliminó una pequeña alícuota (5 ml) y se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaOH acuoso 2 M (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con 1:1 de EtOAc/Et₂O y el sólido se recogió por filtración para dar el *compuesto del título* (0,2 g) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO-d₆) 7,67 (1H, s a), 7,49 (1H, s a), 3,72 (4H, m), 3,21 (4H, m), 2,64 (2H, s), 2,31 (2H, s), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+) 308,9 (M+H)⁺; LCMS (ES-) 307,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 13

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

A una solución agitada del *Ejemplo 11* (10,0 g, 34,5 mmol) en AcOH glacial (100 ml) a 120 °C se le añadió H₂SO₄ concentrado (40 ml). Después de agitar durante 24 h, la mezcla de reacción se enfrió a t.a. antes del vertido en una mezcla bien agitada de EtOAc (950 ml) y agua (950 ml) a 0 °C. La emulsión resultante se filtró a través de Celite[®] y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 1:1 de EtOAc/hexanos) dio el *compuesto del título* (5,3 g, 58%) en forma de un polvo de color blanco. δ_H (DMSO-d₆) 6,15 (1H, s), 3,72 (4H, m), 3,25 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,26 (2H, s), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+) 266,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

5,5-Dimetil-3-fluoro-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

A una solución agitada del *Ejemplo 13* (0,20 g, 0,75 mmol) en THF (10 ml) a 20 °C se le añadió en porciones Selectfluor[®] (0,53 g, 1,50 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h antes de enfriarse y filtrarse. El filtrado se concentró al vacío y el sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 1:1 de EtOAc/hexanos) para dar el *compuesto del título* (0,11 g, 50%) en forma de un polvo de color blanco. δ_H (CDCl₃) 3,86 (4H, m), 3,32 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,13 (6H, s). LCMS (ES+) 285,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 15 (PROCEDIMIENTO B)

3-Cloro-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

A una solución agitada del *Ejemplo 13* (0,20 g, 0,75 mmol) en THF (10 ml) se le añadió en porciones NCS (0,11 g, 0,82 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con Na₂CO₃ acuoso sat. (3 x 25 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 1:1 de EtOAc/hexanos) dio el *compuesto del título* (0,18 g, 80%) en forma de un polvo de color blanco. δ_H (DMSO-d₆) 3,76 (4H, m), 3,24 (4H, m), 2,61 (2H, s), 2,40 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 300,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

3-Bromo-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 13* de acuerdo con el *Procedimiento B*, usando NBS en lugar de NCS, y se aisló en forma de un polvo de color blanco (74%). δ_H (DMSO-d₆) 3,83 (4H, m), 3,61 (4H, m), 2,63 (2H, s), 2,47 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 345,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

5,5-Dimetil-3-yodo-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 13* de acuerdo con el *Procedimiento B*, usando NIS en lugar de NCS, y se aisló en forma de un polvo de color blanco (90%). δ_H (DMSO-d₆) 3,76 (4H, m), 3,16 (4H, m), 2,60 (2H, s), 2,41 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 391,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(feniltio)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

A una solución agitada del *Ejemplo 13* (0,20 g, 0,75 mmol) en THF (10 ml) se le añadió, gota a gota, una solución de cloruro de bencenosulfenilo (0,13 g, 0,90 mmol) en THF (2 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió NaHCO₃ en polvo fino (10,00 g) y la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 1:1 de EtOAc/hexanos) dio el *compuesto del título* (0,21 g, 75%) en forma de un polvo de color blanco. δ_H (DMSO-d₆) 7,31 (2H, m), 7,17 (1H, m), 7,04 (2H, m), 3,62 (4H, m), 3,45 (4H, m), 2,51 (2H, s), 2,37 (2H, s), 0,95 (6H, s). LCMS (ES+) 374,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

3-[(Dimetilamino)metil]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Una solución agitada del *Ejemplo 13* (0,20 g, 0,75 mmol) y sal de Eschenmoser (0,50 g, 2,70 mmol) en THF (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a t.a., se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 20:1 de EtOAc/MeOH) dio el *compuesto del título* (0,08 g, 31%) en forma de un polvo de color blanco. δ_H (DMSO-d₆) 3,73 (4H, m), 3,32 (2H, s), 3,18 (4H, m), 2,67 (2H, s), 2,35 (2H, s), 2,13 (6H, s), 1,02 (6H, s). LCMS (ES+) 323,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 20 (PROCEDIMIENTO C)

5,5-Dimetil-3-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)etnil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

A una solución agitada del *Ejemplo 17* (1,63 g, 4,17 mmol) y 5-etnil-1-metil-1H-imidazol (0,66 g, 6,26 mmol) en diisopropilamina (150 ml) a 60 °C se le añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,20 g, 0,28 mmol) y CuI (0,05 g, 0,26 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se diluyó con EtOAc (250 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso sat. (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 10:1 de EtOAc/MeOH) dio el *compuesto del título* (1,43 g, 93%) en forma de un polvo amarillo pálido. δ_H (DMSO-d₆) 7,80 (1H, s a), 7,31 (1H, s a), 3,76 (4H, m), 3,66 (3H, s), 3,63 (4H, m), 2,65 (2H, s), 2,36 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 370,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

5,5-Dimetil-3-[(3-metoxifenil)etnil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y 1-etnil-3-metoxibenceno de acuerdo con el *Procedimiento C* y se aisló en forma de un polvo castaño (88%). δ_H (DMSO-d₆) 7,33 (1H, m), 7,07 (1H, m), 6,98 (2H, m), 3,79 (7H, s a), 3,64 (4H, m), 2,69 (2H, s), 2,36 (2H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 396,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 223-[[4-(Dimetilamino)fenil]etnil]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y 4-etnil-*N,N*-dimetilaniлина de acuerdo con el *Procedimiento C* y se aisló en forma de un polvo castaño (84%). δ_{H} (DMSO- d_6) 7,29 (2H, d, J 8,8 Hz), 6,71 (2H, d, J 8,8 Hz), 3,79 (4H, m), 3,60 (4H, m), 2,94 (6H, s), 2,66 (2H, s), 2,35 (2H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 409,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 235,5-Dimetil-3-[(3-fluorofenil)etnil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 10 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y 1-etnil-3-fluorobenceno de acuerdo con el *Procedimiento C* y se aisló en forma de un polvo castaño (84%). δ_{H} (DMSO- d_6) 7,49-7,23 (4H, m), 3,79 (4H, m), 3,65 (4H, m), 2,70 (2H, s), 2,36 (2H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 384,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 245,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il-3-(piridin-3-iletinil))-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 20 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y 3-etnilpiridina de acuerdo con el *Procedimiento C* y se aisló en forma de un polvo amarillo pálido (82%). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,71 (1H, d, J 1,5 Hz), 8,56 (1H, dd, J 4,8 y 1,5 Hz), 7,92 (1H, dt, J 7,9 y 1,8 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 7,9 y 4,8 Hz), 3,78 (4H, m), 3,66 (4H, m), 2,71 (2H, s), 2,36 (2H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 367,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 255,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[(4-nitrofenil)etnil]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 30 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y 1-etnil-4-nitrobenceno de acuerdo con el *Procedimiento C* y se aisló en forma de un polvo de color amarillo (82%). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,26 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,74 (2H, d, J 8,7 Hz), 3,80 (4H, m), 3,70 (4H, m), 2,72 (2H, s), 2,37 (2H, s), 1,08 (6H, s). LCMS (ES+) 411,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 265,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[(trietilsilil)etnil]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 35 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y trietil(etnil)silano de acuerdo con el *Procedimiento C* y se aisló en forma de un polvo de color gris pálido (86%). δ_{H} (CDCl₃) 3,85 (4H, m), 3,67 (4H, m), 2,72 (2H, s), 2,41 (2H, s), 1,12 (6H, s), 1,04 (9H, t, J = 7,8 Hz), 0,68 (6H, c, J = 7,8 Hz). LCMS (ES+) 404,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 273-(Ciclopropiletinil)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 45 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y etnilciclopropano de acuerdo con el *Procedimiento C* y se aisló en forma de un polvo blanquecino (77%). δ_{H} (DMSO- d_6) 3,74 (4H, m), 3,51 (4H, m), 2,56 (2H, s), 2,31 (2H, s), 1,56 (1H, m), 1,03 (6H, s), 0,89 (2H, m), 0,68 (2H, m). LCMS (ES+) 330,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 285,5-Dimetil-3-(4-hidroxibut-1-in-1-il)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 50 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y but-3-in-1-ol de acuerdo con el *Procedimiento C* y se aisló en forma de un polvo blanquecino (89%). δ_{H} (DMSO- d_6) 4,85 (1H, t, J 5,3 Hz), 3,73 (4H, m), 3,59-3,54 (6H, m), 2,58 (4H, m), 2,57 (2H, s), 1,02 (6H, s). LCMS (ES+) 334,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 295,5-Dimetil-3-[(1-hidroxiciclohexil)etnil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 60 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y 1-etnilciclohexanol de acuerdo con el *Procedimiento C* y se aisló en forma de un polvo blanquecino (87%). δ_{H} (DMSO- d_6) 5,41 (1H, s), 3,74 (4H, m), 3,56 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,33 (2H, s), 1,82-1,79 (2H, m), 1,67-1,63 (2H, m), 1,47-1,41 (5H, m), 1,24-1,18 (1H, m), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 388,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 303-[(1-Aminociclohexil)etnil]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y 1-etnil-ciclohexanamina de acuerdo con el *Procedimiento C* y se aisló en forma de un polvo amarillo pálido (61%). δ_H (DMSO- d_6) 3,67 (4H, m), 3,47 (4H, m), 2,51 (2H, s), 2,24 (2H, s), 2,01 (2H, s a), 1,70-1,67 (2H, m), 1,59-1,50 (2H, m), 1,49-1,46 (2H, m), 1,42-1,32 (3H, m), 1,29-1,26 (1H, m), 0,95 (6H, s). LCMS (ES+) 370,1 (M-NH₂)⁺.

10 **Ejemplo 31**3-[3-(Dietilamino)prop-1-in-1-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 15 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y N,N-dietilprop-2-in-1-amina de acuerdo con el *Procedimiento C* y se aisló en forma de un polvo amarillo pálido (76%). δ_H (DMSO- d_6) 3,74 (4H, m), 3,63 (2H, s), 3,55 (4H, s), 2,58 (2H, s), 2,48 (4H, c, J 7,1 Hz), 2,33 (2H, s), 1,03 (6H, s), 1,02 (6H, t, J 7,1 Hz). LCMS (ES+) 302,1 (M-NEt₂)⁺.

20 **Ejemplo 32**5,5-Dimetil-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 25 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y 2-metilbut-3-in-2-ol de acuerdo con el *Procedimiento C* y se aisló en forma de un polvo amarillo pálido (77%). δ_H (DMSO- d_6) 5,42 (1H, s), 3,74 (4H, m), 3,55 (4H, m), 2,57 (2H, s), 2,33 (2H, s), 1,44 (6H, s), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 348,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 335,5-Dimetil-3-[(3-hidroxi-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)etnil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 30 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y 3-etnilquinuclidin-3-ol de acuerdo con el *Procedimiento C* y se aisló en forma de un polvo amarillo pálido (86%). δ_H (CD₃OD) 3,84 (4H, m), 3,66 (4H, m), 3,19 (1H, d, J 14,0 Hz), 3,01 (1H, d, J 14,0 Hz), 2,88-2,79 (4H, m), 2,70 (2H, s), 2,40 (2H, s), 2,10-1,95 (3H, m), 1,81 (1H, m), 1,57-1,51 (1H, m), 1,11 (6H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 415,1 (M+H)⁺.

35 **Ejemplo 34**5,5-Dimetil-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 40 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y 1-metil-4-(prop-2-in-1-il)piperazina de acuerdo con el *Procedimiento C* y se aisló en forma de un polvo de color amarillo (96%). δ_H (DMSO- d_6) 3,74 (4H, m), 3,56 (4H, m), 3,53 (2H, s), 2,59 (2H, s), 2,33 (2H, s), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 402,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 35N-{3-[5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]prop-2-in-1-il}metanosulfonamida

- 45 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y N-(prop-2-in-1-il)metanosulfonamida de acuerdo con el *Procedimiento C* y se aisló en forma de un polvo castaño (65%). δ_H (DMSO- d_6) 7,61 (1H, a, s), 4,09 (2H, s), 3,73 (4H, m), 3,56 (4H, m), 2,99 (3H, s), 2,60 (2H, s), 2,32 (2H, s), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 397,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 363-[3-(3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-1-in-1-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 55 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y 2-(prop-2-in-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de acuerdo con el *Procedimiento C* y se aisló en forma de un polvo castaño (95%). δ_H (DMSO- d_6) 7,14-7,07 (4H, m), 3,74 (2H, s), 3,72 (4H, m), 3,70 (2H, s), 3,55 (4H, m), 2,85 (2H, m), 2,77 (2H, m), 2,61 (2H, s), 2,32 (2H, s), 1,02 (6H, s). LCMS (ES+) 435,2 (M+H)⁺.

60 **Ejemplo 37**5,5-Dimetil-3-[(3-hidroxifenil)etnil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 65 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y 3-etnilfenol de acuerdo con el *Procedimiento C* y se

aisló en forma de un polvo de color blanco (86%). δ_H (DMSO- d_6) 9,66 (1H, s a), 7,21 (1H, t, J 7,8 Hz), 6,90 (1H, d, J 7,5 Hz), 6,85 (1H, s), 6,79 (1H, d, J 8,0 Hz), 3,78 (4H, m), 3,69 (4H, m), 2,68 (2H, m), 2,36 (2H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 382,1 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 38**

5,5-Dimetil-3-etinil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

10 Una solución agitada del Ejemplo 26 (0,39 g, 0,96 mmol) en MeOH (12 ml) a 45 °C se trató con K₂CO₃ en polvo fino (0,70 g, 5,07 mmol). Después de agitar durante 50 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con Et₂O (50 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío a t.a. El sólido residual se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 1:1 de EtOAc/hexanos) para dar el *compuesto del título* (0,27 g, 98%) en forma de un polvo de color gris pálido. δ_H (DMSO- d_6) 4,52 (1H, s), 3,74 (4H, m), 3,57 (4H, m), 2,60 (2H, s), 2,33 (2H, s), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 290,1 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 39 (PROCEDIMIENTO D)**

5,5-Dimetil-3-[(4-hidroxifenil)etinil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

20 A una solución agitada del *Ejemplo 38* (0,10 g, 0,35 mmol) y 4-yodofenol (0,11 g, 0,52 mmol) en diisopropilamina (7 ml) a 60 °C se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,02 g, 0,03 mmol) seguido de CuI (0,01 g, 0,05 mmol). Después de agitar durante 50 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se diluyó con EtOAc (25 ml). Después, los productos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ acuoso sat. (10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 3:1 de EtOAc/hexanos) dio el *compuesto del título* (0,11 g, 85%) en forma de un polvo blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 9,89 (1H, s a), 7,31 (2H, d, J 8,2 Hz), 6,79 (2H, d, J 8,2 Hz), 3,78 (4H, m), 3,68 (4H, m), 2,67 (2H, s), 2,35 (2H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES-) 380,4 (M-H)⁻.

25 **Ejemplo 40**

3-[(2-Aminopirimidin-5-il)etinil]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

30 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 38* y 2-amino-5-yodopirimidina de acuerdo con el *Procedimiento D* y se aisló en forma de un polvo amarillo pálido (77%). δ_H (DMSO- d_6) 8,39 (2H, s), 7,12 (2H, s a), 3,77 (4H, m), 3,60 (4H, m), 2,66 (2H, s), 2,34 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 383,1 (M+H)⁺.

35 **Ejemplo 41**

5,5-Dimetil-3-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)etinil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

40 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 38* y 4-yodo-1-metil-1H-imidazol de acuerdo con el *Procedimiento D* y se aisló en forma de un polvo amarillo pálido (84%). δ_H (DMSO- d_6) 7,65 (1H, s), 7,50 (1H, s), 3,75 (4H, m), 3,65 (3H, s), 3,58 (4H, m), 2,62 (2H, s), 2,35 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 370,1 (M+H)⁺.

45 **Ejemplo 42**

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(piridin-4-iletinil)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

50 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 38* y 4-yodopiridina de acuerdo con el *Procedimiento D* y se aisló en forma de un polvo amarillo pálido (64%). δ_H (DMSO- d_6) 8,71 (2H, s a), 7,52 (2H, s a), 3,80 (4H, m), 3,68 (4H, m), 2,70 (2H, s), 2,36 (2H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 367,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

5,5-Dimetil-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-iletinil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

55 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 38* y 6-yodoimidazo[1,2-a]piridina de acuerdo con el *Procedimiento D* y se aisló en forma de un polvo amarillo pálido (64%). δ_H (DMSO- d_6) 8,88 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,60 (1H, d, J 9,3 Hz), 7,27 (1H, d, J 9,3 Hz), 3,80 (4H, m), 3,65 (4H, m), 2,71 (2H, s), 2,36 (2H, s), 1,08 (6H, s). LCMS (ES+) 406,0 (M+H)⁺.

60 **Ejemplo 44**

3-({3-[(Dimetilamino)metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}etinil)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

65

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 38* y el *Intermedio 13* de acuerdo con el *Procedimiento D* y se aisló en forma de un polvo de color amarillo (72%). δ_H (DMSO- d_6) 8,59 (1H, s), 7,60 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,30 (1H, dd, $J = 9,2$ y $1,6$ Hz), 3,81 (4H, m), 3,77 (2H, s), 3,65 (4H, m), 2,72 (2H, s), 2,37 (2H, s), 2,17 (6H, s), 1,08 (6H, s). LCMS (ES+) 463,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

3-[(6-[(2-Dimetilamino)etil]amino)piridin-3-il]etnil]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 38* y el *Intermedio 14* de acuerdo con el *Procedimiento D* y se aisló en forma de un polvo de color amarillo (64%). δ_H (DMSO- d_6) 8,13 (1H, s), 7,43 (1H, dd, J 8,6 y 1,9 Hz), 6,85 (1H, s), 6,52 (1, d, J 8,6 Hz), 3,77 (4H, m), 3,61 (4H, m), 3,36 (2H, m), 2,65 (2H, s), 2,40 (2H, t, J 6,5 Hz), 2,34 (2H, s), 2,18 (6H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 453,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

3-[(6-Cloropiridin-3-il)etnil]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 38* y 2-cloro-5-yodopiridina de acuerdo con el *Procedimiento D* y se aisló en forma de un polvo de color amarillo (44%). δ_H (DMSO- d_6) 8,57 (1H, d, J 2,2 Hz), 7,99 (1H, dd, J 8,3 y 2,2 Hz), 7,58 (1H, d, J 8,3 Hz), 3,77 (4H, m), 3,65 (4H, m), 2,70 (2H, s), 2,36 (2H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 401,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-4-iletinil)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 38* y 4-yodo-1H-pirazol de acuerdo con el *Procedimiento D* y se aisló en forma de un polvo de color amarillo (33%). δ_H (DMSO- d_6) 13,18 (1H, s a), 8,10 (1H, s), 7,70 (1H, s), 3,76 (4H, m), 3,58 (4H, m), 2,64 (2H, s), 2,34 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 354,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 48

5,5-Dimetil-3-[(6-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piridin-3-il]etnil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 38* y el *Intermedio 15* de acuerdo con el *Procedimiento D* y se aisló en forma de un polvo amarillo pálido (32%). δ_H (DMSO- d_6) 8,16 (1H, d, J 2,2 Hz), 7,52 (1H, dd, J 8,3 y 2,2 Hz), 6,47 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,77 (1H, t, J 5,6 Hz), 4,00 (1H, m a), 3,72 (4H, m), 3,55 (4H, m), 3,52 (1H, m), 3,49 (1H, m), 3,24 (2H, m), 2,61 (2H, s), 2,30 (2H, s), 1,98-1,82 (4H, m), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+) 466,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 49 (PROCEDIMIENTO G)

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona

A una solución agitada del *Intermedio 18* (0,86 g, 2,50 mmol) en THF (9 ml) y agua (8 ml) a t.a. se le añadió LiOH (0,16 g, 3,80 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 48 h antes de añadirse y concentrarse al vacío. Al residuo se le añadió HCl acuoso 2 M (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 6 h antes de enfriarse y basificarse a pH 10 mediante la adición de Na₂CO₃ acuoso sat. El sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,52 g, 80%). δ_H (DMSO- d_6) 7,56 (1H, s), 6,08 (1H, s), 3,72 (4H, m a), 3,15 (4H, m), 2,64 (2H, s), 1,22 (6H, s). LCMS (ES+) 267,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(feniletinil)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona

A una solución agitada del *Intermedio 19* (0,070 g, 0,180 mmol) en DMF (3 ml) y diisopropilamina (1 ml) se le añadieron fenilacetileno (0,093 g, 0,100 mmol, 0,911 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,009 g, 0,011 mmol) y CuI (0,004 g, 0,022 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h antes de añadirse y repartirse entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con agua (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido en bruto resultante se lavó secuencialmente con Et₂O, EtOAc y Et₂O para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris pálido (0,030 g, 44%). δ_H (DMSO- d_6) 7,49-7,40 (6H, m), 3,80 (4H, m), 3,50 (4H, m), 2,74 (2H, s), 1,28 (6H, s). LCMS (ES+) 367,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 515,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona

- 5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 22* de acuerdo con el *Procedimiento G* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (95%). δ_H (DMSO- d_6) 7,53 (1H, t, *J* 5,0 Hz) 5,98 (1H, s), 3,70 (4H, m), 3,10 (4H, m), 2,87 (2H, d, *J* 5,0 Hz), 2,57 (2H, s), 0,95 (6H, s). LCMS (ES+) 281,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 525,5-Dimetil-3-yodo-2-(morfolin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona

- 10 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 51* de acuerdo con el *Procedimiento H* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (48%). δ_H (DMSO- d_6) 8,02 (1H, t, *J* 5,0 Hz), 3,73 (4H, m), 3,03 (4H, m), 2,85 (2H, d, *J* 5,2 Hz), 2,58 (2H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 407,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 535,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(feniletinil)-4,5,6,7-tetrahidro-8H-tieno[2,3-c]azepin-8-ona

- 20 A una suspensión agitada del *Ejemplo 52* (0,60 g, 1,50 mmol) en diisopropilamina (12 ml) a t.a. se le añadieron fenilacetileno (0,41 g, 0,45 ml, 4,10 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,05 g, 0,08 mmol) y Cul (0,04 g, 0,20 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se lavó con EtOAc y Et₂O para dar una mezcla del *Ejemplo 52* y el *compuesto del título*. La mezcla en bruto se suspendió de nuevo en diisopropilamina (15 ml) y se trató con fenilacetileno (1,37 g, 1,50 ml, 13,67 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,07 g, 0,11 mmol) y Cul (0,06 g, 0,28 mmol) antes del calentamiento a 65 °C durante 60 h más. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se lavó secuencialmente con agua, EtOAc, agua, Et₂O y DCM para dar el *compuesto del título* en forma de un polvo blanquecino (0,15 g, 27%). δ_H (DMSO- d_6) 7,83 (1H, t, *J* 4,7 Hz) 7,47-7,38 (5H, m), 3,79 (4H, m), 3,47 (4H, m), 2,89 (2H, d, *J* 5,0 Hz), 2,69 (2H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 381,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 543-(Bifenil-3-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 35 A una solución agitada del *Ejemplo 16* (0,065 g, 0,190 mmol) en DME (2 ml) y agua (0,5 ml) se le añadieron Pd(OAc)₂ (0,003 g, 0,011 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)-propano (0,010 g, 0,024 mmol), K₃PO₄ (0,134 g, 0,630 mmol) y ácido 3-bifenilborónico (0,081 g, 0,410 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 19 h antes de inactivarse con una solución acuosa sat. de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-30%/heptano) dio el *compuesto del título* (0,056 g, 71%) en forma de un polvo beige. δ_H (CDCl₃) 7,65-7,30 (9H, m), 3,68-3,61 (4H, m), 3,05-2,98 (4H, m), 2,51 (2H, s), 2,44 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 418,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 555,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(3-fenilisoxazol-5-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 45 A una solución desgasificada y agitada del *Ejemplo 16* (0,098 g, 0,285 mmol), ácido 3-fenilisoxazol-5-ilborónico (0,108 g, 0,571 mmol) y KOH acuoso (0,048 g, 0,855 mmol en 1 ml) en THF (4 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,033 g, 0,029 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 12 h. Se añadió más cantidad de ácido 3-fenilisoxazol-5-ilborónico (0,055 g, 0,290 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 12 h más a 85 °C. Después, la reacción se interrumpió con una solución acuosa sat. de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-30%/heptano) dio el *compuesto del título* (0,030 g, 26%) en forma de un polvo de color blanco. δ_H (DMSO- d_6) 7,99-7,94 (2H, m), 7,58-7,52 (3H, m), 7,28 (1H, s), 3,76-3,70 (4H, m), 3,13-3,06 (4H, m), 2,69 (2H, s), 2,40 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 409,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 56Ácido 5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxílico

- 60 A una solución agitada del *Ejemplo 104* (0,82 g, 2,54 mmol) en una mezcla de MeOH (5 ml), agua (1 ml) y THF (5 ml) se le añadió LiOH (0,16 g, 3,81 mmol). Después de agitar a t.a. durante 5 días, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un sólido de color beige que se disolvió en HCl acuoso 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para

dar el *compuesto del título* (0,68 g, 87%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (DMSO- d_6) 12,85 (1H, s a), 3,75-3,70 (4H, m), 3,30-3,25 (4H, m), 2,80 (2H, s), 2,35 (2H, s), 1,00 (6H, s). LCMS (ES+) 310,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 57 (PROCEDIMIENTO I)

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-N-[fenil(piridin-2-il)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *Ejemplo 56* (0,084 g, 0,272 mmol) en DCM (10 ml), se le añadieron EDC (0,063 g, 0,330 mmol), NEt₃ (0,080 g, 0,110 ml, 0,790 mmol) y fenil(2-piridil)metilamina.HCl (0,072 g, 0,330 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 12 h antes de concentrarse al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano) dio el *compuesto del título* (0,017 g, 13%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (CD₃OD) 8,65-8,60 (1H, m), 7,85-7,80 (1H, m), 7,50-7,30 (7H, m), 6,40 (1H, s), 3,60-3,55 (4H, m), 3,20-3,15 (4H, m), 2,70 (2H, s), 2,40 (2H, s), 1,10 (6H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 476,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 58

N-Bencil-5,5-dimetil-2-morfolin-4-il-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 56* y bencilamina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (26%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (CDCl₃) 7,75 (1H, s a), 7,40-7,30 (5H, m), 4,60 (2H, d, J 5,7 Hz), 3,45-3,40 (4H, m), 3,05 (2H, s), 3,00-2,95 (4H, m), 2,45 (2H, s), 1,10 (6H, s). LCMS (ES+) 399,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 56* y 2-(aminometil)piridina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se aisló en forma de un sólido de color beige (34%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (CDCl₃) 8,70 (1H, s a), 8,60 (1H, d, J 4,8 Hz), 7,75-7,65 (1H, m), 7,35-7,30 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,25-7,20 (1H, m), 4,70 (2H, d, J 4,8 Hz), 3,85-3,78 (4H, m), 3,15-3,10 (4H, m), 3,00 (2H, s), 2,45 (2H, s), 1,10 (6H, s). LCMS (ES+) 400,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 56* y 4-(aminometil)piridina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (30%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 8,95-8,90 (1H, m), 8,54 (2H, d, J 5,8 Hz), 7,32 (2H, d, J 6,0 Hz), 4,42 (2H, d, J 6,0 Hz), 3,65-3,60 (4H, m), 3,15-3,10 (4H, m), 2,60 (2H, s), 2,35 (2H, s), 1,00 (6H, s). LCMS (ES+) 400,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

5,5-Dimetil-N-etil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 56* y N-(4-piridilmetil)-etilamina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (30%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (DMSO- d_6) 8,57 (1H, d, J 6,0 Hz), 8,49 (1H, d, J 5,8 Hz), 7,38 (1H, d, J 5,8 Hz), 7,11 (1H, d, J 6,0 Hz), 4,50-4,45 (2H, m), 3,80-3,70 (2H, m), 3,60-3,50 (2H, m), 3,45-3,40 (2H, m), 3,20-3,05 (4H, m), 2,40-2,10 (4H, m), 1,15-0,95 (9H, m). LCMS (ES+) 428,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

Ácido 5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

A una solución agitada del *Intermedio 18* (1,00 g, 2,96 mmol) en THF (120 ml) se le añadió LiOH (0,19 g, 4,40 mmol) en agua (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 días. Se añadió una porción más de LiOH (0,19 g, 4,40 mmol) en agua (30 ml) y la agitación se continuó durante 3 días más. La retirada del disolvente al vacío y la adición de HCl acuoso 2 M condujo a un precipitado espeso de color amarillo que se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el *compuesto del título* (0,80 g, 87%) en forma de un polvo amarillo pálido. δ_H (DMSO- d_6) 12,67 (1H, s a), 7,54 (1H, s), 3,78-3,69 (4H, m), 3,23-3,14 (4H, m), 2,91 (2H, s), 1,25 (6H, s). LCMS (ES+) 311,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 635,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-N-[fenil(piridin-2-il)metil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 62* y clorhidrato de fenil(2-piridil)metilamina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se aisló en forma de un sólido de color rosa (100%). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,78 (1H, d, J 7,3 Hz), 8,66 (1H, d, J 4,7 Hz), 7,90-7,83 (1H, m), 7,68 (1H, s), 7,58 (1H, d, J 7,7 Hz), 7,48-7,25 (6H, m), 6,33 (1H, d, J 7,3 Hz), 3,78-3,64 (4H, m), 3,10-3,03 (4H, m), 2,94 (2H, s), 1,25 (6H, s). LCMS (ES+) 477,0 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 64 (PROCEDIMIENTO J)**4-[5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]benzoato de metilo

15 A una solución agitada del *Ejemplo 17* (0,050 g, 0,128 mmol), ácido 4-(metoxycarbonil-fenil)borónico (0,023 g, 0,128 mmol) y K_3PO_4 (0,035 g, 0,165 mmol) en una mezcla de DME (1,5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,020 g, 0,017 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente, en irradiación con microondas, durante 40 minutos. Después, la mezcla de reacción bruta se concentró al vacío y la purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-100%/heptano) dio el *compuesto del título* (0,028 g, 53%) en forma de un sólido de color pardo pálido. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,04 (2H, m), 7,57 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,57 (4H, m), 2,91 (4H, m), 2,51 (2H, s), 2,37 (2H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 400,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 65N-[4-[5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]fenilo]acetamida

25 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acetanilida de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (58%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-100%/heptano). δ_{H} (CD_3OD) 7,66 (2H, m), 7,33 (2H, m), 3,65 (4H, m), 3,03 (4H, m), 2,51 (2H, s), 2,43 (2H, s), 2,16 (3H, s), 1,03 (6H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 399,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 663-[5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]benzoato de etilo

35 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etilo de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color pardo pálido (11%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-100%/heptano). δ_{H} (CD_3OD) 8,09 (1H, s), 8,08 (1H, m), 7,64 (2H, m), 4,42 (2H, c, J 7,1 Hz), 3,64 (4H, m), 3,02 (4H, m), 2,53 (2H, s), 2,46 (2H, s), 1,42 (3H, t, J 7,1 Hz), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 414,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 674-{3-[5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]fenil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

45 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y pinacol éster del ácido 3-[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (89%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-100%/heptano). δ_{H} (DMSO- d_6) 7,34 (1H, m), 6,98 (2H, m), 6,83 (1H, d, J 7,5 Hz), 3,60 (8H, m), 3,16 (4H, m), 3,01 (4H, m), 2,49 (2H, s), 2,41 (2H, s), 1,47 (9H, s), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+) 526,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 685,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[3-(morfolin-4-il)fenil]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

55 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y pinacol éster del ácido 3-morfolinofenil-borónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (38%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CD_3OD) 7,36 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,04-6,94 (2H, m), 6,86 (1H, d, J 8,0 Hz), 3,90-3,84 (4H, m), 3,68-3,62 (4H, m), 3,22-3,16 (4H, m), 3,08-3,02 (4H, m), 2,52 (2H, s), 2,44 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 427,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 693-[3-(Aminometil)fenil]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido fórmico

65

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 3-(aminometil)-fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de una goma amarilla (31%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CD₃OD) 8,44 (1H, s), 7,66-7,44 (4H, m), 4,22 (2H, s), 3,70-3,60 (4H, m), 3,10-2,98 (4H, m), 2,52 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 371,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[3-(piperidin-1-ilmetil)fenil]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido fórmico

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y pinacol éster del ácido 3-(piperidinometil)-fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de una goma amarilla (14%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CD₃OD) 8,44 (1H, s), 7,66-7,48 (4H, m), 4,32 (2H, s), 3,68-3,62 (4H, m), 3,30-3,12 (4H, m), 3,08-2,98 (4H, m), 2,56 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,94-1,80 (4H, m), 1,76-1,62 (2H, m), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 439,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 71

Ácido {3-[5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]fenil}acético

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 3-(pinacolboronil)-fenilacético de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (35%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CD₃OD) 7,44 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7,36 (1H, s), 7,32-7,24 (2H, m), 3,68 (2H, s), 3,70-3,60 (4H, m), 3,08-2,98 (4H, m), 2,56 (2H, s), 2,46 (2H, s), 1,04 (6H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 400,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 72

5-[5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]nicotinato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y pinacol éster del ácido 3-etoxicarbonilpiridin-5-ilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (47%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano) seguido de HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO-*d*₆) 9,05 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,38-8,34 (1H, m), 4,38 (2H, c, *J* 8,0 Hz), 3,59-3,53 (4H, m), 2,95-2,88 (4H, m), 2,53 (2H, s), 2,41 (2H, s), 1,34 (3H, t, *J* 8,0 Hz), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 415,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 73

3-(2-Cloropiridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (47%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,50 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,49 (1H, d, *J* 6,0 Hz), 3,64-3,58 (4H, m), 2,96-2,92 (4H, m), 2,54 (2H, s), 2,38 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 377,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 74

3-(5-Bromopiridin-3-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 3-bromopiridin-5-ilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (24%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,59 (1H, d, *J* 3,0 Hz), 8,51 (1H, d, *J* 3,0 Hz), 8,16 (1H, t, *J* 3,0 Hz), 3,62-3,56 (4H, m), 2,94-2,91 (4H, m), 2,50 (2H, s), 2,37 (2H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 421,2 y 423,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 75

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(piridin-3-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color beige (15%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO-*d*₆) 9,05 (1H, s), 8,61 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 7,88-7,82 (1H, m), 7,50 (1H, dd, *J* 7,7 y 4,8 Hz), 3,60-3,54 (4H, m), 2,94-2,87 (4H, m), 2,46 (2H, s), 2,37 (2H, s), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 343,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

N-{3-[5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]fenil} acetamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 3-acetamido-fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un aceite de color pardo pálido (27%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (CD₃OD) 7,69 (1H, t, *J* 2,3 Hz), 7,53-7,48 (1H, m), 7,41 (1H, t, *J* 7,8 Hz), 7,13-7,09 (1H, m), 3,70-3,64 (4H, m), 3,05-3,00 (4H, m), 2,53 (2H, s), 2,43 (2H, s), 2,16 (3H, s), 1,04 (6H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 399,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

3-(3-Aminofenil)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 3-aminofenilborónico monohidrato de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color pardo (30%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (CD₃OD) 7,19 (1H, t, *J* = 8,1 Hz), 6,74-6,70 (2H, m), 6,65 (1H, d, *J* = 7,5 Hz), 3,68-3,65 (4H, m), 3,09-3,05 (4H, m), 2,51 (2H, s), 2,42 (2H, s), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 357,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

3-(4-Aminofenil)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 4-aminofenilborónico monohidrato de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color pardo pálido (16%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CD₃OD) 7,09 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 6,81 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 3,68-3,63 (4H, m), 3,07-3,03 (4H, m), 2,50 (2H, s), 2,42 (2H, s), 1,03 (6H, s). No se observaron protones intercambiables. LCMS (ES+) 357,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 79

3-(3-Acetilfenil)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 3-acetilfenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (73%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (CD₃OD) 8,04-8,00 (2H, m), 7,69-7,62 (2H, m), 3,66-3,62 (4H, m), 3,04-2,99 (4H, m), 2,66 (3H, s), 2,53 (2H, s), 2,46 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 384,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 80

3-[5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]-N-metilbenzamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 3-(N-metilaminocarbonil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (73%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (CD₃OD) 7,88-7,87 (1H, m), 7,85-7,80 (1H, m), 7,59-7,55 (2H, m), 3,65-3,60 (4H, m), 3,01-2,98 (4H, m), 2,95 (3H, s), 2,52 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 399,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 81

3-(Dibenzo[b,d]furan-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido dibenzofuran-4-borónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un polvo de color naranja pálido (41%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-30%/heptano). δ_H (DMSO-d₆) 8,24-8,15 (2H, m), 7,73 (1H, m), 7,59-7,40 (4H, m), 3,50-3,36 (4H, m), 2,97-2,87 (4H, m), 2,44-2,29 (4H, m), 0,95 (3H, s), 0,92 (3H, s). LCMS (ES+) 432,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 82

5,5-Dimetil-3-(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y 4-metil-2-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un polvo de color blanco (33%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-30%/heptano). δ_H (DMSO-d₆) 8,00-7,90 (2H, m), 7,56-7,45 (3H, m), 3,69-3,55 (4H, m), 3,15-3,01 (4H, m), 2,45-2,32 (4H, m), 2,27 (3H, s), 1,00 (6H, s). LCMS (ES+) 439,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 833-[4-(Benciloxi)-3-clorofenil]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido (4-benciloxi-3-clorofenil)borónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (2%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (DMSO- d_6) 7,54-7,31 (8H, m), 5,25 (2H, s), 3,61-3,53 (4H, m), 2,96-2,87 (4H, m), 2,48 (2H, s), 2,35 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 482,2 y 484,1 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 84**2-cloro-4-[5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]benzoato de metilo

- 15 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido (4-metoxycarbonil-3-clorofenil)borónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (71%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_{H} (DMSO- d_6) 7,95 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,62 (1H, d, J 1,5 Hz), 7,47 (1H, dd, J 8,1 y 1,6 Hz), 3,95 (3H, s), 3,72-3,65 (4H, m), 3,07-3,00 (4H, m), 2,56 (2H, s), 2,46 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 434,2 y 436,2 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 85**3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)benzamida

- 25 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido (3-aminocarbonil-fenil)borónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color pardo (18%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CD₃OD) 7,97-7,85 (2H, m), 7,65-7,55 (2H, m), 3,70-3,59 (4H, m), 3,07-2,96 (4H, m), 2,53 (2H, s), 2,45 (2H, s), 1,04 (6H, s). No se observaron protones intercambiables. LCMS (ES+) 385,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 86

- 30 5,5-Dimetil-3-(4-hidroxifenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 35 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 4-hidroxifenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (34%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,60 (1H, s), 7,21-7,15 (2H, m), 6,87-6,80 (2H, m), 3,61-3,52 (4H, m), 2,95-2,86 (4H, m), 2,45 (2H, s), 2,34 (2H, s), 0,95 (6H, s). LCMS (ES+) 358,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 87

- 40 Ácido 5-[5-5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]nicotínico

- 45 A una solución agitada del *Ejemplo 72* (0,056 g, 0,135 mmol) en EtOH (8 ml) y agua (1 ml) se le añadió LiOH (0,011 g, 0,270 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (0,028 g, 54%) en forma de un sólido de color beige. δ_{H} (DMSO- d_6) 9,12 (1H, m), 8,83 (1H, d, J 2,1 Hz), 8,29 (1H, t, J = 2,0 Hz), 3,60-3,54 (4H, m), 2,94-2,89 (4H, m), 2,50 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 387,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 88

- 50 5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[3-(piperazin-1-il)fenil]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 55 A una solución agitada del *Ejemplo 67* (0,060 g, 0,114 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió HCl 2 M en una solución de Et₂O (1,000 ml, 2,000 mmol). Después de agitar durante 12 h a t.a., la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-10%/DCM) para dar el *compuesto del título* (0,034 g, 80%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (CD₃OD) 7,35 (1H, m), 7,00 (2H, m), 6,87 (1H, d, J 7,5 Hz), 3,59 (4H, m), 3,40 (4H, m), 3,33 (4H, m), 2,97 (4H, m), 2,45 (2H, s), 2,37 (2H, s), 0,97 (6H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 426,3 (M+H)⁺.

60 **Ejemplo 89 (PROCEDIMIENTO K)**5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(2-fenilpiridin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 65 A una solución agitada del *Ejemplo 17* (0,150 g, 0,384 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,050 g, 0,040 mmol) y K₃PO₄ (0,100 g, 0,470 mmol) en una mezcla de agua (1 ml) y DME (3 ml) se le añadió ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico (0,060 g,

0,384 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente, en irradiación con microondas, durante 20 minutos. Después, se añadió ácido fenilborónico (0,060 g, 0,492 mmol) y la mezcla de reacción se calentó de nuevo a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente, en irradiación con microondas, durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (0,033 g, 21%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (DMSO- d_6) 8,75 (2H, d, J 4,9 Hz), 8,15 (1H, d, J 6,8 Hz), 8,06 (1H, s), 7,60-7,40 (4H, m), 3,63 (4H, m), 3,01 (4H, m), 2,62 (2H, s), 2,42 (2H, s), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+) 419,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 90

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(5-fenilpiridin-3-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17*, ácido 3-bromopiridin-5-ilborónico y ácido fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento K* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (14%). δ_H (DMSO- d_6) 8,94 (1H, d, J 2,1 Hz), 8,64 (1H, d, J 1,9 Hz), 8,16 (1H, t, J 2,2 Hz), 7,84 (2H, d, J 7,2 Hz), 7,65-7,45 (3H, m), 3,61 (4H, m), 3,00 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,42 (2H, s), 1,02 (6H, s). LCMS (ES+) 419,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 91

3-(2,3'-Bipiridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17*, ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el *Procedimiento K* y se aisló en forma de un sólido de color beige (16%). δ_H (DMSO- d_6) 9,37 (1H, d, J 1,9 Hz), 8,82 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,70 (1H, dd, J 4,9 y 1,6 Hz), 8,54 (1H, m), 8,16 (1H, s), 7,59 (1H, m), 7,52 (1H, m), 3,63 (4H, m), 3,01 (4H, m), 2,64 (2H, s), 2,42 (2H, s), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+) 420,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 92

3-(2-{3-[(Dimetilamino)metil]fenil}piridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17*, ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico y ácido 3-[(*N,N*-dimetilamino)metil]fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento K* y se aisló en forma de un sólido de color pardo (11%). δ_H (DMSO- d_6) 8,78 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,14 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,50 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,42 (2H, m), 3,63 (4H, m), 3,50 (2H, s), 3,01 (4H, m), 2,63 (2H, s), 2,43 (2H, s), 2,23 (6H, s), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+) 476,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 93

3-(3,3'-Bipiridin-5-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17*, ácido 3-bromopiridin-5-ilborónico y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el *Procedimiento K* y se aisló en forma de un sólido de color beige (8%). δ_H (DMSO- d_6) 9,20-9,00 (3H, m), 8,75-8,65 (2H, m), 8,26 (1H, m), 7,60 (1H, m), 3,61 (4H, m), 3,00 (4H, m), 2,60 (2H, s), 2,42 (2H, s), 1,02 (6H, s). LCMS (ES+) 420,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 94

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(2-fenilpiridin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 19*, ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico y ácido fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento K* y se aisló en forma de un sólido de color rosa (11%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 8,73 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,14 (2H, d, J 6,8 Hz), 8,04 (1H, s), 7,58-7,42 (5H, m), 3,64-3,57 (4H, m), 2,94-2,87 (4H, m), 2,71 (2H, s), 1,19 (6H, s). LCMS (ES+) 420,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 95

3-[2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17*, ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-ilborónico de acuerdo con el *Procedimiento K* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (2%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 8,74 (1H, d, J 6,8 Hz), 7,52 (1H, s), 7,46 (1H, d, J 5,1 Hz), 3,64-3,57 (4H, m), 3,00-2,93 (4H, m), 2,63 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,44 (2H, s), 2,38 (2H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 438,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 963-(2,2'-Bipiridin-4-il)-5,5-dimetil-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17*, ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico y *N*-fenildietanolamina éster del ácido 2-piridinaborónico de acuerdo con el *Procedimiento K* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (4%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (DMSO- d_6) 8,77 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,72 (1H, d, *J* 4,7 Hz), 8,51-8,46 (1H, m), 8,44 (1H, d, *J* 8,1 Hz), 7,98 (1H, td, *J* 7,5 y 1,8 Hz), 7,53-7,46 (1H, m), 7,37-7,30 (1H, m), 3,64-3,56 (4H, m), 3,03-2,94 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,41 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 420,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 975,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17*, ácido 3-bromofenilborónico y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de acuerdo con el *Procedimiento K* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (18%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CD₃OD) 8,03 (2H, s), 7,65-7,59 (2H, m), 7,48 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,26-7,19 (1H, m), 3,67-3,60 (4H, m), 3,10-3,02 (4H, m), 2,56 (2H, s), 2,44 (2H, s), 1,05 (6H, s). No se observó protón intercambiable. LCMS (ES+) 408,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 983-(3-Bromo-5-nitrofenil)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

A una solución agitada del *Ejemplo 17* (0,30 g, 0,77 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,05 g, 0,04 mmol) y K₃PO₄ (0,20 g, 0,94 mmol) en una mezcla de agua (1 ml) y DME (3 ml) se le añadió ácido (3-bromo-5-nitrofenil)borónico (0,19 g, 0,77 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 140 °C en un tubo cerrado herméticamente en irradiación con microondas durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo (0,04 g, 10%). El *Ejemplo 99* también se aisló. δ_H (DMSO- d_6) 8,40 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,16 (1H, m), 3,62 (4H, m), 2,98 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,42 (2H, s), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+) 465,0 y 467,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 993-(3'-Bromo-5,5'-dinitrobifenil-3-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se aisló por HPLC preparativa (pH 2,5) (del material en bruto producido en la síntesis del *Ejemplo 98*) en forma de un sólido de color pardo (0,02 g, 4%). δ_H (DMSO- d_6) 8,67 (2H, s), 8,62 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,37 (1H, s), 3,61 (4H, m), 3,01 (4H, m), 2,62 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+) 586,0 y 588,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1005,5-Dimetil-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido fórmico

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17*, ácido 3-bromofenilborónico y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de acuerdo con el *Procedimiento K* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (18%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CD₃OD) 8,04 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,62-7,54 (2H, m), 7,48 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7,22 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 3,96 (3H, s), 3,68-3,60 (4H, m), 3,10-3,02 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,46 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 422,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 1013-{3'-[(Dimetilamino)metil]bifenil-3-il}-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido fórmico

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17*, ácido 3-bromofenilborónico y ácido 3-(dimetilaminometil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento K* y se aisló en forma de una goma amarilla (10%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CD₃OD) 8,52 (1H, s), 7,84-7,68 (4H, m), 7,66-7,54 (2H, m), 7,48 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 7,42 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 4,12 (2H, s), 3,68-3,60 (4H, m), 3,10-3,02 (4H, m), 2,70 (6H, s), 2,56 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 475,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 102 (PROCEDIMIENTO I)N-(3-{-[5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]piridin-2-il}fenil)acetamida

- 5 A una solución agitada de ácido 3-acetamidofenilborónico (0,028 g, 0,160 mmol), *Ejemplo 73* (0,060 g, 0,160 mmol) y K₃PO₄ (0,050 g, 0,240 mmol) en DME (1,5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,010 g, 0,009 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C en un tubo cerrado herméticamente, en irradiación con microondas, durante 2 h. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (0,058 g, 76%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 10,09 (1H, s), 8,75 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,47 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,81-7,75 (1H, m), 7,68-7,61 (1H, m), 7,47-7,38 (2H, m), 3,66-3,55 (4H, m), 3,02-2,93 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,40 (2H, s), 2,08 (3H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 476,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1035,5-Dimetil-3-[2-(3-hidroxifenil)piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 15 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-hidroxifenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (56%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (DMSO-d₆) 9,61 (1H, s), 8,72 (1H, d, J 5,1 Hz), 7,92 (1H, s), 7,59-7,51 (2H, m), 7,42-7,37 (1H, m), 7,34-7,28 (1H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 3,65-3,55 (4H, m), 3,02-2,93 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 435,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1045,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de metilo

- 25 Una mezcla del *Ejemplo 17* (1,00 g, 2,56 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)-DCM (0,10 g, 0,13 mmol) y NEt₃ (4,20 g, 3,00 ml, 41,58 mmol) en MeOH (100 ml) se calentó en una bomba Parr a 100 psi (689,48 kPa) en una atmósfera de CO durante 48 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con MeOH. Después de la retirada del disolvente al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 30-50%/heptano) para dar el *compuesto del título* (0,82 g, 99%) en forma de un sólido de color rosa pálido. δ_H (DMSO-d₆) 3,78 (3H, s), 3,76-3,70 (4H, m), 3,27-3,21 (4H, m), 2,77 (2H, s), 2,34 (2H, s), 1,02 (6H, s). LCMS (ES+) 324,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 105 (PROCEDIMIENTO M)5,5-Dimetil-3-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)etinil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 35 .A una solución agitada del *Ejemplo 17* (0,20 g, 0,51 mmol) en diisopropilamina (1 ml) y DMF (5 ml) se le añadieron el *Intermedio 23* (0,13 g, 1,03 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,02 g, 0,03 mmol) seguido de CuI (0,01 g, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h y después se enfrió a t.a. El precipitado formado se filtró, se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc), después se trituró con DCM, Et₂O y hexanos para dar el *compuesto del título* (0,02 g, 8%) en forma de un sólido de color beige. δ_H (CDCl₃) 7,21-7,11 (1H, m), 7,06-6,96 (1H, m), 3,93-3,85 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,75-3,68 (4H, m), 2,72 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,14 (6H, s). MS (ES+) 370,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1065,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(piperidin-4-iletinil)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 50 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y el *Intermedio 25* de acuerdo con el *Procedimiento M* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (8%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos, con respecto a EtOAc, con respecto a MeOH). δ_H (CDCl₃) 3,92-3,81 (4H, m), 3,64-3,56 (4H, m), 3,18-3,05 (2H, m), 2,86-2,69 (3H, m), 2,62 (2H, s), 2,41 (2H, s), 2,02-1,87 (2H, m), 2,01-1,86 (2H, m), 1,12 (6H, s). No se observó protón intercambiable. MS (ES+) 373,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 107(2S)-2-[[5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]etinil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 60 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y el *Intermedio 27* de acuerdo con el *Procedimiento M* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (61%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10-20%/hexanos). δ_H (CDCl₃) 4,87-4,61 (1H, m), 4,00-3,77 (4H, m), 3,77-3,55 (4H, m), 3,54-3,44 (1H, m), 3,44-3,27 (1H, m), 2,62 (2H, s), 2,40 (2H, s), 2,30-1,88 (4H, m), 1,50 (9H, s), 1,12 (3H, s), 1,11 (3H, s). MS (ES+) 459,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 108

2-[[5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]etnil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y el *Intermedio 30* de acuerdo con el *Procedimiento M* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (55%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10-20%/hexanos). δ_H (CDCl₃) 5,46-5,22 (1H, m), 4,10-3,92 (1H, m), 3,95-3,75 (4H, m), 3,69-3,51 (4H, m), 3,16-2,85 (1H, m), 2,63 (2H, s), 2,41 (2H, s), 1,95-1,64 (5H, m), 1,58 (10H, s), 1,12 (6H, s). MS (ES⁺) 473,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 109

3-[[5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]etnil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y el *Intermedio 33* de acuerdo con el *Procedimiento M* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (56%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10-20%/hexanos). δ_H (CDCl₃) 4,20-3,92 (1H, m), 3,98-3,80 (4H, m), 3,83-3,70 (1H, m), 3,67-3,51 (4H, m), 3,16-2,94 (2H, m), 2,82-2,68 (1H, m), 2,61 (2H, s), 2,40 (2H, s), 2,13-1,99 (1H, m), 1,84-1,70 (1H, m), 1,68-1,59 (1H, m), 1,68-1,38 (10H, m), 1,13 (6H, s). MS (ES⁺) 473,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-piperidin-2-iletinil-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y el *Intermedio 34* de acuerdo con el *Procedimiento M* y se aisló en forma de un sólido de color pardo pálido (10%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-50%/EtOAc). δ_H (DMSO-d₆) 3,89-3,78 (1H, m), 3,82-3,69 (4H, m), 3,64-3,45 (4H, m), 2,99-2,80 (1H, m), 2,61-2,59 (3H, m), 2,33 (2H, s), 1,82-1,60 (2H, m), 1,62-1,31 (4H, m), 1,03 (6H, s). No se observó protón intercambiable. MS (ES⁺) 373,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 111

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(piperidin-3-iletinil)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y el *Intermedio 35* de acuerdo con el *Procedimiento M* y se aisló en forma de un sólido de color pardo pálido (14%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-50%/EtOAc). δ_H (DMSO-d₆) 3,84-3,67 (4H, m), 3,63-3,48 (4H, m), 3,09-2,95 (1H, m), 2,84-2,71 (1H, m), 2,66-2,54 (4H, m), 2,55-2,44 (2H, m), 2,32 (2H, s), 2,02-1,85 (1H, m), 1,66-1,43 (2H, m), 1,43-1,30 (1H, m), 1,03 (6H, s). MS (ES⁺) 373,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 112 (PROCEDIMIENTO Q)

5,5-Dimetil-3-(1H-indol-5-iletinil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

A una solución agitada del *Ejemplo 17* (0,20 g, 0,52 mmol) y el *Intermedio 37* (0,11 g, 0,78 mmol) en diisopropilamina (5 ml) y THF (5 ml) se añadieron CuI (0,01 g, 0,05 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,02 g, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h y después se enfrió a t.a. Se añadieron EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 30%/hexanos) dio el *compuesto del título* (0,09 g, 43%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (DMSO-d₆) 11,30 (1H, s a), 7,72 (1H, s), 7,51-7,37 (2H, m), 7,19 (1H, d, *J* 8,8 Hz), 6,47 (1H, s), 3,86-3,75 (4H, m), 3,69-3,59 (4H, m), 2,72 (2H, s), 2,36 (2H, s), 1,08 (6H, s). MS (ES⁻) 403,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 113

3-[(1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-il)etnil]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y el *Intermedio 40* de acuerdo con el *Procedimiento Q* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (2%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 5%/DCM) seguido de trituración con EtOAc y EtOH. δ_H (DMSO-d₆) 7,42 (1H, s), 3,79-3,72 (4H, m), 3,64-3,57 (4H, m), 3,55 (3H, s), 2,62 (2H, s), 2,34 (2H, s), 2,27 (3H, s), 1,04 (6H, s). MS (ES⁺) 384,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 114

5,5-Dimetil-3-[(1-metil-1*H*-indol-4-il)etnil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y el *Intermedio 42* de acuerdo con el *Procedimiento Q* y se aisló en forma de un sólido de color beige (9%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10%/hexano). δ_{H} (DMSO-*d*₆) 7,51 (1H, d, *J* 8,2 Hz), 7,47 (1H, s), 7,25-7,14 (2H, m), 6,45 (1H, s), 3,83 (3H, s), 3,87-3,78 (4H, m), 3,74-3,66 (4H, m), 2,77 (2H, s), 2,38 (2H, s), 1,09 (6H, s). MS (ES⁺) 419,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 115

[Omitido]

Ejemplo 116**3-Bromo-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-8*H*-tieno[2,3-*c*]azepin-8-ona**

A una solución agitada del *Ejemplo 51* (4,0 g, 14,30 mmol) en THF (150 ml) a t.a. se le añadió en porciones NBS (3,0 g, 17,20 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. Se añadieron EtOAc (250 ml) y agua (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml), después salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 50%/hexanos) dio el *compuesto del título* (4,50 g, 88%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,01 (1H, s), 3,75-3,73 (4H, m), 3,09-3,06 (4H, m), 2,89 (2H, d, *J* 5,1 Hz), 2,58 (2H, s), 1,54 (6H, s). MS (ES⁺) 358,8 y 360,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 117**5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-8*H*-tieno[2,3-*c*]azepin-8-ona**

A una mezcla del *Ejemplo 116* (0,15 g, 0,41 mmol), ácido fenilborónico (0,08 g, 0,63 mmol), acetato de paladio (0,005 g, 0,02 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,02 g, 0,04 mmol) y K₃PO₄ (0,18 g, 0,82 mmol) se le añadió DMF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 h y se dejó en reposo durante 16 h a t.a. Se añadieron de nuevo ácido fenilborónico (0,08 g, 0,63 mmol), acetato de paladio (0,005 g, 0,02 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,02 g, 0,04 mmol), K₃PO₄ (0,07 g, 0,33 mmol) y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h, después se enfrió a t.a. y se diluyó con EtOAc (5 ml). El sólido se filtró y se lavó con EtOAc (25 ml). El filtrado orgánico se lavó con agua (5 x 10 ml), después salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 30%/hexanos) dio el *compuesto del título* (0,05 g, 37%) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 7,83 (1H, t, *J* 5,1 Hz), 7,46 (2H, t, *J* 7,4 Hz), 7,37-7,29 (3H, m), 3,49-3,47 (4H, m), 2,85 (2H, d, *J* 5,2 Hz), 2,79-2,77 (4H, m), 2,29 (2H, s), 0,86 (6H, s). MS (ES⁺) 357,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 118**5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(piridin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona**

A una suspensión del *Ejemplo 17* (0,43 g, 1,10 mmol) en DME (10 ml) a t.a. se le añadieron ácido piridin-4-borónico (0,20 g, 1,65 mmol), K₃PO₄ (0,70 g, 3,30 mmol) y agua (1 ml) seguido de PdCl₂.dppf (0,02 g, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 6 h. Se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml), después salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc) dio el *compuesto del título* (0,03 g, 7%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,71 (2H, d, *J* 4,0 Hz), 7,35 (2H, d, *J* 4,0 Hz), 3,75-3,64 (4H, m), 3,08-2,95 (4H, m), 2,51 (2H, s), 2,47 (2H, s), 1,07 (6H, s). MS (ES⁺) 343,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 119 (PROCEDIMIENTO S)**5,5-Dimetil-3-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)etil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-*c*]piridin-7(4*H*)-ona**

A una solución agitada del *Intermedio 19* (0,20 g, 0,51 mmol) y 5-etnil-1-metil-1*H*-imidazol (0,08 ml, 0,77 mmol) en diisopropilamina (2 ml) y DMF (5 ml) se le añadieron CuI (0,01 g, 0,05 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,018 g, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h y después se enfrió a t.a. Se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 5 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido en bruto se lavó con DCM caliente y hexanos para dar el *compuesto del título* (0,12 g, 63%) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 7,77 (1H, s a), 7,49 (1H, s), 7,27 (1H, s a), 3,78-3,75 (4H, m), 3,65 (3H, s), 3,49-3,46 (4H, m), 2,70 (2H, s), 1,26 (6H, s). MS (ES⁺) 371,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 120**5,5-Dimetil-3-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)etnil]-2-(morfolin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-8*H*-tieno[2,3-*c*]azepin-8-ona**

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 52* y 5-etinil-1-metil-1*H*-imidazol de acuerdo con el *Procedimiento S* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (43%) después de la recristalización en MeOH. δ_{H} (DMSO- d_6) 7,84 (1H, t, *J* 4,8 Hz), 7,75 (1H, s), 7,25 (1H, s), 3,77-3,74 (4H, m), 3,66 (3H, s), 3,45-3,43 (4H, m), 2,89 (2H, d, *J* 5,0 Hz), 2,65 (2H, s), 0,95 (6H, s). MS (ES+) 385,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 121

N-{3-[5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]azepin-3-il]prop-2-in-1-il}metanosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 52* y el *Intermedio 43* de acuerdo con el *Procedimiento S* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (15%) después de la trituración de DCM caliente. δ_{H} (DMSO- d_6) 7,79 (1H, s a), 7,60 (1H, s a), 4,08 (2H, s), 3,75-3,70 (4H, m), 3,40-3,35 (4H, m), 2,99 (3H, s), 2,87 (2H, d, *J* 4,7 Hz), 2,60 (2H, s), 0,97 (6H, s). MS (ES+) 412,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 122

N-{3-[5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-il]prop-2-in-1-il}metanosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 19* y el *Intermedio 43* de acuerdo con el *Procedimiento S* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (10%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc). δ_{H} (DMSO- d_6) 7,60 (1H, t, *J* 5,8 Hz), 7,42 (1H, s), 4,07 (2H, d, *J* 5,9 Hz), 3,75-3,73 (4H, m), 3,43-3,40 (4H, m), 2,99 (3H, s), 2,65 (2H, s), 1,23 (6H, s). MS (ES+) 398,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 123

N-{3-[5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-il]prop-2-in-1-il}-*N,N*-dimetilsulfamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 19* y el *Intermedio 44* de acuerdo con el *Procedimiento S* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (5%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 5%/EtOAc). δ_{H} (DMSO- d_6) 7,70 (1H, t, *J* 5,8 Hz), 7,41 (1H, s), 4,00 (2H, d, *J* 5,8 Hz), 3,75-3,73 (4H, m), 3,44-3,41 (4H, m), 2,70 (6H, s), 2,65 (2H, s), 1,24 (6H, s). MS (ES+) 427,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 124

N-{3-[5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]prop-2-in-1-il}-*N,N*-dimetilsulfamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y el *Intermedio 44* de acuerdo con el *Procedimiento S* (se necesitó más adición del *Intermedio 44*, CuI y Pd(PPh₃)₂Cl₂ después de 16 h y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h más) y se aisló en forma de un sólido de color gris pálido (40%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 50-100%/hexanos). δ_{H} (DMSO- d_6) 7,72 (1H, d, *J* 5,8 Hz), 4,01 (2H, d, *J* 5,8 Hz), 3,75-3,72 (4H, m), 3,58-3,55 (4H, m), 2,70 (6H, s), 2,60 (2H, s), 2,33 (2H, s), 1,03 (6H, s). MS (ES+) 426,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 125

N-{3-[5,5-Dimetil-2-morfolin-4-il)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]azepin-3-il]pro-2-il}-*N,N*-dimetilsulfamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 52* y el *Intermedio 44* de acuerdo con el *Procedimiento S* (se necesitó más adición del *Intermedio 44*, CuI y Pd(PPh₃)₂Cl₂ después de 5 h y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h más) y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (16%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 50-100%/hexanos). δ_{H} (DMSO- d_6) 7,78 (1H, s a), 7,70 (1H, t, *J* 5,9 Hz), 4,00 (2H, d, *J* 5,7 Hz), 3,73-3,71 (4H, m), 3,40-3,37 (4H, m), 2,87 (2H, d, *J* 5,0 Hz), 2,70 (6H, s), 2,60 (2H, s), 0,97 (6H, s). MS (ES+) 441,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 126

5,5-Dimetil-3-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etinil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-*c*]piridin-7(4*H*)-ona

A una suspensión del *Intermedio 19* (0,3 g, 0,76 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron diisopropilamina (2 ml) y una solución del *Intermedio 48* (0,11 g, 1,05 mmol) en DMF (0,5 ml) seguido de CuI (0,01 g, 0,05 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,02 g, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 16 h y después se enfrió a t.a. Se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 5 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al

vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc) seguida de lavado del sólido purificado con Et_2O , dio el *compuesto del título* (0,05 g, 18%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (CDCl_3) 7,60 (1H, s), 7,53 (1H, s), 5,17 (1H, s), 3,93 (3H, s), 3,89-3,87 (4H, m), 3,54-3,52 (4H, m), 2,80 (2H, s), 1,38 (6H, s). MS (ES+) 371,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 127

5,5-Dimetil-3-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)etnil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y el *Intermedio 48* de acuerdo con el *Procedimiento S* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (27%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc). δ_{H} (DMSO) 8,04 (1H, s), 7,65 (1H, s), 3,85 (3H, s), 3,77-3,75 (4H, m), 3,60-3,57 (4H, m), 2,68 (2H, s), 2,34 (2H, s), 1,04 (6H, s). MS (ES+) 370,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 128

3-[(1-Acetilpiperidin-3-il)etnil]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y el *Intermedio 50* de acuerdo con el *Procedimiento S* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (29%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH al 0-5%/EtOAc). δ_{H} (CDCl_3), mezcla de rotámeros: 4,48-1,42 (9H, m), 3,89-3,83 (4H, m), 3,61-3,55 (4H, m), 2,60 (2H, s), 2,41 y 2,40 (2H, s, rotamérico), 2,16 y 2,13 (3H, s, rotamérico), 1,58 (6H, s). MS (ES+) 415,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 129

3-[(1-Acetilpiperidin-4-il)etnil]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y el *Intermedio 51* de acuerdo con el *Procedimiento S* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (31%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH al 0-2,5%/EtOAc). δ_{H} (CDCl_3) 4,02-3,88 (1H, m), 3,84-3,70 (4H, m), 3,63-3,61 (1H, m), 3,56-3,41 (4H, m), 3,34-3,17 (2H, m), 2,99-2,73 (1H, m), 2,51 (2H, s), 2,32 (2H, s), 2,04 (3H, s), 1,92-1,76 (2H, m), 1,68-1,53 (2H, m), 1,03 (6H, s). MS (ES+) 415,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 130

5,5-Dimetil-3-[[1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il]etnil]-2-morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y el *Intermedio 52* de acuerdo con el *Procedimiento S* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (19%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 60-80%/hexanos). δ_{H} (CDCl_3) 3,99-3,77 (4H, m), 3,71-3,55 (5H, m), 3,48-3,39 (1H, m), 3,18-3,03 (2H, m), 3,03-2,90 (1H, m), 2,87-2,77 (3H, m), 2,65-2,56 (2H, m), 2,41 (2H, s), 2,06-1,88 (2H, m), 1,82-1,61 (2H, m), 1,13 (6H, s). MS (ES+) 451,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 131

5,5-Dimetil-3-[[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]etnil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y el *Intermedio 53* de acuerdo con el *Procedimiento S* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (10%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , primera columna de EtOAc al 66%/hexanos, segunda columna de MeOH al 2%/DCM). δ_{H} (DMSO- d_6) 3,85-3,69 (4H, m), 3,64-3,48 (4H, m), 3,43-3,33 (2H, m), 3,12-2,94 (2H, m), 2,93-2,82 (1H, m), 2,88 (3H, s), 2,58 (2H, s), 2,32 (2H, s), 2,04-1,86 (2H, m), 1,75-1,56 (2H, m), 1,03 (6H, s). MS (ES+) 451,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 132

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[oxo-3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y el *Intermedio 54* de acuerdo con el *Procedimiento S* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (10%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc). δ_{H} (CDCl_3) 4,00-0,80 (4H, m), 3,77-3,67 (4H, m), 3,69-3,61 (2H, m), 3,60-3,47 (2H, m), 2,67 (2H, s), 2,42 (2H, s), 2,04-1,91 (2H, m), 1,13 (6H, s), 0,97-0,78 (2H, m). MS (ES+) 387,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 133

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(3-fenilprop-1-in-1-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y 3-fenil-1-propina de acuerdo con el *Procedimiento S* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (24%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 20-50%/hexanos) seguido de trituración con Et₂O. δ_H (CDCl₃) 7,40-7,34 (4H, m), 7,32-7,23 (1H, m), 3,91 (2H, s), 3,69-3,61 (4H, m), 3,54-3,45 (4H, m), 2,61 (2H, s), 2,33 (2H, s), 1,03 (6H, s). MS (ES+) 380,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 134 (PROCEDIMIENTO T)5,5-Dimetil-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Una solución del *Ejemplo 20* (0,08 g, 0,21 mmol) en MeOH (10 ml) se hidrogenó usando un aparato H-cube™ en una atmósfera de 30 psi (206,84 kPa) de H₂ durante 3 ciclos, después 40 psi (275,79 kPa) a 40 °C durante 2 ciclos. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió EtOAc (5 ml). El sólido formado se lavó con Et₂O y se filtró para dar el *compuesto del título* (0,05 g, 62%) en forma de un sólido de color blanquecino que no requirió purificación adicional. δ_H (DMSO-d₆) 8,84 (1H, s), 7,33 (1H, s), 3,75 (3H, s), 3,73-3,67 (4H, m), 2,94-2,86 (4H, m), 2,87-2,77 (4H, m), 2,62 (2H, s), 2,38 (2H, s), 1,03 (6H, s). MS (ES+) 374,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1355,5-Dimetil-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 41* de acuerdo con el *Procedimiento T* (40 psi (275,79 kPa) a 40 °C durante 5 ciclos) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (57%) que no requirió purificación adicional. δ_H (DMSO-d₆) 7,60 (1H, s), 6,87 (1H, s), 3,79-3,69 (4H, m), 3,59 (3H, s), 3,02-2,90 (4H, m), 2,81-2,70 (2H, m), 2,69-2,61 (2H, m), 2,57 (2H, s), 2,35 (2H, s), 1,01 (6H, s). MS (ES+) 374,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1363-[2-(1-Acetilpiperidin-4-il)etil]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 129* de acuerdo con el *Procedimiento T* (50 psi (344,74 kPa) a 50 °C) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (75%) que no requirió purificación adicional. δ_H (CDCl₃) 4,74-4,56 (1H, m), 3,86-3,84 (5H, m), 3,02-2,99 (5H, m), 2,56-2,50 (5H, m), 2,45 (2H, s), 2,11 (3H, s), 1,86-1,82 (2H, m), 1,51-1,44 (2H, m), 1,23-1,05 (3H, m), 1,12 (6H, s). MS (ES+) 419,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 137N'-[3-[5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]propil]-N,N-dimetilsulfamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 124* de acuerdo con el *Procedimiento T* (50 psi (344,74 kPa) a 50 °C) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (73%) que no requirió purificación adicional. δ_H (CDCl₃) 5,75 (1H, s), 3,93-3,90 (4H, m), 3,04-3,02 (4H, m), 3,01-2,96 (2H, m), 2,81 (6H, s), 2,64 (2H, t, J 7,0 Hz), 2,58 (2H, s), 2,46 (2H, s), 1,82-1,79 (2H, m), 1,13 (6H, s). MS (ES+) 430,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1385,5-Dimetil-3-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)acetil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

A una solución de tampón a pH 2 (100 ml) se le añadió una solución del *Ejemplo 41* (0,16 g, 0,43 mmol) en DMSO (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h y después se liofilizó. El semi-sólido resultante se disolvió en agua (50 ml) y se añadió EtOAc (50 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 8%/EtOAc) dio el *compuesto del título* (0,04 g, 21%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (DMSO-d₆), mezcla de cetona (forma principal) y enol (forma secundaria); Forma cetona: 7,42 (1H, s), 7,05 (1H, s), 4,08-4,00 (2H, m), 3,82-3,75 (4H, m), 3,58 (3H, s), 3,21-3,12 (4H, m), 2,56 (2H, s), 2,34 (2H, s), 0,95 (6H, s); Forma enol: 7,77 (1H, s), 6,91 (1H, s), 5,47 (1H, s), 3,72-3,64 (4H, m), 3,58 (3H, s), 3,29-3,23 (4H, m), 2,61 (2H, s), 2,32 (2H, s), 1,00 (6H, s). Protón intercambiable no visible. MS (ES+) 388,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 139 (PROCEDIMIENTO U)1-[5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etano-1,2-diona

A una solución agitada del *Ejemplo 41* (0,10 g, 0,27 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió HCl acuoso 2 M (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se añadieron EtOAc (40 ml) y agua (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se recogió a pH 9 mediante la adición lenta de NaHCO₃ acuosa sat. y después se extrajo

en EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 8%/EtOAc) dio el *compuesto del título* (0,03 g, 30%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,12 (1H, s), 7,79 (1H, s), 3,75 (3H, s), 3,49-3,46 (4H, m), 3,07-3,05 (4H, m), 2,75 (2H, s), 2,42 (2H, s), 1,00 (6H, s). MS (ES⁺) 402,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 140

1-[5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etano-1,2-diona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 20* de acuerdo con el *Procedimiento U* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (16%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 8%/EtOAc). δ_{H} (DMSO-d₆) 8,15 (1H, s), 7,69 (1H, s), 3,97 (3H, s), 3,51-3,46 (4H, m), 3,10-3,08 (4H, m), 2,73 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,01 (6H, s). MS (ES⁺) 401,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 141

5,5-Dimetil-3-[(Z)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)vinil]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Una solución del *Ejemplo 20* (0,05 g, 0,14 mmol) en EtOH (5 ml) se hidrogenó usando paladio sobre carbono (0,01 g) y un globo a t.a. durante 48 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite[®], y el disolvente se retiró al vacío para dar el *compuesto del título* (0,02 g, 32%) que no requirió purificación adicional. δ_{H} (DMSO-d₆) 7,59 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J 11,7 y 0,6 Hz), 6,41 (1H, s), 6,30 (1H, d, J 11,7 Hz), 3,63 (3H, s), 3,64-5,52 (4H, m), 3,25-3,15 (4H, m), 2,27 (2H, s), 2,26 (2H, s), 0,89 (6H, s). MS (ES⁺) 372,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 142

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(feniletinil)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y fenilacetileno de acuerdo con el *Procedimiento C* y se aisló en forma de un sólido de color blanco mullido (78%) después de la trituration del precipitado, formado tras la finalización de la reacción, con agua. δ_{H} (DMSO-d₆) 7,53-7,48 (2H, m), 7,46-7,38 (3H, m), 3,83-3,75 (4H, m), 3,68-3,60 (4H, m), 2,70 (2H, s), 2,36 (2H, s), 1,07 (6H, s). MS (ES⁺) 366,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 143

3-[(4-Aminopiridin-3-il)etnil]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 38* y 4-amino-3-yodopiridina de acuerdo con el *Procedimiento C* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (87%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 10%/EtOAc) seguida de trituration con EtOAc. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,20 (1H, s), 7,98 (1H, d, J 5,7 Hz), 6,62 (1H, d, J 5,7 Hz), 6,22 (2H, s), 3,78-3,75 (4H, m), 3,65-3,62 (4H, m), 2,74 (2H, s), 2,34 (2H, s), 1,06 (6H, s). MS (ES⁺) 382,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 144

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[(E)-2-fenilvinil]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Una mezcla del *Ejemplo 16* (0,32 g, 0,93 mmol), ácido estirenoborónico (0,41 g, 2,79 mmol), acetato de paladio (0,02 g, 0,08 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,038 g, 0,08 mmol) y K₃PO₄ (0,59 g, 3,30 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se calentó a 90 °C durante 36 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-25%/hexanos) dio el *compuesto del título* (0,02 g, 7%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (DMSO-d₆) 7,61-7,40 (2H, m), 7,40-7,37 (2H, m), 7,30-7,26 (1H, m), 6,99 (2H, s), 3,83-3,73 (4H, m), 3,18-3,08 (4H, m), 2,80 (2H, s), 2,40 (2H, s), 0,96 (6H, s). MS (ES⁺) 368,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 145

5,5-Dimetil-3-(4-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 4-metoxifenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color beige (40%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (DMSO-d₆) 7,34-7,28 (2H, m), 7,05-7,00 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,60-3,54 (4H, m), 2,94-2,88 (4H, m), 2,45 (2H, s), 2,35 (2H, s), 0,95 (6H, s). LCMS (ES⁺) 372,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 146

5,5-Dimetil-3-(3-hidroxifenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 3-hidroxifenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (71%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,57 (1H, s), 7,25 (1H, t, J 8,1 Hz), 6,80-6,71 (3H, m), 3,61-3,54 (4H, m), 2,96-2,90 (4H, m), 2,45 (2H, s), 2,35 (2H, s), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 358,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 147*N*-{3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]fenil}acetamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-acetamidobencenoborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (77%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (DMSO- d_6) 10,09 (1H, s), 8,75 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,47 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,78 (1H, d, J 7,9 Hz), 7,64 (1H, dd, J 7,9, 0,9 Hz), 7,47-7,38 (2H, m), 3,64-3,58 (4H, m), 3,01-2,95 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,39 (2H, s), 2,08 (3H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 476,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 1483-(2-{4-[(Dimetilamino)metil]fenil}piridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 73* y pinacol éster del ácido *N,N*-(dimetilaminometil)fenil-4-borónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color pardo (82%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,73 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,11 (2H, d, J 8,3 Hz), 8,01 (1H, s), 7,45-7,37 (3H, m), 3,64-3,55 (4H, m), 3,45 (2H, s), 3,03-2,95 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,39 (2H, s), 2,17 (6H, s), 1,89 (6H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 476,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1493-[3-(Benciloxi)fenil]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 3-benciloxifenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (3%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (DMSO- d_6) 7,49-7,30 (6H, m), 7,04-6,92 (3H, m), 5,16 (2H, s), 3,56-3,49 (4H, m), 2,93-2,86 (4H, m), 2,39 (2H, s), 2,34 (2H, s), 0,94 (6H, s). LCMS (ES+) 448,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1505,5-Dimetil-3-[2-(4-hidroxifenil)piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 4-hidroxifenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color pardo (40%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,82 (1H, s a), 8,66 (1H, d, J 5,1 Hz), 7,99 (2H, d, J 8,9 Hz), 7,87 (1H, s), 7,29 (1H, dd, J 4,9, 1,3 Hz), 6,88 (2H, d, J 8,9 Hz), 3,64-3,54 (4H, m), 3,02-2,93 (4H, m), 2,57 (2H, s), 2,38 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 435,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 1515,5-Dimetil-3-[2-(4-metoxifenil)piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido fórmico

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 4-metoxifenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (30%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,69 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,17 (1H, s), 8,11 (2H, d, J 8,9 Hz), 7,95 (1H, s), 7,33 (1H, dd, J 5,1, 1,3 Hz), 7,07 (2H, d, J 8,9 Hz), 3,83 (3H, s), 3,63-3,55 (4H, m), 3,02-2,94 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 435,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 1523-{2-[3-(Dimetilamino)fenil]piridin-4-il}-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)-fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (50%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,73 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,01 (1H, s), 7,49-7,28 (4H, m), 6,83 (1H, dd, J 7,9, 2,1

Hz), 3,66-3,56 (4H, m), 3,05-2,94 (10H, m), 2,60 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 462,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 153

N-{4-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]fenil} acetamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 4-acetamidofenil-borónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (44%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 10,12 (1H, s), 8,70 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,10 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,96 (1H, s), 7,72 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,35 (1H, dd, J 5,1, 1,3 Hz), 3,64-3,56 (4H, m), 3,03-2,94 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,39 (2H, s), 2,08 (3H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 476,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 154

3-{2-[4-(Dimetilamino)fenil]piridin-4-il}-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 4-(*N,N*-dimetilamino)-fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color verde-azul (10%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 8,63 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,01 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,86 (1H, s), 7,22 (1H, dd, J 5,1, 1,3 Hz), 6,81 (2H, d, J 9,0 Hz), 3,56-3,64 (4H, m), 3,04-2,95 (10H, m), 2,58 (2H, s), 2,38 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 462,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 155

5,5-Dimetil-3-{2-[3-(hidroximetil)fenil]piridin-4-il}-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(hidroximetil)-fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (50%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 8,75 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,12 (1H, s), 8,04-7,97 (2H, m), 7,51-7,38 (3H, m), 5,29 (1H, t, J 5,8 Hz), 4,60 (2H, d, J 5,8 Hz), 3,65-3,55 (4H, m), 3,04-2,94 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 449,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 156

5,5-Dimetil-3-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 3-metoxifenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (56%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (CD₃OD) 7,43-7,35 (1H, m), 6,97-6,91 (3H, m), 3,84 (3H, s), 3,71-3,61 (4H, m), 3,09-3,00 (4H, m), 2,51 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 372,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 157

5,5-Dimetil-3-(3-etoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 3-etoxifenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (44%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (CDCl₃) 7,36-7,29 (1H, m), 6,92-6,84 (3H, m), 4,06 (2H, c, J 7,0 Hz), 3,70-3,62 (4H, m), 3,04-2,96 (4H, m), 2,46 (2H, s), 2,42 (2H, s), 1,45 (3H, t, J 7,0 Hz), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 386,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 158

3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzaldehído

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-formilfenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (10%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 10,14 (1H, s), 8,80 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,73-8,71 (1H, m), 8,52-8,47 (1H, m), 8,16 (1H, d, J 0,4 Hz), 8,00 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,76 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,48 (1H, dd, J 5,3, 1,5 Hz), 3,65-3,56 (4H, m), 3,04-2,96 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 447,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 159

3-{2-[3-(Aminometil)fenil]piridin-4-il}-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Una solución del *Ejemplo 224* (115 mg, 0,21 mmol) en metanol (8,0 ml) se trató con una solución 2 N de HCl en Et₂O

(4,0 ml, 2,0 mmol). Después de agitar durante 19 h a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. El residuo de color naranja se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) y después se repartió entre una solución 1 M de NaOH (3 ml) y EtOAc (10 ml). La fase orgánica se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, NH₄OH al 2%, MeOH al 20% en EtOAc) para dar el *compuesto del título* (35 mg, 49%) en forma de un sólido de color blanquecino.

5 δ_H (CD₃OD) 8,76-8,71 (1H, m), 8,07-8,03 (1H, m), 8,00-7,93 (2H, m), 7,60-7,45 (3H, m), 4,02 (2H, s), 3,73-3,63 (4H, m), 3,13-3,04 (4H, m), 2,63 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 448,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 160

10 3-[2-[3-(Aminometil)fenil]piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido fórmico

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y clorhidrato del ácido 3-(aminometil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un vidrio transparente (15%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO-d₆) 8,75 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,29 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,10-8,02 (2H, m), 7,55-7,40 (3H, m), 3,97 (2H, s), 3,65-3,56 (4H, m), 3,03-2,95 (4H, m), 2,57 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 448,4 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 161

20 3-[2-(1-Benzotien-3-il)piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 1-benzotiofen-3-ilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un vidrio transparente (8%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO-d₆) 8,78-8,84 (2H, m), 8,43 (1H, s), 8,07-8,12 (1H, m), 7,98 (1H, s), 7,43-7,54 (3H, m), 3,59-3,66 (4H, m), 2,97-3,05 (4H, m), 2,62 (2H, s), 2,40 (2H, s), 0,99 (6H, s). LCMS (ES+) 475,2 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 162

30 3-[2-(1-Benzofuran-2-il)piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido fórmico

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido benzo[b]furan-2-borónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un vidrio transparente (3%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO-d₆) 8,76 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,30 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,79-7,65 (3H, m), 7,48-7,29 (3H, m), 3,65-3,58 (4H, m), 3,05-2,98 (4H, m), 2,60 (2H, s), 2,41 (2H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 459,3 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 163

40 3-[2-(Benciloxi)fenil]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 2-benciloxifenil-borónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (44%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CD₃OD) 7,43-7,18 (8H, m), 7,10-7,03 (1H, m), 5,13 (2H, s), 3,61-3,48 (4H, m), 3,09-2,98 (4H, m), 2,44-2,26 (4H, m), 0,98 (3H, s), 0,93 (3H, s). LCMS (ES+) 448,2 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 164

50 5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(1-naftil)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 1-naftalenoborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (31%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 7,95-7,87 (2H, m), 7,67-7,61 (1H, m), 7,58-7,45 (3H, m), 7,41-7,37 (1H, m), 3,51-3,33 (4H, m), 2,98-2,85 (4H, m), 2,42 (2H, s), 0,96 (3H, s), 2,16 (2H, c, *J* 16,8 Hz), 0,97 (3H, s). LCMS (ES+) 392,3 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 165

60 3-(Dibenzo[b,d]tien-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido dibenzotiofeno-4-borónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (48%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 8,23-8,16 (2H, m), 7,89-7,83 (1H, m), 7,59-7,46 (3H, m), 7,37-7,32 (1H, m), 3,60-3,44 (4H, m), 3,05-2,97 (4H, m), 2,42 (2H, s), 2,30 (2H, m), 0,99 (6H, s). LCMS (ES+) 448,3 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 1665,5-Dimetil-3-[2-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 4-(hidroximetil)-fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (61%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 8,72 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,11 (2H, d, J 8,3 Hz), 8,01 (1H, s), 7,45 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,36-7,41 (1H, m), 5,27 (1H, t, J 5,7 Hz), 4,57 (2H, d, J 5,5 Hz), 3,65-3,55 (4H, m), 3,04-2,94 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,38 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 449,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 1673-[2-(1-Benzotien-2-il)piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido benzo[b]tiofeno-2-borónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (7%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 8,68 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,28 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,04-7,99 (1H, m), 7,92-7,87 (1H, m), 7,45-7,39 (3H, m), 3,67-3,59 (4H, m), 3,06-2,98 (4H, m), 2,61 (2H, s), 2,40 (2H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 475,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1685,5-Dimetil-3-[2-(1H-indol-6-il)piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido indolo-6-borónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (42%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 11,30 (1H, s), 8,71 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,21 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,83-7,76 (1H, m), 7,68-7,61 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,35-7,29 (1H, m), 6,48 (1H, s), 3,67-3,57 (4H, m), 3,06-2,96 (4H, m), 2,61 (2H, s), 2,40 (2H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 458,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 169N-[3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]bencil]metanosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(metanosulfonil-aminometil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (39%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (DMSO- d_6) 8,76 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,16 (1H, s), 8,08-8,02 (2H, m), 7,69-7,62 (1H, m), 7,55-7,40 (3H, m), 4,26 (2H, d, J 6,2 Hz), 3,64-3,56 (4H, m), 3,02-2,95 (4H, m), 2,90 (3H, s), 2,58 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 526,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1703-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]-N,N-dimetilbenzamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(N,N-dimetil-aminocarbonil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (33%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (DMSO- d_6) 8,76 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,26-8,21 (1H, m), 8,18 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,59 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,52-7,47 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J 4,9, 1,1 Hz), 3,64-3,55 (4H, m), 3,08-2,93 (10H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 490,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 171 (PROCEDIMIENTO AA)N-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-1-fenilmetanosulfonamida

Una solución del *Ejemplo 78* (50 mg, 0,14 mmol) en DMF anhidra (2,0 ml) se trató con cloruro de α -toluenosulfonilo (40 mg, 0,21 mmol) y trietilamina (0,06 ml, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se inactivó mediante la adición de unas gotas de agua y el disolvente se retiró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja pálido (26 mg, 36%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 7,41-7,28 (7H, m), 7,20-7,14 (2H, m), 6,28 (1H, s), 4,42 (2H, s), 3,72-3,63 (4H, m), 3,03-2,94 (4H, m), 2,46 (4H, d, J 7,5 Hz), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 511,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 172N-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 78* y cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo de acuerdo con el *Procedimiento AA* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (9%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CDCl_3) 7,36-7,30 (2H, m), 7,19-7,14 (2H, m), 6,78 (1H, s), 3,68-3,60 (4H, m), 2,99-2,91 (4H, m), 2,53 (3H, s), 2,43 (2H, s), 2,40 (2H, s), 2,32 (3H, s), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 516,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 173

5,5-Dimetil-3-(2-metoxifenil)-2-(morfolin,4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 2-metoxifenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un aceite transparente (14%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CDCl_3) 7,40-7,33 (1H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 7,05-6,96 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,66-3,58 (4H, m), 3,05-2,96 (4H, m), 2,51-2,33 (3H, m), 2,25-2,15 (1H, m), 1,05 (3H, s), 0,98 (3H, s). LCMS (ES+) 372,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 174

3-[3'-(Dimetilamino)bifenil-3-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17*, ácido 3-bromofenilborónico y ácido 3-(N,N-dimetilamino)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento K* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (31%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (CD_3OD) 7,66-7,60 (2H, m), 7,59-7,51 (1H, m), 7,39-7,28 (2H, m), 7,02-6,95 (2H, m), 6,86-6,80 (1H, m), 3,71-3,62 (4H, m), 3,12-3,04 (4H, m), 3,02 (6H, s), 2,59 (2H, s), 2,46 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 461,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 175

5,5-Dimetil-3-(isoquinolin-5-il)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido isoquinolin-5-borónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (31%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (CD_3OD) 9,36 (1H, s), 8,49 (1H, d, J 6,0 Hz), 8,22 (1H, dd, J 7,9, 0,9 Hz), 7,88-7,77 (2H, m), 7,58 (1H, d, J 6,0 Hz), 3,52-3,35 (4H, m), 3,05-2,89 (4H, m), 2,45 (2H, d, J 5,5 Hz), 2,41-2,10 (2H, m), 1,01 (3H, s), 0,96 (3H, s). LCMS (ES+) 393,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 176

3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-cianofenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (52%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$) 8,79 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,59 (1H, s), 8,51 (1H, m), 8,18 (1H, s), 7,94 (1H, m), 7,74 (1H, t, J 7,9 Hz), 7,49 (1H, dd, J 4,9, 1,3 Hz), 3,64-3,54 (4H, m), 3,04-2,94 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 444,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 177

4-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 4-cianofenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (33%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$) 8,81 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,36 (2H, d, J 8,5 Hz), 8,18 (1H, s), 7,99 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,51 (1H, dd, J 4,9, 1,3 Hz), 3,64-3,54 (4H, m), 3,02-2,94 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 444,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 178

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[3-(piridin-3-il)fenil]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17*, ácido 3-bromofenilborónico y 1,3-propanodiol cíclico éster del ácido piridin-3-borónico de acuerdo con el *Procedimiento K* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (25%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (CDCl_3) 8,89 (1H, d, J 1,9 Hz), 8,64 (1H, dd, J 4,7, 1,5 Hz), 7,95-7,89 (1H, m), 7,63-7,60 (1H, m), 7,59-7,55 (2H, m), 7,45-7,38 (2H, m), 3,70-3,62 (4H, m), 3,05-2,98 (4H, m), 2,51 (2H, s), 2,45 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 419,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1795',5'-Dimetil-2'-(morfolin-4-il)-5',6'-dihidro-2,3'-bi-1-benzotiofen-7'(4'H)-ona

- 5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido tianaftalen-2-borónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (10%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 8,02-7,96 (1H, m), 7,93-7,86 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,44-7,35 (2H, m), 3,71-3,62 (4H, m), 3,11-3,03 (4H, m), 2,63 (2H, s), 2,40 (2H, s), 0,99 (6H, s). LCMS (ES+) 398,2 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 180**3-(1-Benzofuran-2-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 15 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 2-benzofuranborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (5%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 7,71-7,66 (1H, m), 7,62 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 7,37-7,25 (2H, m), 7,04 (1H, s), 3,74-3,65 (4H, m), 3,12-3,03 (4H, m), 2,68 (2H, s), 2,39 (2H, s), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+) 382,2 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 181**N-{4-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]bencil}metanosulfonamida, sal del ácido fórmico

- 25 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 4-(metanosulfonil-aminometil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color pardo (52%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 8,74 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 8,15 (2H, d, *J* 8,1 Hz), 8,04 (1H, s), 7,68-7,60 (2H, m), 7,49 (2H, d, *J* 8,3 Hz), 7,43-7,37 (1H, m), 4,27-4,22 (2H, m), 3,65-3,56 (4H, m), 3,03-2,96 (4H, m), 2,90 (3H, s), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 526,2 (M+H)⁺.

30 **Ejemplo 182**3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]-N-metilbenzamida

- 35 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(N-metilamino-carbonil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (24%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 8,78 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 8,64-8,57 (2H, m), 8,30 (1H, d, *J* 7,7 Hz), 8,13 (1H, s), 7,92 (1H, d, *J* 7,9 Hz), 7,61 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,44 (1H, dd, *J* 4,9, 1,1 Hz), 3,64-3,56 (4H, m), 3,04-2,95 (4H, m), 2,83 (3H, d, *J* 4,5 Hz), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 476,4 (M+H)⁺.

40 **Ejemplo 183**N-{4-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]bencil}acetamida

- 45 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 4-(acetamidometil)-fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (59%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 8,73 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,42 (1H, t, *J* 5,8 Hz), 8,11 (2H, d, *J* 8,3 Hz), 8,02 (1H, s), 7,44-7,34 (3H, m), 4,32 (2H, d, *J* 5,8 Hz), 3,65-3,55 (4H, m), 3,05-2,93 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 1,90 (3H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 490,4 (M+H)⁺.

50 **Ejemplo 184**4-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]-N-metilbenzamida

- 55 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 4-(N-metilaminocarbonil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (46%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 8,77 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,60-8,51 (1H, m), 8,25 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 8,12 (1H, s), 7,97 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 7,45 (1H, dd, *J* 5,1, 1,3 Hz), 3,64-3,55 (4H, m), 3,03-2,94 (4H, m), 2,81 (3H, d, *J* 4,5 Hz), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 476,4 (M+H)⁺.

60 **Ejemplo 185**5,5-Dimetil-3-(3-isobutoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 65 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 3-isobutoxifenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (58%) después de la purificación por HPLC

preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 7,41-7,33 (1H, m), 6,97-6,88 (3H, m), 3,77 (2H, d, J 6,6 Hz), 3,63-3,52 (4H, m), 2,98-2,88 (4H, m), 2,47 (2H, s), 2,35 (2H, s), 2,10-1,97 (1H, m), 0,99 (6H, d, J 6,8 Hz), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 414,3 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 186**

3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzamida

10 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(aminocarbonil)-fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (5%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 8,78 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,62 (1H, s), 8,31 (1H, d, J 7,9 Hz), 8,15 (2H, s), 7,96 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,61 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,51-7,41 (2H, m), 3,65-3,55 (4H, m), 3,05-2,94 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 462,4 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 187**

4-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzamida

20 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 4-(aminocarbonil)-fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (31%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 8,78 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,24 (2H, d, J 8,5 Hz), 8,12 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,01 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,45 (2H, d, J 3,6 Hz), 3,65-3,56 (4H, m), 3,05-2,94 (4H, m), 2,60 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 462,2 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 188**

3-{2-[2-(Aminometil)-4-fluorofenil]piridin-4-il}-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido fórmico

30 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y clorhidrato del ácido 2-(aminometil)-4-fluorofenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (25%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 8,74 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,28 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J 8,5, 6,0 Hz), 7,53-7,46 (2H, m), 7,27 (1H, td, J 8,5, 2,6 Hz), 3,87 (2H, s), 3,67-3,56 (4H, m), 3,03-2,93 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 466,2 (M+H)⁺.

35 **Ejemplo 189**

3-{2-[2-(Aminometil)-5-fluorofenil]piridin-4-il}-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido fórmico

40 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y clorhidrato del ácido 2-(aminometil)-5-fluorofenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color pardo (49%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 8,76 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,33 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,66 (1H, dd, J 8,5, 6,0 Hz), 7,55 (1H, dd, J 5,3, 1,5 Hz), 7,43 (1H, dd, J 10,0, 2,6 Hz), 7,35 (1H, td, J 8,5, 2,6 Hz), 3,88 (2H, s), 3,65-3,55 (4H, m), 3,03-2,92 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 466,1 (M+H)⁺.

45 **Ejemplo 190**

3-Amino-4-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzonitrilo

50 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y clorhidrato del ácido 2-amino-4-cianofenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (45%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 8,73 (1H, d, J 5,1 Hz), 7,91 (1H, s), 7,79 (1H, d, J 8,3 Hz), 7,45 (1H, dd, J 5,1, 1,1 Hz), 7,17 (1H, d, J 1,7 Hz), 7,08 (2H, s), 7,01 (1H, dd, J 8,1, 1,7 Hz), 3,65-3,56 (4H, m), 3,03-2,93 (4H, m), 2,57 (2H, s), 2,38 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 459,2 (M+H)⁺.

55 **Ejemplo 191**

3-[2-(2-Aminofenil)piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

60 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 2-aminofenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (47%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (DMSO- d_6) 8,67 (1H, d, J 5,1 Hz), 7,80 (1H, s), 7,62-7,57 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J 4,9, 0,8 Hz), 7,15-7,08 (1H, m), 6,79 (1H, d, J 7,9 Hz), 6,73-6,61 (3H, m), 3,66-3,56 (4H, m), 3,03-2,94 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 434,4 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 1925,5-Dimetil-3-[4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol de acuerdo con el *Procedimiento J*, calentamiento durante 40 minutos a 130 °C y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (30%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-50%/heptano). δ_H (DMSO-d₆) 8,17 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 7,88 (2H, d, *J* 8,5 Hz), 3,67-3,59 (4H, m), 3,13-3,04 (4H, m), 2,41 (2H, s), 2,38 (2H, s), 2,30 (3H, s), 0,99 (6H, s). LCMS (ES+) 507,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1935,5-Dimetil-3-(4-metoxibifenil-3-il)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Una mezcla del *Ejemplo 17* (50 mg, 0,13 mmol), ácido 5-bromo-2-metoxifenilborónico (30 mg, 0,13 mmol), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,14 ml, 0,28 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (4,4 mg, 0,004 mmol) en DME (0,3 ml) y agua (0,1 ml) se calentó a 150 °C en un tubo cerrado herméticamente, en irradiación con microondas, durante 10 minutos. Después, se añadió ácido fenilborónico (16 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se calentó de nuevo a 150 °C en un tubo cerrado herméticamente, en irradiación con microondas, durante 5 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (3,2 mg, 6%) en forma de un sólido de color crema. δ_H (CDCl₃) 7,64-7,56 (3H, m), 7,53-7,31 (4H, m), 7,05 (1H, d, *J* 8,5 Hz), 3,85 (3H, s), 3,65-3,59 (4H, m), 3,07-3,00 (4H, m), 2,51-2,21 (4H, m), 1,07 (3H, s), 0,99 (3H, s). LCMS (ES+) 448,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1943-{2-[4-(Aminometil)fenil]piridin-4-il}-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido fórmico

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y clorhidrato del ácido 4-(aminometil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (36%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,32 (1H, s), 8,21-8,01 (4H, m), 7,54 (2H, d, *J* 8,3 Hz), 7,41 (2H, dd, *J* 4,9, 1,1 Hz), 3,95 (2H, s), 3,64-3,55 (4H, m), 3,04-2,94 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 448,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 195N-{3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]bencil}acetamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(acetamidometil)-fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (61%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO-d₆) 8,75 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,43 (1H, t, *J* 5,7 Hz), 8,08-7,97 (3H, m), 7,47 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,41 (1H, dd, *J* 5,1, 1,3 Hz), 7,37-7,32 (1H, m), 4,35 (2H, d, *J* 6,0 Hz), 3,64-3,56 (4H, m), 3,02-2,94 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,39 (2H, s), 1,89 (3H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 490,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 1964-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]-N,N-dimetilbenzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 4-(N,N-dimetil-aminocarbonil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (9%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO-d₆) 8,77 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,21 (2H, d, *J* 8,3 Hz), 8,07 (1H, s), 7,54 (2H, d, *J* 8,1 Hz), 7,44 (1H, dd, *J* 4,9, 1,1 Hz), 3,63-3,56 (4H, m), 3,06-2,94 (10H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 490,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 1975,5-Dimetil-3-[2-(isoquinolin-5-il)piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 5-isoquinolinaborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color pardo (64%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO-d₆) 9,43 (1H, s), 8,87 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,54 (1H, d, *J* 6,0 Hz), 8,26 (1H, d, *J* 8,1 Hz), 8,10 (1H, d, *J* 6,0 Hz), 7,99 (1H, dd, *J* 7,0, 0,9 Hz), 7,89-7,80 (1H, m), 7,74 (1H, s), 7,59 (1H, dd, *J* 5,1, 1,5 Hz), 3,68-3,57 (4H, m), 3,06-2,96 (4H, m), 2,64 (2H, s), 2,39 (2H, s), 1,00 (6H, s). LCMS (ES+) 470,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 198

3-(2-{2-[(Dimetilamino)metil]fenil}piridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 2-(*N,N*-dimetilaminometil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un vidrio de color amarillo (30%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,72 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,18 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,56-7,38 (4H, m), 3,64-3,53 (6H, m), 3,03-2,95 (4H, m), 2,55 (2H, s), 2,38 (2H, s), 2,06 (6H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 476,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 199

Ácido 3-amino-4-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzoico, sal del ácido acético

- 15 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 2-amino-4-carboxi-fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color pardo (6%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,69 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 7,84 (1H, s), 7,62 (1H, d, *J* 8,3 Hz), 7,41-7,34 (2H, m), 7,15 (1H, dd, *J* 8,1, 1,5 Hz), 6,75 (2H, s a), 3,66-3,57 (4H, m), 3,03-2,95 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,39 (2H, s), 1,89 (6H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 478,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 200

Ácido 4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)benzoico

- 25 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 4-carboxifenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (23%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CDCl₃) 8,19 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 7,51 (2H, d, *J* 8,2 Hz), 3,72-3,64 (4H, m), 3,03-2,94 (4H, m), 2,48 (2H, s), 2,45 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 386,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 201

Ácido 3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)benzoico

- 35 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 3-carboxifenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (19%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CDCl₃) 8,16 (1H, s), 8,09 (1H, d, *J* 7,3 Hz), 7,67-7,54 (2H, m), 3,71-3,63 (4H, m), 3,03-2,94 (4H, m), 2,48 (2H, s), 2,46 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 386,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 202 (PROCEDIMIENTO AB)

5,5-Dimetil-3-{3-[(3-metoxibencil)oxi]fenil}-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- Una solución del *Ejemplo 146* (50 mg, 0,14 mmol) en DMF (5,0 ml) se trató con carbonato potásico (23 mg, 0,16 mmol) y bromuro de 3-metoxibencilo (22 μ l, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (41,5 mg, 62%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (CDCl₃) 7,39-7,28 (2H, m), 7,06-6,84 (6H, m), 5,09 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,65-3,57 (4H, m), 3,02-2,92 (4H, m), 2,41 (2H, s), 2,39 (2H, s), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+) 478,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 203

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[3-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 55 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 146* y clorhidrato de cloruro de 4-picolilo de acuerdo con el *Procedimiento AB* seguido de calentamiento a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente en irradiación con microondas durante 30 minutos. El *compuesto del título* se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (37%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CD₃OD) 8,60-8,55 (2H, m), 7,56 (2H, d, *J* 6,0 Hz), 7,42 (1H, t, *J* 7,9 Hz), 7,10-7,04 (1H, m), 7,02-6,96 (2H, m), 5,27 (2H, s), 3,66-3,58 (4H, m), 3,06-2,98 (4H, m), 2,41 (4H, s), 1,00 (6H, s). LCMS (ES+) 449,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 204 (PROCEDIMIENTO AC)

5,5-Dimetil-3-(3-[(5-metil-2-furil)metil]amino)fenil}-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

A una solución agitada del *Ejemplo 77* (42 mg, 0,12 mmol) y 5-metilfurfural (13 mg, 0,12 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (38 mg, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (19,5 mg, 32%) en forma de una goma de color naranja. δ_{H} (CDCl_3) 7,22 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 6,71-6,59 (3H, m), 6,12 (1H, d, *J* 3,0 Hz), 4,27 (2H, s), 5,93-5,89 (1H, m), 3,67-3,60 (4H, m), 3,03-2,96 (4H, m), 2,43 (2H, s), 2,41 (2H, s), 2,28 (3H, s), 1,02 (6H, s). LCMS (ES+) 451,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 205

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[3-[(piridin-4-ilmetil)amino]fenil]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y 4-piridinacarboxaldehído de acuerdo con el *Procedimiento AC* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (7 mg, 13%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CD_3OD) 8,51-8,46 (2H, m), 7,51-7,46 (2H, m), 7,19 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 6,68-6,63 (1H, m), 6,60 (1H, dd, *J* 7,3, 1,1 Hz), 6,45-6,42 (1H, m), 4,46 (2H, s), 3,60-3,53 (4H, m), 3,02-2,96 (4H, m), 2,37 (2H, s), 2,31 (2H, s), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 448,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 206

3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]-N-metoxi-N-metilbenzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(N,O-dimetil-hidroxilaminocarbonil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (7%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (DMSO-d_6) 8,77 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,37 (1H, s), 8,27 (1H, d, *J* 7,7 Hz), 8,10 (1H, s), 7,69-7,57 (2H, m), 7,44 (1H, dd, *J* 5,1, 1,3 Hz), 3,64-3,55 (7H, m), 3,33 (3H, s), 3,02-2,94 (4H, m), 2,60 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 506,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 207

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[2,3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]piridin-4-il]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(morfolin-4-il-carbonil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (48%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (DMSO-d_6) 8,76 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,25 (1H, d, *J* 7,9 Hz), 8,18 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,60 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7,52-7,43 (2H, m), 3,73-3,37 (12H, m), 3,03-2,94 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 532,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 208

3-[2-(3-Acetilfenil)piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-acetilfenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (39%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (DMSO-d_6) 8,79 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,69 (1H, s), 8,44-8,38 (1H, m), 8,17 (1H, s), 8,08-8,03 (1H, m), 7,69 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,47 (1H, dd, *J* 5,1, 1,3 Hz), 3,65-3,55 (4H, m), 3,04-2,95 (4H, m), 2,68 (3H, s), 2,61 (2H, s), 2,40 (2H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 461,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 209

3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piperidin-2-il]-N-metoxibenzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(O-metil-hidroxilaminocarbonil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (36%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (DMSO-d_6) 11,89 (1H, s), 8,78 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,50 (1H, s), 8,32 (1H, d, *J* 8,1 Hz), 8,12 (1H, s), 7,84 (1H, d, *J* 7,7 Hz), 7,63 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,45 (1H, dd, *J* 5,1, 1,3 Hz), 3,74 (3H, s), 3,64-3,56 (4H, m), 3,03-2,95 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,40 (2H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 492,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 210

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[2-[3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]piridin-4-il]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(pirrolidin-1-il-carbonil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (44%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (DMSO-d_6) 8,76 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,29 (1H, s), 8,27-8,21 (1H, m), 8,10 (1H, s), 7,62-7,57 (2H, m), 7,44 (1H, dd, *J* 4,9, 1,1 Hz), 3,63-3,56 (4H, m), 3,55-3,41 (4H, m), 3,03-2,94 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s).

s), 1,96-1,77 (4H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 516,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 211

3-[4-(5,5-Dimetil-2-(4-morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]-N,N-dimetil-5-fluorobenzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(N,N-dimetilamino-carbonil)-5-fluorofenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (49%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,77 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,17 (1H, s), 8,10-8,03 (2H, m), 7,48 (1H, dd, J 5,1, 1,3 Hz), 7,36 (1H, ddd, J 8,7, 2,4, 1,3 Hz), 3,62-3,54 (4H, m), 3,06-2,92 (10H, m), 2,58 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 508,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 212 (PROCEDIMIENTO AD)

3-(2-Anilino-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Una mezcla del *Ejemplo 73* (50 mg, 0,133 mmol), *terc*-butóxido sódico (32 mg, 0,332 mmol), tetrafluoroborato de tributilfosfina (7,6 mg, 0,027 mmol), acetato de paladio (II) (8,9 mg, 0,013 mmol) y anilina (60 μ l, 0,66 mmol) en THF (3,0 ml) se calentó a 140 °C en un tubo cerrado herméticamente en irradiación con microondas durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (23 mg, 40%) en forma de un sólido de color pardo. δ_{H} (DMSO- d_6) 9,13 (1H, s), 8,22 (2H, dd, J 3,2, 1,3 Hz), 7,71 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,32-7,23 (2H, m), 6,94-6,86 (1H, m), 6,84-6,78 (2H, m), 3,68-3,58 (4H, m), 3,04-2,96 (4H, m), 2,54 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,99 (6H, s). LCMS (ES+) 434,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 213

5,5-Dimetil-3-[2-(N-metil-N-fenilamino)piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y N-metilanilina de acuerdo con el *Procedimiento AD*, calentamiento durante 2 h, y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (32%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,24 (1H, d, J 5,3 Hz), 7,51-7,43 (2H, m), 7,40-7,34 (2H, m), 7,32-7,25 (1H, m), 6,75 (1H, dd, J 5,3, 1,3 Hz), 6,39 (1H, s), 3,60-3,52 (4H, m), 3,43 (3H, s), 2,94-2,87 (4H, m), 2,39 (2H, s), 2,33 (2H, s), 0,95 (6H, s). LCMS (ES+) 448,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 214

N-[2-(Dimetilamino)etil]-3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzamida, sal del ácido fórmico

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-[2-(N,N-dimetilamino)etilaminocarbonil]fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (52%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,78 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,65-8,55 (2H, m), 8,30 (1H, d, J 7,5 Hz), 8,17 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,93 (1H, d, J 7,9 Hz), 7,62 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,47-7,42 (1H, m), 3,64-3,56 (4H, m), 3,46-3,38 (4H, m), 3,03-2,95 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,40 (2H, s), 2,25 (6H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 533,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 215

4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-carboxilato de metilo

Una mezcla del *Ejemplo 217* (160 mg, 0,35 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) (cantidad catalítica), metanol (20 ml) y trietilamina (0,5 ml) se calentó a 100 °C en un recipiente Parr a una presión de 100 psi (689,48 kPa) de monóxido de carbono durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano) para dar el *compuesto del título* (80 mg, 48%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (CDCl₃) 8,90 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,85 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,75 (1H, d, J 1,1 Hz), 8,21 (1H, dd, J 4,9, 1,7 Hz), 8,02 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J 4,9, 1,3 Hz), 4,07 (3H, s), 3,73-3,66 (4H, m), 3,07-3,00 (4H, m), 2,55 (2H, s), 2,47 (2H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 478,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 216

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(2-fenoxifenil)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 2-fenoxifenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J*, calentamiento durante 140 minutos, y se aisló en forma de un sólido de color blanco (32%)

después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 7,36-7,23 (4H, m), 7,21-7,14 (1H, m), 7,08-7,00 (2H, m), 6,89-6,84 (2H, m), 3,70-3,59 (4H, m), 3,05-2,99 (4H, m), 2,37 (2H, s), 2,48-2,30 (2H, m), 1,01 (3H, s), 0,94 (3H, s). LCMS (ES+) 434,3 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 217**

3-(2'-Cloro-2 4'-bipiridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

10 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 2-cloropiridin-4-borónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (88%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (CDCl₃) 8,82 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 8,54 (1H, d, *J* 5,3 Hz), 8,01 (1H, s), 7,89-7,83 (2H, m), 7,41-7,37 (1H, m), 3,71-3,64 (4H, m), 3,04-2,97 (4H, m), 2,52 (2H, s), 2,47 (2H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 454,2 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 218 (PROCEDIMIENTO AE)**

N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]etanosulfonamida

20 A una solución del *Ejemplo 77* (50 mg, 0,14 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadió piridina (35 μ l, 0,42 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (20 μ l, 0,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 5,8) para dar el *compuesto del título* (30 mg, 48%) en forma de un sólido de color crema. δ_H (CDCl₃) 7,40 (1H, t, *J* 7,9 Hz), 7,26 (1H, s), 7,18-7,10 (2H, m), 6,55 (1H, m), 3,70-3,62 (4H, m), 3,19 (2H, c, *J* 7,3 Hz), 3,01-2,93 (4H, m), 2,46 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,42 (3H, t, *J* 7,3 Hz), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 449,4 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 219**

N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]bencenosulfonamida

30 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y cloruro de bencenosulfonilo de acuerdo con el *Procedimiento AE* y se aisló en forma de un sólido de color beige (45%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 7,84-7,78 (2H, m), 7,61-7,54 (1H, m), 7,51-7,43 (2H, m), 7,35-7,28 (1H, m), 7,13-7,02 (3H, m), 6,69 (1H, s), 3,60-3,53 (4H, m), 2,93-2,86 (4H, m), 2,41 (2H, s), 2,32 (2H, s), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+) 497,4 (M+H)⁺.

35 **Ejemplo 220**

N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-1-fenilmetanosulfonamida

40 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y cloruro de α -toluenosulfonilo de acuerdo con el *Procedimiento AE* y se aisló en forma de un sólido de color crema (43%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 7,44-7,28 (6H, m), 7,18-7,10 (2H, m), 7,06-7,01 (1H, m), 6,28 (1H, s), 4,40 (2H, s), 3,71-3,64 (4H, m), 3,02-2,95 (4H, m), 2,47 (2H, s), 2,45 (2H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 511,5 (M+H)⁺.

45 **Ejemplo 221**

N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida

50 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo de acuerdo con el *Procedimiento AE* y se aisló en forma de un sólido de color crema (58%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 7,42-7,35 (1H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 7,09-7,03 (2H, m), 6,71 (1H, s), 3,68-3,60 (4H, m), 2,97-2,89 (4H, m), 2,50 (3H, s), 2,43 (2H, s), 2,34 (2H, s), 2,31 (3H, s), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 516,5 (M+H)⁺.

55 **Ejemplo 222**

3-(Dibenzo[b,d]tien-2-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

60 Una mezcla del *Ejemplo 17* (50 mg, 0,13 mmol), ácido dibenzo[b,d]tiofeno-2-ilborónico (44 mg, 0,19 mmol), carbonato sódico (27 mg, 0,26 mmol) y acetato de paladio (II) (1,0 mg, 0,004 mmol) en acetona (1,35 ml) y agua (1,50 ml) se agitó a 35 °C durante 80 minutos. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 35 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio); el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-40%/heptano) para dar el *compuesto del título* (35 mg, 61%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,49-8,44 (1H, m), 8,42 (1H, d, *J* 1,5 Hz), 8,12 (1H, d, *J* 8,3 Hz), 8,09-8,04 (1H, m), 7,59-7,50 (3H, m), 3,59-3,51 (4H, m), 3,01-2,93 (4H, m), 2,55 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 448,3 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 223Ácido 4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-carboxílico

- 5 Se añadió hidróxido sódico (11 mg, 0,27 mmol) a una mezcla del *Ejemplo 215* (65 mg, 0,14 mmol) en EtOH (5 ml) y agua (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (5 ml); la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y después se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío para dar el
- 10 *compuesto del título* (60 mg, 92%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (CDCl₃) 8,91-8,78 (3H, m), 8,37 (1H, d, *J* 4,3 Hz), 8,04 (1H, s), 7,43 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 3,74-3,62 (4H, m), 3,09-2,97 (4H, m), 2,54 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 464,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 224

- 15 {3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)]piridin-2-il]bencil}carbamato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(N-*terc*-butoxicarbonil-aminometil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (79%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 30-100%/heptano). δ_{H} (DMSO-d₆) 8,75 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 8,04 (1H, s), 8,02-7,96 (2H, m), 7,51-7,43 (2H, m), 7,40 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 7,35-7,30 (1H, m), 4,25-4,19 (2H, m), 3,63-3,55 (4H, m), 3,02-2,93 (4H, m), 2,57 (2H, s), 2,39 (2H, s), 1,40 (9H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 548,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 225

- 25 5,5-Dimetil-3-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)]piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona, sal del ácido fórmico

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y 4-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color pardo (47%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (DMSO-d₆) 8,62 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 8,21 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,61 (1H, dd, *J* 8,5, 2,1 Hz), 7,48 (1H, d, *J* 2,1 Hz), 7,23 (1H, dd, *J* 5,1, 1,3 Hz), 6,78 (1H, d, *J* 8,5 Hz), 4,31-4,23 (2H, m), 3,64-3,54 (4H, m), 3,36-3,29 (2H, m), 3,02-2,94 (4H, m), 2,57 (2H, s), 2,38 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 490,4 (M+H)⁺.

- 35 **Ejemplo 226**

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-{2-[3-(morfolin-4-il)fenil]piridin-4-il}-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(morfolin-4-il)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (54%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (DMSO-d₆) 8,72 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 8,04 (1H, s), 7,72-7,66 (1H, m), 7,58 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 7,42-7,34 (2H, m), 7,06 (1H, dd, *J* 8,1, 2,1 Hz), 3,83-3,73 (4H, m), 3,64-3,55 (4H, m), 3,26-3,16 (4H, m), 3,03-2,93 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 504,4 (M+H)⁺.

- 45 **Ejemplo 227**

4-{3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)]piridin-2-il]fenil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

50 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y pinacol éster del ácido 3-[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (45%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (DMSO-d₆) 8,73 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 8,04 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,62-7,56 (1H, m), 7,42-7,33 (2H, m), 7,10-7,03 (1H, m), 3,63-3,55 (4H, m), 3,54-3,45 (4H, m), 3,25-3,16 (4H, m), 3,03-2,94 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 1,43 (9H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 603,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 228

- 60 5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-{2-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil]piridin-4-il}-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (10%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (DMSO-d₆) 8,84-8,77 (2H, m), 8,18-8,05 (3H, m), 7,62 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,44 (1H, dd, *J* 4,9, 1,3 Hz), 7,08 (1H, s), 3,67-3,56 (4H, m), 3,05-2,95 (4H, m), 2,60 (2H, s), 2,40 (2H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 487,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 229

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-{2-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]piridin-4-il}-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido fórmico

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]morfolina de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (32%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO- d_6) 8,75 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,21 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,07-8,01 (2H, m), 7,47 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,43-7,37 (2H, m), 3,65-3,52 (10H, m), 3,02-2,94 (4H, m), 2,60 (2H, s), 2,43-2,34 (6H, m), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 518,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 230 (PROCEDIMIENTO AF)

3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-il)piridin-2-il]-N,N-dimetilbenzamida

Una mezcla del *Intermedio 19* (700 mg, 1,79 mmol), ácido 2-cloropiridin-4-borónico (284 mg, 1,81 mmol), K_3PO_4 (456 mg, 2,15 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (240 mg, 0,208 mmol) en DME (22 ml) y agua (6,8 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C, en irradiación con microondas, durante 40 minutos. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada $NaHCO_3$ y se extrajo en EtOAc (4 x 85 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-100%/heptano) para dar un sólido de color naranja pálido (235 mg). Una porción de este intermedio (75 mg) se combinó con ácido 3-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilborónico (43 mg, 0,22 mmol), K_3PO_4 (63 mg, 0,30 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (13 mg, 0,011 mmol) en DME (4,0 ml) y agua (1,3 ml) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C, en irradiación con microondas, durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa diluida de $NaHCO_3$ (30 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-100%/heptano) para dar el *compuesto del título* (28 mg, 10%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (DMSO- d_6) 8,74 (1H, d, J 5,0 Hz), 8,24-8,16 (2H, m), 8,11 (1H, s), 7,61-7,55 (2H, m), 7,50-7,44 (2H, m), 3,63-3,56 (4H, m), 3,06-2,94 (6H, m), 2,93-2,87 (4H, m), 2,72 (2H, s), 1,19 (6H, s). LCMS (ES+) 491,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 231

3-(2-{3-[(Dimetilamino)metil]fenil}piridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 19*, ácido 2-cloropiridin-4-borónico y clorhidrato de pinacol éster del ácido 3-(N,N-dimetilaminometil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento AF* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (6%). δ_H (DMSO- d_6 , 70 °C) 8,73 (1H, d, J 5,0 Hz), 8,10 (1H, s), 8,04-7,99 (2H, m), 7,48 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,42-7,36 (2H, m), 7,22 (1H, s), 3,67-3,56 (6H, m), 2,98-2,91 (4H, m), 2,69 (2H, s), 2,29 (6H, s), 1,24 (6H, s). LCMS (ES+) 477,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 232 (PROCEDIMIENTO AG)

1-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-3-etilurea

Se añadió isocianato de etilo (11 μ l, 0,14 mmol) a una solución del *Ejemplo 77* (50 mg 0,14 mmol) en DCM (7,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 42 h. Se añadió más cantidad de isocianato de etilo (11 μ l, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 96 h más a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (39 mg, 65%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H ($CDCl_3$) 7,39-7,33 (2H, m), 7,30-7,26 (1H, m), 7,04-6,99 (1H, m), 6,52 (1H, s), 4,82-4,75 (1H, m), 3,69-3,61 (4H, m), 3,3 (2H, dc, J 7,2, 5,4 Hz), 3,02-2,95 (4H, m), 2,44 (2H, s), 2,42 (2H, s), 1,20 (3H, t, J 7,2 Hz), 1,02 (6H, s). LCMS (ES+) 428,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 233

1-Ciclopentil-3-[3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]urea

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* e isocianato de ciclopentilo de acuerdo con el *Procedimiento AG* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (33 mg, 50%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H ($CDCl_3$) 7,38-7,33 (2H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 7,02-6,97 (1H, m), 6,49 (1H, s), 4,75 (1H, d, J 7,0 Hz), 4,19-4,07 (1H, m), 3,69-3,60 (4H, m), 3,02-2,94 (4H, m), 2,44 (2H, s), 2,41 (2H, s), 2,10-1,96 (2H, m), 1,75-1,54 (4H, m), 1,49-1,36 (2H, m), 1,02 (6H, s). LCMS (ES+) 468,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 2341-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-3-fenilurea

5 Se añadió isocianato de fenilo (0,14 mmol) a una solución del *Ejemplo 77* (50 mg, 0,14 mmol) en DCM (7,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar el *compuesto del título* (32 mg, 48%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (CDCl₃) 7,51-7,09 (10H, m), 7,03-6,98 (1H, m), 3,68-3,59 (4H, m), 3,02-2,94 (4H, m), 2,43 (4H, s), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+) 476,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 235N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]morfolin-4-carboxamida

15 A una solución del *Ejemplo 77* (50 mg, 0,14 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de 4-morfolinacarbonilo (20 μ l, 0,154 mmol) seguido de trietilamina (40 μ l, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 42 h. Se añadió más cantidad de cloruro de 4-morfolinacarbonilo (40 μ l, 0,308 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 96 h más. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (11 mg, 17%) en forma de un sólido de color crema. δ_H (DMSO-d₆) 8,59 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,47-7,40 (1H, m), 7,32 (1H, t, J 7,7 Hz), 6,94 (1H, d, J 7,3 Hz), 3,65-3,53 (8H, m), 3,47-3,39 (4H, m), 2,98-2,89 (4H, m), 2,44 (2H, s), 2,36 (2H, s), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 470,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 2362-{3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]fenoxi}acetamida

25 Una mezcla del *Ejemplo 103* (37 mg, 0,085 mmol), 2-cloroacetamida (10 mg, 0,107 mmol) y carbonato potásico (14 mg, 0,101 mmol) en DMF (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y después calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C, en irradiación con microondas, durante 1 h. Se añadió más cantidad de 2-cloroacetamida (10 mg, 0,107 mmol) y el calentamiento continuó durante 50 minutos más. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (21 mg, 50%) en forma de una goma amarilla. δ_H (CDCl₃) 8,76 (1H, d, J 5,1 Hz), 7,80 (1H, s), 7,72 (1H, d, J 1,9 Hz), 7,63 (1H, m), 7,46 (1H, t, J 7,9 Hz), 7,30-7,26 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J 8,3, 2,6 Hz), 6,61 (1H, s a), 5,81 (1H, s a), 4,62 (2H, s), 3,71-3,64 (4H, m), 3,05-2,99 (4H, m), 2,53 (2H, s), 2,46 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 492,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 2375,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[2'-(morfolin-4-ilcarbonil)-2,4'-bipiridin-4-il]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

40 Una mezcla del *Ejemplo 223* (55 mg, 0,12 mmol), morfolina (12 ml, 0,14 mmol), EDC (46 mg, 0,24 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (3 mg, 0,02 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (31 mg, 49%) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (CDCl₃) 8,82 (1H, dd, J 5,1, 0,6 Hz), 8,73 (1H, dd, J 5,1, 0,4 Hz), 8,30 (1H, d, J 1,1 Hz), 8,04 (1H, dd, J 5,1, 1,7 Hz), 7,91 (1H, s), 7,38 (1H, dd, J 4,9, 1,3 Hz), 3,90-3,81 (4H, m), 3,77-3,71 (4H, m), 3,70-3,65 (4H, m), 3,05-2,98 (4H, m), 2,51 (2H, s), 2,47 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 533,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 238N-{3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]bencil}-N-metilcarbamato de terc-butilo

50 Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 24 mg, 0,59 mmol) a una solución del *Ejemplo 224* (320 mg, 0,59 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió yoduro de metilo (37 μ l, 0,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16,5 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío en una porción de 3 ml de la mezcla de reacción y se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (18 mg, 18%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,09-7,99 (3H, m), 7,51 (1H, t, J 7,9 Hz), 7,40 (1H, dd, J 4,9, 1,1 Hz), 7,34-7,29 (1H, m), 4,47 (2H, s), 3,65-3,53 (4H, m), 3,03-2,94 (4H, m), 2,81 (3H, s), 2,57 (2H, s), 2,39 (2H, s), 1,42 (9H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 562,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 2395,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-{2-[3-(piperazin-1-il)fenil]piridin-4-il}-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

65

Una solución del *Ejemplo 227* (2,44 g, 4,05 mmol) en DCM (30 ml) se trató gota a gota con una solución de HCl en Et₂O (2 M, 12 ml, 24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con Et₂O, después se disolvió en una solución diluida de bicarbonato sódico (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-10%/DCM, que contenía una solución al 1% de NH₄OH) para dar el *compuesto del título* (1,24 g, 61%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_{H} (CD₃OD) 8,70 (1H, dd, *J* 5,1, 0,8 Hz), 7,94 (1H, m), 7,65-7,61 (1H, m), 7,49-7,39 (3H, m), 7,16-7,11 (1H, m), 3,73-3,66 (4H, m), 3,35-3,27 (4H, m), 3,14-3,04 (8H, m), 2,65 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 503,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 240

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-{2-[3-(piperazin-1-il)fenil]piridin-4-il}-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona, sal del ácido acético

Una mezcla del *Ejemplo 73* (77 mg, 0,2 mmol), pinacol éster del ácido 3-[4-(*tert*-butoxicarbonil)-piperazin-1-il]fenilborónico (79 mg, 0,2 mmol), fosfato potásico (70 mg, 0,33 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0,026 mmol) en DME (4,0 ml) y agua (1,0 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C, en irradiación con microondas, durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío, se disolvió de nuevo en MeOH (5,0 ml), se trató con una solución de HCl en Et₂O (2 M, 2,5 ml, 5,0 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 5,8) para dar el *compuesto del título* (84 mg, 68%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,72 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,03 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,57-7,50 (1H, m), 7,42-7,30 (2H, m), 7,03 (1H, dd, *J* 8,1, 2,1 Hz), 3,65-3,54 (4H, m), 3,19-3,10 (4H, m), 3,02-2,94 (4H, m), 2,91-2,82 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 1,88 (6H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 503,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 241

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-{2-[3-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]piridin-4-il}-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(piperidin-1-il-carbonil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (63%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,76 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,23 (1H, d, *J* 8,1 Hz), 8,14 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,59 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,47-7,42 (2H, m), 3,67-3,55 (6H, m), 3,37-3,33 (2H, m), 3,01-2,93 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 1,68-1,43 (6H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 530,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 242

N,N-Dietil-3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(*N,N*-dietilamino-carbonil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (59%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,76 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,22 (1H, d, *J* 7,9 Hz), 8,14-8,08 (2H, m), 7,55 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,47-7,40 (2H, m), 3,63-3,53 (4H, m), 3,52-3,40 (2H, m), 3,29-3,17 (2H, m), 3,02-2,94 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 1,23-1,02 (6H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 518,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 243

3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]-*N*-etil-*N*-metilbenzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(*N*-etil-*N*-metil-aminocarbonil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (55%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,76 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,22 (1H, d, *J* 8,1 Hz), 8,15 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,59 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,49-7,41 (2H, m), 3,63-3,55 (4H, m), 3,54-3,45 (1H, m), 3,30-3,20 (1H, m), 3,03-2,90 (7H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 1,21-1,04 (3H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 504,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 244

5,5-Dimetil-3-(2-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}piridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona, sal del ácido fórmico

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y 2-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un vidrio de color amarillo (80%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,76 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,24 (1H, d, *J* 7,9 Hz), 8,15 (2H, m), 8,10 (1H, s), 7,59 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7,49-7,43 (2H, m), 3,73-3,54 (6H, m), 3,44-3,34 (2H, m), 3,03-2,94 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,44-2,25 (6H, m), 2,21 (3H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 545,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 245

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-{2-[2-(morfolin-4-il-carbonil)fenil]piridin-4-il}-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 2-(morfolin-4-il-carbonil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color pardo (15%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (CD₃OD) 8,73 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 7,83-7,75 (2H, m), 7,66-7,55 (2H, m), 7,52-7,42 (2H, m), 3,77-3,50 (8H, m), 3,44-3,33 (4H, m), 3,11-3,02 (4H, m), 2,64 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,95 (6H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 532,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 246

2-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 2-(aminocarbonil)-fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (40%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,64 (1H, d, *J* 4,7 Hz), 8,34 (2H, s a), 7,62-7,53 (3H, m), 7,49-7,38 (2H, m), 7,36-7,32 (1H, m), 3,61-3,52 (4H, m), 3,00-2,90 (4H, m), 2,55 (2H, s), 2,36 (2H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 462,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 247

N-[2-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]fenil]acetamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 2-(acetilamino)-fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (57%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (DMSO-*d*₆) 11,77 (1H, s a), 8,79 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,23 (1H, dd, *J* 7,7, 0,6 Hz), 7,88 (1H, s), 7,83 (1H, dd, *J* 7,9, 1,3 Hz), 7,51-7,40 (2H, m), 7,28-7,21 (1H, m), 3,64-3,56 (4H, m), 3,02-2,94 (4H, m), 2,57 (2H, s), 2,39 (2H, s), 2,07 (3H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 476,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 248 (PROCEDIMIENTO AH)

3-(2-{3-[(3-Aminopirrolidin-1-il)carbonil]fenil}piridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido fórmico

Una mezcla del *Ejemplo 254* (100 mg, 0,22 mmol), 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-pirrolidina (48 mg, 0,26 mmol) y EDC (83 mg, 0,43 mmol) en DCM (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y DCM (20 ml). La fase acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (20 ml). A las fases orgánicas combinadas se les añadió una solución de HCl en Et₂O (2 M, 0,5 ml, 1,0 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) y después por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 20%/DCM) para dar el *compuesto del título* (44,2 mg, 35%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (CDCl₃) 8,73 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,39 (1H, s), 8,27-8,16 (1H, m), 8,07-7,99 (1H, m), 7,84-7,78 (1H, m), 7,62-7,47 (2H, m), 7,33-7,27 (1H, m), 4,03-3,73 (4H, m), 3,70-3,52 (5H, m), 3,06-2,96 (4H, m), 2,52 (2H, s), 2,44 (2H, s), 2,34-2,09 (2H, m), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 531,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 249

N-[2-(Dimetilamino)etil]-3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]-N-metilbenzamida, sal del ácido fórmico

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 254* y N,N,N-trimetil-etilendiamina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se aisló en forma de una goma transparente (22%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CD₃OD) 8,75 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,48 (1H, s), 8,24-8,13 (2H, m), 8,03 (1H, s), 7,70-7,57 (2H, m), 7,49 (1H, dd, *J* 5,1, 1,5 Hz), 3,99-3,86 (2H, m), 3,72-3,63 (4H, m), 3,13 (3H, s), 3,11-3,02 (4H, m), 2,90 (6H, s), 2,64 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 547,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 250

5,5-Dimetil-3-[2-(3-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil]fenil]piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 254* y (*R*)-(+)-3-hidroxi-pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (75%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 8,76 (1H, dd, *J* 5,1, 1,9 Hz), 8,19 (1H, d, *J* 12,1 Hz), 8,08 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,81 (1H,

s), 7,66-7,51 (2H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 4,64-4,44 (1H, m), 3,92-3,62 (7H, m), 3,60-3,48 (1H, m), 3,07-2,98 (4H, m), 2,91-2,77 (1H, s a), 2,53 (2H, s), 2,46 (2H, s), 2,17-1,94 (2H, m), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 532,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 251

N-(2,3-Dihidroxipropil)-3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 254* y 3-amino-1,2-propanodiol de acuerdo con el *Procedimiento I* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (20%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 8,76 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,51 (1H, s), 8,13 (1H, d, J 7,9 Hz), 7,93 (1H, d, J 7,9 Hz), 7,87 (1H, s), 7,59 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,40-7,30 (2H, m), 3,97-3,89 (1H, m), 3,74-3,59 (8H, m), 3,06-2,98 (4H, m), 2,52 (2H, s), 2,42 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 536,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 252

3'-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)-N,N,5'-trimetilbifenil-3-carboxamida

Una mezcla del *Ejemplo 17* (100 mg, 0,26 mmol), ácido 3-bromo-5-metilfenilborónico (60 mg, 0,26 mmol), K₃PO₄ (70 mg, 0,33 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (50 mg, 0,04 mmol) en DME (3,0 ml) y agua (1,0 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C, en irradiación con microondas, durante 50 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-50%/heptano). El intermedio obtenido de este modo se combinó con ácido 3-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilborónico (30 mg, 0,16 mmol), K₃PO₄ (35 mg, 0,17 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,02 mmol) en DME (1,5 ml) y agua (0,5 ml) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C, en irradiación con microondas, durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (27 mg, 35%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (CDCl₃) 7,69-7,62 (2H, m), 7,52-7,46 (1H, m), 7,42-7,36 (3H, m), 7,16 (1H, s), 3,67-3,60 (4H, m), 3,15 (3H, s), 3,08-2,97 (7H, m), 2,49 (2H, s), 2,46 (3H, s), 2,44 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 503,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 253

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[2-[3-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]piridin-4-y]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido fórmico

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 254* y 1-(terc-butoxicarbonil)-piperazina de acuerdo con el *Procedimiento AH* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (71%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 8,77 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,38 (1H, s), 8,16-8,06 (2H, m), 7,81 (1H, s), 7,59 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,52-7,47 (1H, m), 7,31 (1H, dd, J 4,9, 1,3 Hz), 4,16-3,72 (4H, m a), 3,71-3,62 (4H, m), 3,28-3,07 (4H, m a), 3,06-2,97 (4H, m), 2,53 (2H, s), 2,46 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 531,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 254

Ácido 3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzoico

Una mezcla del *Ejemplo 73* (300 mg, 0,80 mmol), ácido 3-etoxicarbonilfenilborónico (155 mg, 0,80 mmol), K₃PO₄ (250 mg, 1,18 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (150 mg, 0,13 mmol) en DME (80 ml) y agua (20 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. Se añadió agua (50 ml) y la fase orgánica se retiró al vacío. La fase acuosa restante se basificó a pH 10 con una solución diluida de hidróxido sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano) para dar el *compuesto del título* (67 mg, 18%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (CDCl₃) 8,92 (1H, dd, J 5,1, 0,4 Hz), 8,88 (1H, t, J 1,5 Hz), 8,30-8,20 (2H, m), 7,93 (1H, d, J 0,6 Hz), 7,65 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,35 (1H, dd, J 5,1, 1,3 Hz), 3,75-3,66 (4H, m), 3,09-3,01 (4H, m), 2,56 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 463,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 255

N,N-Dietil-2-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 2-(N,N-dietilamino-carbonil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (25%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (DMSO-d₆) 8,66 (1H, d, J 5,1 Hz), 7,82 (1H, dd, J 7,7, 1,7 Hz), 7,72 (1H, s), 7,59-7,47 (2H, m), 7,41 (1H, dd, J 5,1, 1,5 Hz), 7,35-7,30 (1H, m), 3,62-3,52 (4H, m), 3,34-3,28 (4H, m), 2,98-2,90 (4H, m), 2,57 (2H, s), 2,39 (2H, s), 1,02-0,83 (12H, m). LCMS (ES+) 518,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 256

[[3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]amino}(oxo)acetato de etilo

- 5 Se añadieron cloruro de etil oxalilo (0,20 ml, 1,69 mmol) y trietilamina (0,24 ml, 1,69 mmol) a una solución del *Ejemplo 77* (400 mg, 1,12 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (100 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 40-50%/heptano) para dar el *compuesto del título* (330 mg, 64%) en forma de un sólido de color crema. δ_{H} (CDCl₃) 8,93 (1H, s), 7,77-7,72 (1H, m), 7,57-7,51 (1H, m), 7,44 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,20 (1H, dt, *J* 7,5, 1,3 Hz), 4,45 (2H, c, *J* 7,2 Hz), 3,71-3,62 (4H, m), 3,03-2,95 (4H, m), 2,47 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,45 (3H, t, *J* 7,2 Hz), 1,04 (7H, s). LCMS (ES+) 457,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 257

- 15 3-(6-Aminobifenil-3-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 272* y ácido fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L*, calentamiento a 150 °C durante 2 h, y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (56%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (DMSO-d₆) 7,52-7,41 (4H, m), 7,40-7,32 (1H, m), 7,07 (1H, d, *J* 8,5 Hz), 7,00 (1H, s), 6,84 (1H, d, *J* 8,3 Hz), 5,01-4,92 (1H, m), 3,64-3,51 (4H, m), 3,02-2,89 (4H, m), 2,50 (2H, s), 2,34 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 433,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 258 (PROCEDIMIENTO AI)

- 25 *N,N*-Dimetil-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzamida

- Una mezcla del *Intermedio 2* (1,00 g, 2,75 mmol), ácido 2-cloropiridin-4-borónico (0,43 g, 2,75 mmol), K₃PO₄ (0,70 g, 3,30 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (400 mg, 0,35 mmol) en DME (30 ml) y agua (10 ml) se calentó a 70 °C durante 5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). Una muestra (50 mg) del intermedio obtenido de este modo se combinó con ácido 3-(*N,N*-dimetilaminocarbonil)fenilborónico (28 mg, 0,14 mmol), K₃PO₄ (35 mg, 0,17 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,017 mmol) en DME (1,5 ml) y agua (0,5 ml) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C, en irradiación con microondas, durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (56 mg, 67%) en forma de un vidrio de color amarillo. δ_{H} (CD₃OD) 8,73 (1H, dd, *J* 5,3, 0,8 Hz), 8,19-8,09 (2H, m), 8,01 (1H, dd, *J* 1,3, 0,8 Hz), 7,63 (1H, td, *J* 7,5, 0,6 Hz), 7,57-7,52 (1H, m), 7,49 (1H, dd, *J* 5,1, 1,5 Hz), 3,72-3,63 (4H, m), 3,16 (3H, s), 3,12-3,01 (7H, m), 2,74 (2H, t, *J* 6,0 Hz), 2,63-2,55 (2H, m), 2,18-2,07 (2H, m). LCMS (ES+) 462,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 259

- 40 3-(2-{3-[(Dimetilamino)metil]fenil}piridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido fórmico

- 45 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 2* y ácido 3-(*N,N*-dimetilaminometil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento AI* y se obtuvo en forma de un vidrio de color amarillo pálido (61%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CD₃OD) 8,75 (1H, dd, *J* 5,1, 0,8 Hz), 8,21 (1H, s), 8,15 (1H, dt, *J* 7,0, 1,7 Hz), 8,00 (1H, d, *J* 0,6 Hz), 7,70-7,60 (2H, m), 7,51 (1H, dd, *J* 5,1, 1,5 Hz), 4,39 (2H, s), 3,72-3,63 (4H, m), 3,12-3,03 (4H, m), 2,87 (6H, s), 2,74 (2H, t, *J* 5,8 Hz), 2,63-2,56 (2H, m), 2,18-2,07 (2H, m). LCMS (ES+) 448,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 260 (PROCEDIMIENTO AJ)

3-(6-{3-[(Dimetilamino)metil]fenil}piridin-2-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 55 Una mezcla del *Ejemplo 17* (100 mg, 0,26 mmol), ácido 6-cloropiridin-2-borónico (61 mg, 0,26 mmol), K₃PO₄ (100 mg, 0,47 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,017 mmol) en DME (3 ml) y agua (1 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C, en irradiación con microondas, durante 20 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-60%/heptano). Una muestra del intermedio obtenido de este modo (50 mg) se combinó con pinacol éster del ácido 3-[(*N,N*-dimetilamino)metil]fenilborónico (40 mg, 0,13 mmol), K₃PO₄ (50 mg, 0,24 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,009 mmol) en DME (3 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C, en irradiación con microondas, durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 20-100%/heptano) y después MeOH al 10%/EtOAc para dar el *compuesto del título* (32 mg, 29%) en forma de un sólido de color beige. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,15 (1H, s), 8,02-7,88 (3H, m), 7,63 (1H, dd, *J* 7,2, 0,8 Hz), 7,47 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7,39-7,34 (1H, m), 3,67-3,59 (4H, m), 3,49 (2H, s), 3,01-2,93 (4H, m), 2,75 (2H, s), 2,41 (2H, s), 2,19 (6H, s), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+)

476,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 261

3-[6-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]-N,N-dimetilbenzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 3-(N,N-dimetil-aminocarbonil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento AJ* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (40%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (DMSO-d₆) 8,23-8,16 (2H, m), 8,01-7,96 (2H, m), 7,67 (1H, t, J_{4,1} Hz), 7,59 (1H, t, J_{7,7} Hz), 7,50-7,46 (1H, m), 3,66-3,59 (4H, m), 3,10-2,85 (10H, m), 2,71 (2H, s), 2,41 (2H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES⁺) 476,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 262

Metanosulfonato de 3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]bencilo

Se añadieron trietilamina (140 μl, 1,0 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (68 μl, 0,88 mmol) a una solución del *Ejemplo 155* (359 mg, 0,80 mmol) en DCM (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 20-100%/heptano) para dar el *compuesto del título* (288 mg, 68%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (DMSO-d₆) 8,77 (1H, d, J_{4,9} Hz), 8,26 (1H, d, J_{0,4} Hz), 8,21-8,15 (1H, m), 8,07 (1H, s), 7,63-7,52 (2H, m), 7,44 (1H, d, J_{4,9} Hz), 5,37 (2H, s), 3,63-3,55 (4H, m), 3,28 (3H, s), 3,02-2,93 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES⁺) 527,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 263 (PROCEDIMIENTO AK)

5,5-Dimetil-3-(2-{3-[(metilamino)metil]fenil}piridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

El *Ejemplo 262* (46 mg, 0,087 mmol) se combinó con clorhidrato de metilamina (67 mg, 1,0 mmol), trietilamina (140 μl, 1,0 mmol) y THF (3 ml) en un tubo cerrado herméticamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió una solución de metilamina en THF (2 M, 1,0 ml, 2,0 mmol) y después la mezcla se calentó a 120 °C, en irradiación con microondas, durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 5,8) para dar el *compuesto del título* (16 mg, 31%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d, J_{4,9} Hz), 8,12 (1H, s), 8,06-7,96 (2H, m), 7,49-7,36 (3H, m), 3,74 (2H, s), 3,64-3,54 (4H, m), 3,03-2,92 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,39 (2H, s), 2,29 (3H, s), 1,86 (6H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES⁺) 462,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 264 (PROCEDIMIENTO AL)

N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]benzamida

A una solución del *Ejemplo 77* (50 mg, 0,14 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadieron ácido benzoico (21 mg, 0,17 mmol), EDC (54 mg, 0,28 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (3,0 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (32 mg, 50%) en forma de un sólido de color crema. δ_H (CDCl₃) 7,92-7,86 (3H, m), 7,73 (1H, t, J_{1,9} Hz), 7,62-7,49 (4H, m), 7,44 (1H, t, J_{7,9} Hz), 7,17-7,12 (1H, m), 3,71-3,64 (4H, m), 3,05-2,98 (4H, m), 2,49 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES⁺) 461,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 265

N-(1-{3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzol}piperidin-4-il)-N-metilcarbamato de terc-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 254* y 4-[N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilamino]piperidina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (14%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (CD₃OD) 8,75 (1H, m), 8,19-8,11 (2H, m), 8,02 (1H, s), 7,65 (1H, t, J_{7,5} Hz), 7,58-7,53 (1H, m), 7,48 (1H, dd, J_{5,1}, 1,5 Hz), 4,87-4,75 (1H, m), 4,25-4,08 (1H, m), 3,97-3,84 (1H, m), 3,72-3,63 (4H, m), 3,30-3,19 (1H, m), 3,14-3,03 (4H, m), 3,00-2,86 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,64 (2H, s), 2,47 (2H, s), 1,91-1,59 (4H, m), 1,48 (9H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES⁺) 659,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 266

3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)benzamida, sal del ácido fórmico

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 254* y N,N'-dimetil-3-aminopirrolidina (21 mg, 0,18 mmol) de acuerdo con el *Procedimiento I* y se aisló en forma de un vidrio de color amarillo (40%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CD₃OD) 8,75 (1H, dd, *J* 5,1, 0,6 Hz), 8,35 (2H, s), 8,20-8,14 (2H, m), 8,02 (1H, d, *J* 0,6 Hz), 7,67 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,62-7,56 (1H, m), 7,49 (1H, dd, *J* 5,1, 1,5 Hz), 4,82-4,68 (1H, m), 3,95-3,72 (2H, m), 3,72-3,63 (4H, m), 3,61-3,43 (1H, m), 3,30-3,20 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,10-3,04 (4H, m), 3,03-2,87 (3H, m), 2,67-2,55 (3H, m), 2,52-2,34 (3H, m), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 559,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 267

3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida, sal del ácido fórmico

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 254* y 1-metil-4-(metilamino)piperidina (26 μ l, 0,18 mmol) de acuerdo con el *Procedimiento I* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (25%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CD₃OD) 8,75 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,20-8,11 (2H, m), 8,03 (1H, s), 7,66 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,59-7,53 (1H, m), 7,48 (1H, dd, *J* 5,3, 1,5 Hz), 4,79-4,59 (1H, m), 3,76-3,65 (4H, m), 3,64-3,42 (2H, m), 3,29-3,12 (2H, m), 3,12-3,04 (4H, m), 3,04-2,95 (3H, s a), 2,94-2,72 (3H, s a), 2,64 (2H, s), 2,47 (2H, s), 2,35-2,16 (2H, m), 2,16-1,99 (2H, m), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 573,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 268 (PROCEDIMIENTO AM)

3-(2-{3-[4-Aminopiperidin-1-il]carbonil}fenil}piridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Se añadió una solución de HCl en Et₂O (2 M, 3,3 ml, 6,6 mmol) a una solución del *Ejemplo 273* (0,21 g, 0,33 mmol) en DCM (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con Et₂O. El sólido se repartió entre DCM (100 ml) y una solución diluida de hidrogenocarbonato sódico (50 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (104 mg, 59%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (CD₃OD) 8,74 (1H, dd, *J* 5,1, 0,6 Hz), 8,18-8,13 (1H, m), 8,12-8,09 (1H, m), 8,02 (1H, s), 7,65 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,56-7,51 (1H, m), 7,48 (1H, dd, *J* 5,1, 1,5 Hz), 4,72-4,56 (1H, m), 3,89-3,75 (1H, m), 3,73-3,64 (4H, m), 3,25-3,16 (1H, m), 3,14-3,05 (4H, m), 3,03-2,90 (2H, m), 2,64 (2H, s), 2,48 (2H, s), 2,08-1,93 (1H, m), 1,91-1,77 (1H, m), 1,52-1,30 (2H, m), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 545,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 269

3-(2,6-Dicloropiridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17* y pinacol éster del ácido 2,6-dicloropiridil-4-borónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (45%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-50%/heptano). δ_{H} (CDCl₃) 7,35 (2H, s), 3,77-3,70 (4H, m), 3,05-2,96 (4H, m), 2,51 (2H, s), 2,46 (2H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 411,3, 413,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 270

5,5-Dimetil-3-[2-(3-{[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil}piridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 265* de acuerdo con el *Procedimiento AM* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (51%). δ_{H} (CD₃OD) 8,74 (1H, dd, *J* 5,1, 0,6 Hz), 8,18-8,13 (1H, m), 8,12-8,09 (1H, m), 8,01 (1H, s), 7,65 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,56-7,51 (1H, m), 7,48 (1H, dd, *J* 5,3, 1,5 Hz), 4,71-4,60 (1H, m), 3,90-3,78 (1H, m), 3,73-3,64 (4H, m), 3,29-3,17 (1H, m), 3,13-3,05 (4H, m), 3,05-2,93 (1H, m), 2,80-2,67 (1H, m), 2,64 (2H, s), 2,48 (2H, s), 2,42 (3H, s), 2,16-2,04 (1H, m), 1,99-1,86 (1H, m), 1,47-1,26 (2H, m), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 559,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 271 (PROCEDIMIENTO AN)

5,5-Dimetil-3-(2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}piridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

Una mezcla de ácido 2-formilfenilborónico (100 mg, 0,67 mmol), 1-metilpiperazina (90 μ l, 0,80 mmol) y tamices moleculares activados (100 mg) en metanol (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, se añadió borohidruro sódico (30 mg, 0,79 mmol) y la agitación continuó durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en DME (3,0 ml) y agua (1,0 ml), al que se le añadieron K₃PO₄ (50 mg, 0,24 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,009 mmol) y el *Ejemplo 73* (50 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C, en irradiación con

microondas, durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 5,8) para dar el *compuesto del título* (40 mg, 52%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,71 (1H, d, J 5,1 Hz), 7,81 (1H, s), 7,54-7,48 (1H, m), 7,47-7,37 (4H, m), 3,63-3,56 (4H, m), 3,51 (2H, s), 3,02-2,93 (4H, m), 2,56 (2H, s), 2,38 (2H, s), 2,31-1,99 (11H, m), 1,89 (3H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 531,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 272

3-(4-Amino-3-bromofenil)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Se añadió *N*-bromosuccinimida (70 mg, 0,39 mmol) a una solución del *Ejemplo 78* (140 mg, 0,39 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10-70%/heptano) para dar el *compuesto del título* (136 mg, 79%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (DMSO- d_6) 7,37 (1H, d, J 1,9 Hz), 7,09 (1H, dd, J 8,3, 1,7 Hz), 6,86 (1H, d, J 8,3 Hz), 3,64-3,54 (4H, m), 2,97-2,88 (4H, m), 2,47 (2H, s), 2,34 (2H, s), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 435,3, 437,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 273

(1-{3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)]piridin-2-il}benzoil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 254* y 4-(*terc*-butoxicarbonil-amino)piperidina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (14%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CD₃OD) 8,74 (1H, dd, J 5,1, 0,6 Hz), 8,19-8,13 (1H, m), 8,12-8,08 (1H, m), 8,01 (1, d, J 0,6 Hz), 7,64 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,56-7,46 (2H, m), 4,63-4,48 (1H, m), 3,85-3,60 (6H, m), 3,29-3,18 (1H, m), 3,17-3,01 (5H, m), 2,64 (2H, s), 2,48 (2H, s), 2,08-1,81 (2H, m), 1,61-1,35 (11H, m), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 645,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 274

N-Bencil-N-[3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]propanamida

Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 2,8 mg, 0,07 mmol) a una solución del *Ejemplo 278* (24 mg, 0,06 mmol) en DMF (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se añadió bromuro de bencilo (7 μ l, 0,06 mmol) y la agitación continuó durante 18,5 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (10 mg, 33%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (CDCl₃) 7,42 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,25-7,14 (6H, m), 7,10-7,03 (1H, m), 6,93-6,87 (1H, m), 4,95 (2H, s), 3,59-3,51 (4H, m), 2,92-2,83 (4H, m), 2,41 (2H, s), 2,25 (2H, s), 2,21-2,10 (2H, m), 1,12 (3H, t, J 7,5 Hz), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+) 503,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 275

4-{[3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]carbamoyl}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y ácido *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-isonipecótico de acuerdo con el *Procedimiento AL* y se obtuvo en forma de un sólido de color crema (55%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CDCl₃) 7,59-7,55 (1H, m), 7,49-7,43 (1H, m), 7,42-7,35 (1H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 7,12-7,06 (1H, m), 4,30-4,13 (2H, m), 3,70-3,61 (4H, m), 3,03-2,95 (4H, m), 2,88-2,74 (2H, m), 2,45 (2H, s), 2,44-2,35 (3H, m), 1,99-1,87 (2H, m), 1,84-1,68 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 568,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 276

N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-2-fenilacetamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y ácido fenilacético de acuerdo con el *Procedimiento AL* y se obtuvo en forma de un sólido de color crema (65%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CDCl₃) 7,55-7,51 (1H, m), 7,47-7,27 (7H, m), 7,11-7,03 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,66-3,59 (4H, m), 3,00-2,93 (4H, m), 2,45 (2H, s), 2,41 (2H, s), 1,02 (6H, s). LCMS (ES+) 475,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 277

N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-1*H*-indolo-3-carboxamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y ácido indolo-3-carboxílico de acuerdo con el

Procedimiento AL y se obtuvo en forma de un sólido de color crema (20%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 8,76 (1H, s a), 8,10-8,04 (1H, m), 7,93 (1H, d, *J* 2,8 Hz), 7,79 (1H, s), 7,74 (1H, t, *J* 1,7 Hz), 7,64-7,58 (1H, m), 7,53-7,47 (1H, m), 7,44 (1H, t, *J* 7,9 Hz), 7,36-7,30 (2H, m), 7,14-7,09 (1H, m), 3,72-3,64 (4H, m), 3,06-2,98 (4H, m), 2,51 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 500,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 278

N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]propanamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y ácido propiónico de acuerdo con el *Procedimiento AL* y se obtuvo en forma de un sólido de color crema (76%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 7,59 (1H, s a), 7,47-7,34 (2H, m), 7,17 (1H, s), 7,08 (1H, d, *J* 7,3 Hz), 3,70-3,62 (4H, m), 3,03-2,95 (4H, m), 2,50-2,38 (6H, m), 1,27 (3H, t, *J* 7,5 Hz), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 413,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 279

N-[3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]isonicotinamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y ácido isonicotínico de acuerdo con el *Procedimiento AL* y se obtuvo en forma de un sólido de color crema (37%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 8,86-8,81 (2H, m), 8,05 (1H, s a), 7,78-7,71 (3H, m), 7,62-7,57 (1H, m), 7,47 (1H, t, *J* 7,9 Hz), 7,19 (1H, d, *J* 7,7 Hz), 3,72-3,64 (4H, m), 3,05-2,97 (4H, m), 2,49 (2H, s), 2,42 (2H, s), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 462,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 280

N-[3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]ciclopentanocarboxamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y ácido ciclopentanocarboxílico de acuerdo con el *Procedimiento AL* y se obtuvo en forma de un sólido de color crema (63%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 7,58 (1H, s a), 7,50-7,45 (1H, m), 7,37 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,23 (1H, s a), 7,07 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 3,70-3,62 (4H, m), 3,03-2,96 (4H, m), 2,78-2,65 (1H, m), 2,48 (2H, s), 2,42 (2H, s), 2,04-1,58 (8H, m), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 453,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 281

3-{3-[(Dimetilamino)metil]fenil}-5,5-dimetil-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona, sal del ácido fórmico

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 3-[(*N,N*-dimetilamino)-metil]fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (60%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CD₃OD) 8,45 (1H, s), 7,62-7,55 (1H, m), 7,53-7,46 (3H, m), 4,25 (2H, s), 3,67-3,59 (4H, m), 3,05-2,95 (4H, m), 2,78 (6H, s), 2,49 (2H, s), 2,42 (2H, s), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+) 399,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 282

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(2-fenilpirimidin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona

Una mezcla del *Ejemplo 344* (70 mg, 0,19 mmol), clorhidrato de benzamidina (61 mg, 0,39 mmol) y etóxido sódico (53 mg, 0,77 mmol) en EtOH (3,0 ml) se calentó a 100 °C, en irradiación con microondas, durante 80 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano) y HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (13 mg, 16%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (DMSO-*d*₆) 8,94 (1H, d, *J* 5,2 Hz), 8,47-8,41 (2H, m), 7,73 (1H, d, *J* 5,2 Hz), 7,59-7,53 (3H, m), 3,71-3,63 (4H, m), 3,07-3,00 (4H, m), 2,82 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,00 (6H, s). LCMS (ES+) 420,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 283

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(6-fenilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17*, ácido 6-cloropiridin-2-borónico y ácido fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento AJ* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (30%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,18-8,12 (2H, m), 8,01-7,91 (2H, m), 7,62 (1H, dd, *J* 7,2, 1,3 Hz), 7,56-7,43 (3H, m), 3,67-3,57 (4H, m), 3,02-2,94 (4H, m), 2,69 (2H, s), 2,40 (2H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 419,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 284 (PROCEDIMIENTO AO)3-Acetil-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Una solución del Intermedio 57 (365 mg, 1,00 mmol) en ácido clorhídrico acuoso (1 M, 4,0 ml) y acetonitrilo (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano) para dar el *compuesto del título* (270 mg, 88%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (CD₃OD) 3,91-3,85 (4H, m), 3,25-3,19 (4H, m), 2,78 (2H, s), 2,55 (3H, s), 2,43 (2H, s), 1,08 (6H, s). LCMS (ES+) 308,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 285 (PROCEDIMIENTO AP)(1-[[3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]carbamoil]pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

Se añadieron trifosgeno (42 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,40 mmol) a una solución enfriada del *Ejemplo 77* (10 mg, 0,28 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C. Después, la mezcla se dejó calentar a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 °C, se añadió 3-(*terc*-butoxicarbonil-amino)pirrolidina (78 mg, 0,42 mmol), y después se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (75 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. Una muestra (40 mg) del residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (21 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (CDCl₃) 7,44-7,41 (1H, m), 7,37-7,33 (2H, m), 7,03-6,98 (1H, m), 6,20 (1H, s), 4,75-4,65 (1H, m), 4,34-4,25 (1H, m), 3,82-3,73 (1H, m), 3,69-3,54 (6H, m), 3,41-3,32 (1H, m), 3,04-2,96 (4H, m), 2,47 (2H, s), 2,41 (2H, s), 2,32-2,20 (1H, m), 2,01-1,89 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 569,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 2864-{[3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]carbamoil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y 1-(*terc*-butoxicarbonil)-piperazina de acuerdo con el *Procedimiento AP* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (19 mg) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 7,39-7,29 (3H, m), 7,02 (1H, dt, *J* 7,0, 1,7 Hz), 6,43 (1H, s), 3,69-3,62 (4H, m), 3,52 (8H, s), 3,03-2,96 (4H, m), 2,46 (2H, s), 2,41 (2H, s), 1,49 (9H, s), 1,02 (6H, s). LCMS (ES+) 569,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 287(3R)-N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y (*R*)-(+)-3-hidroxi-pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento AP* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (58%) después de la purificación de toda la muestra por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 7,46-7,42 (1H, m), 7,38-7,33 (2H, m), 7,03-6,97 (1H, m), 6,23 (1H, s), 4,63-4,57 (1H, m), 3,72-3,49 (8H, m), 3,04-2,97 (4H, m), 2,46 (2H, s), 2,41 (2H, s), 2,18-2,06 (2H, m), 1,85-1,75 (1H, m), 1,02 (6H, s). LCMS (ES+) 470,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 2883-(Bifenil-3-il)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 2* y ácido 3-bifenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (77%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO-d₆) 6,87-6,79 (4H, m), 6,79-6,72 (1H, m), 6,70-6,63 (2H, m), 6,60-6,53 (2H, m), 2,86-2,78 (4H, m), 2,28-2,20 (4H, m), 1,91-1,83 (2H, m), 1,80-1,72 (2H, m), 1,34-1,25 (2H, m). LCMS (ES+) 390,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 2893-Acetil-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 58* de acuerdo con el *Procedimiento AO* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (60%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (CD₃OD) 3,94-3,86 (4H, m), 3,21-3,13 (4H, m), 2,95 (2H, s), 2,60 (3H, s), 1,33 (6H, s). LCMS (ES+) 309,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 2903-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzoato de etilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-etoxicarbonilfenil-borónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (5%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_{H} (CDCl₃) 8,79 (1H, dd, *J* 5,1, 0,8 Hz), 8,66-8,64 (1H, m), 8,32-8,24 (1H, m), 8,17-8,12 (1H, m), 7,89 (1H, d, *J* 0,8 Hz), 7,60 (1H, t, *J* 7,9 Hz), 7,30-7,25 (1H, m), 4,43 (2H, c, *J* 7,2 Hz), 3,73-3,65 (4H, m), 3,06-2,99 (4H, m), 2,55 (2H, s), 2,47 (2H, s), 1,43 (3H, t, *J* 7,2 Hz), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 491,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 2912-(Morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carbonitrilo

Se añadió nitrito de *terc*-butilo (4,6 ml, 4,3 mmol) a una mezcla enfriada de bromuro de cobre (II) (10,5 g, 46,9 mmol) en acetonitrilo (50 ml). Después, se añadió 2-amino-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carbonitrilo (6,0 g, 31,3 mmol) durante un periodo de 1 h y después la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre DCM y HCl acuoso 1 M. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano) y el producto aislado se combinó con morfolina (4,5 ml) en DMSO (80 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 h, después se añadió rápidamente agua (300 ml) con agitación rápida y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el *compuesto del título* (5,65 g, 69%) en forma de un sólido de color pardo pálido. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 3,80-3,72 (4H, m), 3,67-3,59 (4H, m), 2,73 (2H, t, *J* 6, 0 Hz), 2,49-2,42 (2H, m), 2,13-2,03 (2H, m). LCMS (ES+) 263,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 292Ácido {[3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]amino}(oxo)acético

Se añadió hidróxido sódico (53 mg, 1,32 mmol) a una mezcla del *Ejemplo 256* (300 mg, 0,66 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El THF se retiró al vacío y la fase acuosa se diluyó con agua (10 ml), se lavó con EtOAc (20 ml) y se acidificó a pH 2 con HCl acuoso 2 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío para dar el *compuesto del título* (204 mg, 72%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (CDCl₃) 9,04 (1H, s a), 7,77-7,74 (1H, m), 7,59-7,47 (2H, m), 7,28-7,25 (1H, m), 3,72-3,66 (4H, m), 3,04-2,98 (4H, m), 2,51 (2H, s), 2,47 (2H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 429,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 293N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-5-metilisoxazol-3-carboxamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico de acuerdo con el *Procedimiento AL* y se aisló en forma de un sólido de color crema (57%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CDCl₃) 8,57 (1H, s a), 7,73 (1H, t, *J* 1,7 Hz), 7,61-7,55 (1H, m), 7,44 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,18-7,14 (1H, m), 6,55 (1H, d, *J* 0,8 Hz), 3,70-3,63 (4H, m), 3,04-2,96 (4H, m), 2,55 (3H, d, *J* 0,9 Hz), 2,48 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 466,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 294N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-N'-etiletanodiamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 292* y etilamina (2 M en THF) de acuerdo con el *Procedimiento AL* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (5%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CDCl₃) 9,33 (1H, s), 7,70 (1H, t, *J* 1,7 Hz), 7,60-7,50 (2H, m), 7,44 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,20-7,15 (1H, m), 3,70-3,63 (4H, m), 3,50-3,39 (2H, m), 3,03-2,96 (4H, m), 2,48 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,26 (3H, t, *J* 7,3 Hz), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 456,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 2953-{2-[3-(2,3-Dihidroxipropoxi)fenil]piridin-4-il}-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona

Una mezcla del *Ejemplo 103* (30 mg, 0,069 mmol), *p*-toluenosulfonato de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-metilo (30 mg, 0,104 mmol) y carbonato potásico (29 mg, 0,207 mmol) en DMF (5,0 ml) se calentó a 80 °C durante 18 h. El

disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). El intermedio resultante se combinó con ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,0 mg, 0,004 mmol) en MeOH (1,5 ml) y agua (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (10 mg, 47%) en forma de un aceite transparente. δ_H (CD₃OD) 8,71 (1H, d, *J* 5,3 Hz), 7,95 (1H, d, *J* 0,6 Hz), 7,65-7,56 (2H, m), 7,49-7,41 (2H, m), 7,13-7,07 (1H, m), 4,23-4,16 (1H, m), 4,14-3,99 (2H, m), 3,76-3,66 (6H, m), 3,12-3,04 (4H, m), 2,64 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 509,3 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 296**

N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-2-(morfolin-4-il)-2-oxoacetamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 292* y morfolina de acuerdo con el *Procedimiento AL* y se aisló en forma de un sólido de color crema (10%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 9,30 (1H, s), 7,66 (1H, t, *J* 1,7 Hz), 7,57-7,51 (1H, m), 7,43 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,16 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 4,38-4,31 (2H, m), 3,84-3,72 (6H, m), 3,70-3,61 (4H, m), 3,04-2,95 (4H, m), 2,48 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 498,3 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 297 (PROCEDIMIENTO AO)**

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona

Una mezcla del *Ejemplo 66* (1,40 g, 3,39 mmol) y hidróxido de litio monohidrato (0,43 g, 10,17 mmol) en THF (12 ml), MeOH (8 ml) y agua (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (30 ml) y el precipitado resultante se retiró por filtración y se secó al vacío para dar un sólido de color beige (1,15 g). Una muestra de esta sal de litio intermedia (50 mg, 0,13 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se agitó con morfolina (10 μ l, 0,13 mmol), HBTU (52 mg, 0,13 mmol) y diisopropiletilamina (70 μ l, 0,39 mmol) a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (44 mg, 64%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (CDCl₃) 7,54-7,36 (4H, m), 3,91-3,42 (12H, m), 3,00-2,92 (4H, m), 2,48 (2H, s), 2,44 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 455,4 (M+H)⁺.

35 **Ejemplo 298**

N-Bencil-3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)benzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 66* y bencilamina de acuerdo con el *Procedimiento AQ* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (25%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 7,89-7,85 (1H, m), 7,75-7,70 (1H, m), 7,53-7,48 (2H, m), 7,41-7,29 (5H, m), 6,44-6,37 (1H, m), 4,68 (2H, d, *J* 5,7 Hz), 3,66-3,58 (4H, m), 2,99-2,91 (4H, m), 2,48 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 475,4 (M+H)⁺.

40 **Ejemplo 299**

3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)-*N*-isopropilbenzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 66* e isopropilamina de acuerdo con el *Procedimiento AQ* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (52%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 7,83 (1H, d, *J* 0,6 Hz), 7,71-7,64 (1H, m), 7,54-7,46 (2H, m), 5,92 (1H, d, *J* 7,7 Hz), 4,38-4,26 (1H, m), 3,68-3,60 (4H, m), 3,00-2,91 (4H, m), 2,48 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,31 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 427,3 (M+H)⁺.

50 **Ejemplo 300**

3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)-*N*-(1*H*-imidazol-2-il)benzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 66* y sulfato de 2-aminoimidazol de acuerdo con el *Procedimiento AQ* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (12%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 8,10 (1H, s), 8,03-7,97 (1H, m), 7,63-7,58 (2H, m), 6,66 (2H, s), 3,66-3,58 (4H, m), 2,99-2,91 (4H, m), 2,51 (2H, s), 2,45 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 451,3 (M+H)⁺.

60 **Ejemplo 301**

3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)-*N*-etilbenzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 66* y etilamina (2 M en THF) de acuerdo con el *Procedimiento*

AQ y se aisló en forma de un sólido de color blanco (33%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (CDCl₃) 7,83 (1H, s), 7,72-7,67 (1H, m), 7,55-7,47 (2H, m), 6,16-6,07 (1H, m), 3,68-3,61 (4H, m), 3,54 (2H, dc, *J* 7,2, 5,7 Hz), 3,00-2,93 (4H, m), 2,48 (1H, s), 2,43 (2H, s), 1,29 (3H, t, *J* 7,2 Hz), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 413,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 302

3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)-N,N-dimetilbenzamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 66* y clorhidrato de dimetilamina de acuerdo con el *Procedimiento AQ* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (32%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (CDCl₃) 7,51-7,38 (4H, m), 3,68-3,61 (4H, m), 3,15 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,00-2,94 (4H, m), 2,48 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 413,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 303

N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-4-metilpiperazin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 77* y 1-metilpiperazina de acuerdo con el *Procedimiento AP* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (32%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 7,39-7,29 (3H, m), 7,03-6,98 (1H, m), 6,49 (1H, s), 3,69-3,63 (4H, m), 3,62-3,55 (4H, m), 3,04-2,96 (4H, m), 2,59-2,52 (4H, m), 2,45 (2H, s), 2,41 (2H, s), 2,39 (3H, s), 1,02 (6H, s). LCMS (ES+) 483,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 304

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-{2-[2-(piperazin-1-ilmetil)fenil]piridin-4-il}-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

El compuesto del título se preparó a partir de piperazina y el *Ejemplo 73* de acuerdo con el *Procedimiento AN* y se aisló en forma de un sólido de color pardo (3 8%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (DMSO-d₆) 8,71 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 7,74 (1H, s), 7,51-7,38 (5H, m), 3,62-3,56 (4H, m), 3,50 (2H, s), 3,02-2,95 (4H, m), 2,56 (2H, s), 2,52-2,45 (4H, m), 2,38 (2H, s), 2,18-2,09 (4H, m), 1,90 (3H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 517,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 305

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-{2-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]piridin-4-il}-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de pirrolidina y el *Ejemplo 262* de acuerdo con el *Procedimiento AK* y se aisló en forma de un sólido de color pardo (41%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (DMSO-d₆) 8,75 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 8,17-8,11 (1H, m), 8,08-7,99 (2H, m), 7,51-7,37 (3H, m), 3,76 (2H, s), 3,65-3,55 (4H, m), 3,37-3,25 (4H, m, oscurecido), 3,03-2,94 (4H, m), 2,61 (2H, s), 2,39 (2H, s), 1,79-1,68 (4H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 502,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 306

5,5-Dimetil-3-(2-[3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]piridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

El compuesto del título se preparó a partir de 1-metilpiperazina y el *Ejemplo 262* de acuerdo con el *Procedimiento AK* y se aisló en forma de un sólido de color pardo (3%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (DMSO-d₆) 8,75 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,11-8,00 (3H, m), 7,46 (1H, t, *J* 8,1 Hz), 7,42-7,35 (2H, m), 3,65-3,57 (4H, m), 3,54 (2H, s), 3,03-2,95 (4H, m), 2,60 (2H, s), 2,46-2,26 (10H, m), 2,14 (3H, s), 1,90 (6H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 531,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 307

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-{2-[3-(piperazin-1-ilmetil)fenil]piridin-4-il}-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

El compuesto del título se preparó a partir de piperazina y el *Ejemplo 262* de acuerdo con el *Procedimiento AK* y se aisló en forma de un vidrio de color pardo (49%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (DMSO-d₆) 8,75 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 8,11-7,99 (3H, m), 7,46 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7,42-7,35 (2H, m), 3,64-3,58 (4H, m), 3,52 (2H, s), 3,03-2,95 (4H, m), 2,75-2,68 (4H, m), 2,60 (2H, s), 2,40 (2H, s), 2,38-2,30 (4H, m), 1,90 (6H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 517,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 308

5,5-Dimetil-3-[2-(3-[(3S)-3-Hidroxipirrolidin-1-il]metil]fenil]piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-(+)-3-hidroxipirrolidina y el *Ejemplo 262* de acuerdo con el *Procedimiento AK* y se aisló en forma de un vidrio de color pardo (64%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,75 (1H, d, $J_{4,9}$ Hz), 8,10 (1H, s), 8,05-7,98 (2H, m), 7,46 (1H, t, $J_{7,5}$ Hz), 7,42-7,36 (2H, m), 4,26-4,16 (1H, m), 3,72-3,57 (6H, m), 3,03-2,95 (4H, m), 2,76-2,69 (1H, m), 2,59 (2H, s), 2,58-2,53 (1H, m), 2,49-2,41 (1H, m), 2,39 (2H, s), 2,37-2,29 (1H, m), 2,07-1,94 (1H, m), 1,91 (6H, s), 1,60-1,49 (1H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 518,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 309

N-(2-Aminoetil)-3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)]piridin-2-il]-N-metilbenzamida, sal del ácido acético

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 254* y clorhidrato de N-(terc-butoxicarbonil)-2-(metilamino)etilamina de acuerdo con el *Procedimiento AH* y se aisló en forma de un vidrio de color amarillo (20%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,78 (1H, d, $J_{5,1}$ Hz), 8,58 (1H, s), 8,30 (1H, d, $J_{7,9}$ Hz), 8,14 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J_{7,7}$ Hz), 7,61 (1H, t, $J_{7,9}$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J_{4,7}$, 0,9 Hz), 3,63-3,55 (4H, m), 3,45-3,37 (2H, m), 3,03-2,95 (4H, m), 2,74-2,66 (2H, m), 2,61 (2H, s), 2,39 (2H, s), 2,32 (3H, s), 1,88 (9H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 519,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 310 (PROCEDIMIENTO AR)

N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)]fenil]piperazin-1-carboxamida, sal del ácido acético

Se añadió una solución de HCl en Et₂O (2 M, 2,0 ml, 4,0 mmol) a una solución del *Ejemplo 286* (100 mg, 0,18 mmol) en DCM (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió metanol (4 ml) seguido de una solución adicional de HCl en Et₂O (2 M, 2,0 ml, 4,0 mmol) y la agitación se continuó durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 5,8) para dar el *compuesto del título* (85 mg, 86%) en forma de un sólido de color amarillo (20%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (CDCl₃) 7,41-7,32 (3H, m), 7,07-6,99 (1H, m), 6,70-6,64 (1H, m), 3,74-3,55 (8H, m), 3,13-2,97 (8H, m), 2,46 (2H, s), 2,42 (2H, s), 2,08 (3H, s), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 469,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 311

3-Amino-N-[3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)]fenil]pirrolidin-1-carboxamida, sal del ácido acético

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 285* de acuerdo con el *Procedimiento AR* y se aisló en forma de un vidrio de color amarillo (78%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (CDCl₃) 7,47-7,43 (1H, m), 7,40-7,32 (2H, m), 7,03-6,98 (1H, m), 6,35 (1H, s a), 3,82-3,51 (8H, m), 3,40-3,32 (1H, m), 3,05-2,97 (4H, m), 2,48 (2H, s), 2,43 (2H, s), 2,28-2,17 (1H, m), 1,94-1,85 (1H, m), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 469,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 312

3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)-N-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil]benzamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 66* y (1-metil-1H-imidazol-4-il)metilamina de acuerdo con el *Procedimiento AQ* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (39%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CDCl₃) 7,85 (1H, s), 7,81-7,75 (1H, m), 7,63-7,56 (1H, m), 7,53-7,45 (3H, m), 6,97 (1H, s), 4,57 (2H, d, $J_{5,7}$ Hz), 3,73 (3H, s), 3,67-3,57 (4H, m), 3,00-2,91 (4H, m), 2,47 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,02 (6H, s). LCMS (ES+) 479,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 313

3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)-N-[2-(morfolin-4 il)etil]benzamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 66* y 4-(2-aminoetil)-morfolina de acuerdo con el *Procedimiento AQ* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (15%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CDCl₃) 7,87 (1H, s), 7,80-7,75 (1H, m), 7,57-7,51 (2H, m), 3,85-3,77 (3H, m), 3,68-3,59 (5H, m), 3,43-3,38 (1H, m), 3,01-2,94 (3H, m), 2,85-2,78 (1H, m), 2,77-2,69 (3H, m), 2,47 (2H, s), 2,44 (2H, s), 1,03 (6H, s).

s). LCMS (ES+) 498,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 314

N-(Cianometil)-3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)benzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 66* y clorhidrato de amino acetonitrilo de acuerdo con el *Procedimiento AQ* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (49%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 7,86-7,80 (1H, m), 7,79-7,76 (1H, m), 7,61-7,53 (2H, m), 7,20-7,13 (1H, m), 4,44 (2H, d, J 5,8 Hz), 3,69-3,59 (4H, m), 3,00-2,90 (4H, m), 2,40 (2H, s), 2,33 (2H, s), 1,01 (6H, s). LCMS (ES+) 424,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 315

3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)-N-(piridin-2-ilmetil)benzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 66* y 2-(aminometil)piridina de acuerdo con el *Procedimiento AQ* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (44%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 8,60-8,56 (1H, m), 7,93 (1H, s), 7,87-7,77 (3H, m), 7,57-7,46 (3H, m), 7,38-7,32 (1H, m), 4,83 (2H, d, J 4,7 Hz), 3,70-3,62 (4H, m), 3,02-2,94 (4H, m), 2,50 (2H, s), 2,44 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 476,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 316

3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)-N-(piridin-4-ilmetil)benzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 66* y 4-(aminometil)piridina de acuerdo con el *Procedimiento AQ* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (46%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 8,64-8,57 (2H, m), 7,90 (1H, s), 7,79-7,73 (1H, m), 7,57-7,52 (2H, m), 7,33-7,29 (2H, m), 6,67-6,60 (1H, m), 4,71 (2H, d, J 6,0 Hz), 3,67-3,60 (4H, m), 3,00-2,92 (4H, m), 2,46 (2H, s), 2,42 (2H, s), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 476,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 317

3-[4-Amino-3-(6-cloropiridin-2-il)fenil]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 272* y pinacol éster del ácido 6-cloropiridin-2-borónico de acuerdo con el *Procedimiento L*, calentamiento a 150 °C, y se aisló en forma de un sólido de color pardo (14%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO-d₆) 7,95 (1H, t, J 7,9 Hz), 7,86-7,81 (1H, m), 7,58 (1H, d, J 1,9 Hz), 7,44 (1H, d, J 7,7 Hz), 7,17 (1H, dd, J 8,3, 1,7 Hz), 6,88 (1H, d, J 8,3 Hz), 6,57-6,52 (1H, m), 3,65-3,54 (4H, m), 3,03-2,93 (4H, m), 2,50 (2H, s, oscurecido), 2,35 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 468,3, 470,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 318 (PROCEDIMIENTO AS)

Ácido 3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-il)piridin-2-il]benzoico, sal del ácido trifluoroacético

Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución del *Ejemplo 333* (180 mg, 0,35 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con Et₂O para dar el *compuesto del título* (170 mg, 85%) en forma de un sólido de color amarillo brillante. δ_H (DMSO-d₆) 8,77 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,74-8,71 (1H, m), 8,39-8,33 (1H, m), 8,16 (1H, s), 8,06-8,01 (1H, m), 7,67 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,57 (1H, s), 7,52-7,48 (1H, m), 3,66-3,58 (4H, m), 2,97-2,87 (4H, m), 2,73 (2H, s), 1,20 (6H, s). LCMS (ES+) 464,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 319

3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 66* y piridin-3-ilmetilamina de acuerdo con el *Procedimiento AQ* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo (32%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 8,56 (1H, d, J 1,7 Hz), 8,49 (1H, dd, J 4,9, 1,3 Hz), 7,88 (1H, s), 7,84-7,70 (3H, m), 7,56-7,49 (2H, m), 7,37-7,33 (1H, m), 4,66 (2H, d, J 6,0 Hz), 3,67-3,60 (4H, m), 3,01-2,94 (4H, m), 2,46 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,03 (6H, s). LCMS (ES+) 476,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 320

N-(2,3-Dihidroxipropil)-3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)benzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 66* y 3-amino-1,2-propanodiol de acuerdo con el *Procedimiento AQ* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (9%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 7,86-7,82 (1H, m), 7,79-7,74 (1H, m), 7,57-7,50 (2H, m), 6,87-6,79 (1H, m), 3,99-3,91 (1H, m), 3,77-3,59, (7H, m), 3,05-2,93 (5H, m), 2,45 (2H, s), 2,40 (2H, s), 1,02 (6H, s). LCMS (ES+) 459,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 321

5,5-Dimetil-3-{2-[3-(metilsulfonyl)fenil]piridin-4-il}-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-(metanosulfonyl)-fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (60%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO-d₆) 8,81 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,69 (1H, s), 8,50 (1H, d, J 7,9 Hz), 8,23 (1H, s), 8,02 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,81 (1H, t, J 7,9 Hz), 7,49 (1H, dd, J 5,1, 1,1 Hz), 3,63-3,56 (4H, m), 3,02-2,95 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,40 (2H, s), 2,09 (3H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 497,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 322

4-{3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-il)piridin-2-il]benzoil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 318* y 1-(terc-butoxicarbonil)-piperazina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (51%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-4,5%/DCM) y trituración con Et₂O. δ_H (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,25 (1H, d, J 7,9 Hz), 8,17 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,64-7,54 (2H, m), 7,51-7,46 (2H, m), 3,66-3,56 (4H, m), 3,40-3,32 (8H, m, oscurecido), 2,95-2,87 (4H, m), 2,72 (2H, s), 1,41 (9H, s), 1,19 (6H, s). LCMS (ES+) 632,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 323 (PROCEDIMIENTO AT)

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-{2-[3-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]piridin-4-il}-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución del *Ejemplo 322* (40 mg, 0,06 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con Et₂O para dar el *compuesto del título* (48 mg, 100%) en forma de un sólido de color amarillo-naranja. δ_H (DMSO-d₆) 8,97-8,83 (1H, m), 8,75 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,29-8,21 (2H, m), 8,10 (1H, s), 7,67-7,47 (4H, m), 3,87-3,66 (4H, m), 3,64-3,55 (4H, m), 3,28-3,10 (4H, m), 2,96-2,85 (4H, m), 2,71 (2H, s), 1,19 (6H, s). LCMS (ES+) 532,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 324 (PROCEDIMIENTO AU)

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-{6-[3-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]piridin-2-il}-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Una mezcla del *Ejemplo 17* (1,00 g, 2,56 mmol), pinacol éster del ácido 6-cloropiridin-2-borónico (613 mg, 2,56 mmol), K₃PO₄ (1,63 g, 7,67 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (148 mg, 0,128 mmol) en DME (6 ml) y agua (2 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C, en irradiación con microondas, durante 20 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). Una muestra de este intermedio (100 mg, 0,27 mmol) se combinó con ácido 3-(terc-butoxicarbonil)fenilborónico (65 mg, 0,29 mmol), K₃PO₄ (170 mg, 0,80 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0,03 mmol) en DME (3 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C, en irradiación con microondas, durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-50%/heptano). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución del producto en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se combinó con EDC.HCl (61 mg, 0,32 mmol), trietilamina (0,15 ml, 1,06 mmol) y piperazina (28 mg, 0,32 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 5,8) para dar el *compuesto del título* (20 mg, 5%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (CD₃OD) 8,24-8,17 (2H, m), 8,04-7,97 (1H, m), 7,94-7,89 (1H, m), 7,70-7,61 (2H, m), 7,56-7,52 (1H, m), 3,97-3,75 (2H, m), 3,74-3,67 (4H, m), 3,66-3,54 (2H, m), 3,12-3,06 (4H, m), 3,05-2,93 (4H, m), 2,74 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,98 (3H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 531,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 325

3-[2-(3-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]carbonil]fenil)piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal clorhidrato

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 254* y (3S)-(-)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento AH* y se aisló en forma de un vidrio transparente (46%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM). δ_H (CD₃OD) 8,63 (1H, d, *J* 5,3 Hz), 8,13 (1H, d, *J* 9,6 Hz), 8,09-8,02 (1H, m), 7,93-7,88 (1H, m), 7,60-7,50 (2H, m), 7,37 (1H, dd, *J* 5,1, 1,5 Hz), 3,83-3,61 (3H, m), 3,60-3,41 (6H, m), 3,00-2,92 (4H, m), 2,53 (2H, s), 2,36 (2H, s), 2,25-2,07 (1H, m), 1,91-1,76 (1H, m), 0,94 (6H, s). LCMS (ES+) 531,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 326

3-[2-(3-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]carbonil]fenil)piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 254* y (3R)-(+)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento AH*. La mezcla de reacción se basificó con una solución saturada de carbonato ácido sódico y se extrajo en DCM. El *compuesto del título* se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (55%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM). δ_H (CDCl₃) 8,76 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,21 (1H, d, *J* 1,3 Hz), 8,13-8,07 (1H, m), 7,81 (1H, s), 7,65-7,51 (2H, m), 7,30-7,28 (1H, m), 3,93-3,22 (10H, m), 3,06-2,99 (4H, m), 2,53 (2H, s), 2,46 (2H, s), 2,27-2,01 (1H, m), 1,87-1,67 (1H, m), 1,66-1,45 (2H, m), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 531,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 327

3-[2-(3-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]carbonil]fenil)piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal clorhidrato

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 254* y (3R)-(+)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento AH* y se aisló en forma de un vidrio transparente (46%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM). δ_H (CD₃OD) 8,84 (1H, d, *J* 6,0 Hz), 8,43-8,35 (1H, m), 8,26-8,19 (1H, m), 8,17-8,11 (1H, m), 8,08-7,99 (1H, m), 7,93-7,78 (2H, m), 4,11-3,96 (2H, m), 3,93-3,68 (7H, m), 3,19-3,11 (4H, m), 2,75 (2H, s), 2,51 (2H, s), 2,51-2,39 (1H, m), 2,25-2,10 (1H, m), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 531,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 328

2-(Morfolin-4-il)-3-[2-[3-(piperazin-1-ilcarbonil]fenil]piridin-4-il]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 2*, ácido 2-cloropiridin-4-borónico y ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento AU* y se aisló en forma de un vidrio transparente (13%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (CDCl₃) 8,98 (1H, d, *J* 5,7 Hz), 8,61 (1H, t, *J* 1,5 Hz), 8,28-8,21 (2H, m), 8,03 (1H, d, *J* 0,9 Hz), 7,71 (1H, t, *J* 7,9 Hz), 7,65 (1H, dd, *J* 5,7, 1,7 Hz), 3,78-3,71 (4H, m), 3,12-3,05 (4H, m), 2,78-2,71 (2H, m), 2,68-2,62 (2H, m), 2,22-2,12 (2H, m). LCMS (ES+) 503,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 329

N-[2-(Dimetilamino)etil]-N'-[3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]etanodiamida

Se añadieron cloroformiato de isobutilo (30 μ l, 0,23 mmol) y trietilamina (30 μ l, 0,23 mmol) a una solución del *Ejemplo 292* (50 mg, 0,12 mmol) en DCM (5,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió N,N-Dimetiletilendiamina (60 μ l, 0,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 5,8) para dar el *compuesto del título* (4 mg, 6%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (CDCl₃) 9,12 (1H, s), 8,41 (1H, s), 7,55-7,46 (2H, m), 7,29 (1H, t, *J* 7,9 Hz), 7,05-7,00 (1H, m), 3,61-3,49 (6H, m), 2,90-2,77 (6H, m), 2,49 (6H, s), 2,33 (2H, s), 2,29 (2H, s), 0,90 (6H, s). LCMS (ES+) 499,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 330

N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-N'-[2-(pirrolidin-1-il)etil]etanodiamida

Se añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (145 mg, 0,33 mmol) y 1-(2-

aminoetil)pirrolidina (60 μ l, 0,49 mmol) a una solución del *Ejemplo 292* (70 mg, 0,16 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió una porción adicional de 1-(2-aminoetil)-pirrolidina (60 μ l, 0,49 mmol) y la agitación continuó durante 72 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (16 mg, 19%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (CDCl_3) 9,26 (1H, s), 8,43 (1H, s a), 7,74-7,69 (1H, m), 7,65-7,59 (1H, m), 7,45 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,23-7,16 (1H, m), 3,78-3,64 (6H, m), 3,11-2,92 (10H, m), 2,49 (2H, s), 2,45 (2H, s), 2,07-1,96 (4H, m), 1,05 (6H, s). LCMS (ES^+) 525,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 331 (PROCEDIMIENTO AV)

3-[2-(2-Amino-6-fenilpiridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Una mezcla del *Ejemplo 332* (40 mg, 0,07 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-100%/heptano) para dar el *compuesto del título* (17 mg, 54%) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (CD_3OD) 7,88-7,82 (2H, m), 7,68-7,62 (3H, m), 7,34 (1H, d, J 1,5 Hz), 7,01 (1H, d, J 1,5 Hz), 3,78-3,70 (4H, m), 3,21-3,13 (4H, m), 2,72 (2H, s), 2,49 (2H, s), 1,08 (6H, s). LCMS (ES^+) 434,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 332 (PROCEDIMIENTO AW)

3-[2-[(4-Metoxibencil)amino]-6-fenilpiridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Una mezcla del *Ejemplo 269* (100 mg, 0,24 mmol), 4-metoxibencilamina (158 μ l, 1,21 mmol) y trietilamina (168 ml, 1,21 mmol) en NMP (2,0 ml) se calentó a 230 °C, en irradiación con microondas, durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-50%/heptano) y se trituró con agua para dar un sólido de color amarillo pálido después del secado al vacío. El sólido se combinó con ácido fenilborónico (9 mg, 0,07 mmol), K_3PO_4 (30 mg, 0,14 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 mg, 0,02 mmol) en DME (1,5 ml) y agua (0,5 ml) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C, en irradiación con microondas, durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-100%/heptano) para dar el *compuesto del título* (44 mg, 39%) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (CDCl_3) 8,04-8,00 (2H, m), 7,51-7,33 (5H, m), 7,12 (1H, d, J 0,8 Hz), 6,93-6,85 (2H, m), 6,24 (1H, d, J 0,8 Hz), 5,15-5,08 (1H, m), 4,54 (2H, d, J 5,7 Hz), 3,82 (3H, s), 3,66-3,58 (4H, m), 3,08-2,99 (4H, m), 2,41 (2H, s), 2,38 (2H, s), 0,99 (6H, s). LCMS (ES^+) 554,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 333

3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-il)piridin-2-il]benzoato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 19*, ácido 2-cloropiridin-4-borónico y ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento AF* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (30%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-100%/heptano). δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$) 8,77 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,64 (1H, s), 8,35 (1H, d, J 7,9 Hz), 8,10 (1H, s), 7,99 (1H, d, J 7,7 Hz), 7,65 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,57 (1H, s), 7,48 (1H, dd, J 5,1, 1,1 Hz), 3,67-3,57 (4H, m), 2,96-2,87 (4H, m), 2,72 (2H, s), 1,59 (9H, s), 1,20 (6H, s). LCMS (ES^+) 520,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 334

3-[2-(3-(3-Acetilfenil)piridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 19*, ácido 2-cloropiridin-4-borónico y ácido 3-acetilfenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento AF* y se aisló en forma de un sólido de color beige (30%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-100%/heptano) y HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$) 8,77 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,68 (1H, s), 8,42-8,37 (1H, m), 8,19 (1H, s), 8,07-8,02 (1H, m), 7,68 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,57 (1H, s), 7,50-7,47 (1H, m), 3,66-3,58 (4H, m), 2,95-2,88 (4H, m), 2,75 (2H, s), 2,68 (3H, s), 1,20 (6H, s). LCMS (ES^+) 462,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 335

3-[2-(3-[(3-exo)-3-Amino-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil]fenil)piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Una mezcla del *Ejemplo 254* (105 mg, 0,23 mmol), *Intermedio 63* (70 mg, 0,27 mmol) y EDC (87 mg, 0,45 mmol) en DCM (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-100%/heptano). El sólido de color blanco resultante se combinó con hidrazina monohidrato (11 μ l, 0,23 mmol) y EtOH (2,0 ml) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C, en irradiación con microondas, durante 70 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por

cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM) para dar el *compuesto del título* (23 mg, 17%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (CD₃OD) 1,05 (6H, s), 1,59-1,47 (1H, m), 1,79-1,66 (1H, m), 1,95-1,79 (3H, m), 2,17-1,98 (3H, m), 2,48 (2H, s), 2,64 (2H, s), 3,12-3,04 (4H, m), 3,34-3,25 (1H, m), 3,73-3,64 (4H, m), 4,24-4,17 (1H, m), 4,85-4,78 (1H, m), 7,48 (1H, dd, *J* 5,1, 1,5 Hz), 7,69-7,59 (2H, m), 8,03 (1H, s), 8,21-8,15 (2H, m), 8,75 (1H, d, *J* 5,1 Hz). LCMS (ES+) 571 (M+H)⁺.

Ejemplo 336

3-(3-Benzoilfenil)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Una mezcla del *Ejemplo 66* (1,40 g, 3,39 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,43 g, 10,17 mmol) en THF (12 ml), MeOH (8 ml) y agua (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (30 ml) y el precipitado resultante se retiró por filtración y se secó al vacío para dar un sólido de color beige (1,15 g). Una muestra de esta sal de litio intermedia (177 mg, 0,45 mmol) se combinó con HBTU (179 mg, 0,45 mmol), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (44 mg, 0,45 mmol) y diisopropiletilamina (0,24 ml, 1,35 mmol) en DMF (3,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano) y el sólido de color amarillo resultante se disolvió en THF (5,0 ml). Esta solución se añadió gota a gota a una solución enfriada (-78 °C) de fenil litio (1,9 M en éter butílico, 0,76 ml, 1,44 mmol) en THF (8,0 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 1 h, y después a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de cloruro de amonio (1,0 ml), se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano) y HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (15 mg, 7%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (CDCl₃) 7,79-7,89 (4H, m), 7,69-7,50 (5H, m), 3,72-3,64 (4H, m), 3,04-2,96 (4H, m), 2,53 (2H, s), 2,47 (2H, s), 1,08 (6H, s). LCMS (ES+) 446,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 337

3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]-*N*-(piperidin-4-ilmetil)benzamida, sal del ácido acético

Se añadió una solución de HCl en Et₂O (2 M, 1,6 ml, 3,2 mmol) a una solución del *Ejemplo 338* (105 mg, 0,16 mmol) en DCM (5,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El precipitado se retiró por filtración y se purificó por HPLC preparativa (pH 5,8) para dar el *compuesto del título* (99 mg, 78%) en forma de una goma amarilla. δ_H (CD₃OD) 8,79-8,74 (1H, m), 8,51 (1H, t, *J* 1,7 Hz), 8,25-8,19 (1H, m), 8,03 (1H, d, *J* 0,6 Hz), 7,98-7,92 (1H, m), 7,66 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,49 (1H, dd, *J* 5,1, 1,5 Hz), 3,73-3,64 (4H, m), 3,49-3,37 (4H, m), 3,13-2,93 (6H, m), 2,64 (2H, s), 2,48 (2H, s), 2,10-1,99 (3H, m), 1,94 (6H, m), 1,61-1,44 (2H, m), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 559,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 338

4-[(3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzoil)amino)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 254* y 4-(aminometil)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (47%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 75-100%/heptano). δ_H (CDCl₃) 8,80 (1H, d, *J* 5,3 Hz), 8,56 (1H, m a), 8,17-8,11 (1H, m), 7,98-7,90 (2H, m), 7,62 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,41-7,35 (1H, m), 6,75-6,43 (1H, m a), 4,25-4,07 (2H, m), 3,77-3,66 (4H, m), 3,51-3,35 (2H, m), 3,12-3,00 (4H, m), 2,83-2,64 (2H, m), 2,57 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,95-1,74 (3H, m), 1,72-1,52 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 659,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 339

5,5-Dimetil-3-[2[(4-Metoxibencil)oxil]-6-fenilpiridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Una mezcla del *Ejemplo 269* (100 mg, 0,24 mmol), 4-metoxibencil alcohol (138 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (168 ml, 1,2 mmol) en NMP (2,0 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 230 °C, en irradiación con microondas, durante 20 minutos. Después, se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 15 mg, 0,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). El sólido de color blanco resultante se combinó con ácido fenilborónico (19 mg, 0,16 mmol), K₃PO₄ (60 mg, 0,28 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0,035 mmol) en DME (3,0 ml) y agua (1,0 ml) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C, en irradiación con microondas, durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-50%/heptano) y HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (26 mg, 19%) en forma de un

sólido de color blanco. δ_H (CDCl₃) 8,13-8,07 (2H, m), 7,55-7,44 (6H, m), 6,99-6,92 (2H, m), 6,67 (1H, d, *J* 0,9 Hz), 5,49 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,72-3,64 (4H, m), 3,10-3,00 (4H, m), 2,53 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 555,4 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 340**

3-[2-(3-Aminofenil)piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

10 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-aminofenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (19%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano) y HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CD₃OD) 8,67 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 7,86 (1H, s), 7,42 (1H, dd, *J* 5,1, 1,5 Hz), 7,36-7,32 (1H, m), 7,30-7,23 (2H, m), 6,88-6,82 (1H, m), 3,74-3,65 (4H, m), 3,13-3,04 (4H, m), 2,63 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 434,3 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 341**

4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)-6-fenilpiridin-2(1H)-ona

20 Una solución del *Ejemplo 339* (36 mg, 0,065 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano) para dar el *compuesto del título* (12 mg, 42%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (CDCl₃) 7,70-7,64 (2H, m), 7,58-7,52 (3H, m), 6,70 (1H, d, *J* 1,3 Hz), 6,46 (1H, d, *J* 1,3 Hz), 3,77-3,70 (4H, m), 3,17-3,11 (4H, m), 2,61 (2H, s), 2,45 (2H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 435,3 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 342**

5,5-Dimetil-3-[2-(3-metilfenil)piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

30 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido *m*-tolilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (81%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10-90%/heptano). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,73 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 7,99 (2H, d, *J* 6,4 Hz), 7,93 (1H, dd, *J* 7,7, 0,6 Hz), 7,45-7,37 (2H, m), 7,28 (1H, d, *J* 7,7 Hz), 3,63-3,54 (4H, m), 3,02-2,94 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,41 (3H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 433,3 (M+H)⁺.

35 **Ejemplo 343**

3-[2-(3-Bromo-5-metilfenil)piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

40 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 3-bromo-5-metilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (6%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano) y HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,74 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,13 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,99 (1H, d, *J* 0,4 Hz), 7,51 (1H, s), 7,43 (1H, dd, *J* 5,1, 1,5 Hz), 3,62-3,54 (4H, m), 3,02-2,94 (4H, m), 2,56 (2H, s), 2,41 (3H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 511,3, 513,2 (M+H)⁺.

45 **Ejemplo 344 (PROCEDIMIENTO AX)**

3-[(2E)-3-(Dimetilamino)prop-2-enol]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

50 Una mezcla del *Ejemplo 284* (418 mg, 1,36 mmol) y DMF-dimetil acetal (10 ml, 45 mmol) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C, en irradiación con microondas, durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con Et₂O para dar el *compuesto del título* (322 mg, 65%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (CDCl₃) 7,90-7,58 (1H, m a), 5,65-5,41 (1H, m a), 3,85-3,76 (4H, m), 3,30-3,26 (4H, m), 3,20-3,11 (3H, m), 2,98-2,90 (3H, m), 2,79-2,67 (2H, m), 2,41 (2H, s), 1,08 (6H, s). LCMS (ES+) 363,1 (M+H)⁺.

55 **Ejemplo 345**

N-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]metanosulfonamida

60 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* y ácido 4-(metanosulfonil-amino)fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (63%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10-100%/heptano). δ_H (DMSO-*d*₆) 9,92 (1H, s), 7,39-7,25 (4H, m), 3,62-3,53 (4H, m), 3,06 (3H, s), 2,95-2,87 (4H, m), 2,47, (2H, s), 2,36 (2H, s), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 435,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 346

1-{3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]fenil}-3-(piperidin-4-il)urea, sal del ácido fórmico

Se añadieron trietilamina (0,2 ml, 1,15 mmol) y trifosgeno (42 mg, 0,12 mmol) a una solución del *Ejemplo 340* (100 mg, 0,23 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió 4-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina (56 mg, 0,27 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). El sólido blanquecino resultante se recogió en metanol (3,0 ml) y se añadió una solución de HCl en Et₂O (2 M, 3,0 ml, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (39 mg, 54%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (CD₃OD) 8,70 (1H, d, *J* 5,3 Hz), 8,15 5 (1H, d, *J* 0,9 Hz), 8,44 (1H, s), 7,94 (1H, d, *J* 0,6 Hz), 7,66-7,62 (1H, m), 7,48-7,40 (3H, m), 3,96-3,84 (1H, m), 3,75-3,67 (4H, m), 3,50-3,39 (2H, m), 3,20-3,13 (2H, m), 3,12-3,06 (4H, m), 2,64 (2H, s), 2,48 (2H, s), 2,20 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 560,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 347 (PROCEDIMIENTO AY)

3-[2-(3-((3*R*)-3-Aminopirrolidin-1-il)carbonil)fenil]piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-*c*]piridin-7(4*H*)-ona, sal del ácido trifluoroacético

Una mezcla del *Ejemplo 318* (37 mg, 0,064 mmol), EDC (26 mg, 0,136 mmol), Et₃N (30 μ l, 0,215 mmol), 3*R*-(+)-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina (26 mg, 0,140 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (aprox. 1 mg) en DCM (4,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió más cantidad de EDC (13 mg, 0,064 mmol), Et₃N (10 μ l, 0,072 mmol), 3*R*-(+)-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina (13 mg, 0,070 mmol) y HOBT (aprox. 1 mg) y la agitación continuó durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y después se lavó con agua (15 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (15 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-5%/DCM) para dar un sólido de color amarillo pálido, que se disolvió en DCM (5,0 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos, después el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se trató con tolueno (5 ml) y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et₂O y se secó al vacío para dar el *compuesto del título* (27 mg, 56%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (DMSO-*d*₆) 8,77-8,74 (1H, m), 8,30 (1H, s), 8,23-8,19 (1H, m), 8,00 (1H, s), 7,64-7,59 (2H, m), 7,42-7,40 (1H, m), 3,94-3,87 (1H, m), 3,87-3,80 (1H, m), 3,80-3,70 (1H, m), 3,63-3,57 (6H, m), 2,98-2,92 (4H, m), 2,70 (2H, s), 2,36-2,25 (1H, m), 2,09-1,98 (1H, m), 1,25 (6H, s). LCMS (ES+) 532,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 348

3-[2-(3-(((3*S*)-3-Aminopirrolidin-1-il)carbonil)fenil)piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-*c*]piridin-7(4*H*)-ona, sal del ácido trifluoroacético

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 318* y 3*S*-(-)-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento AY* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (39%). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,74 (1H, d, *J* 5,3 Hz), 8,36-8,30 (1H, m), 8,26-8,22 (1H, m), 8,09 (1H, s), 8,07-8,03 (1H, m), 7,98-7,90 (1H, m), 7,66-7,56 (3H, m), 7,48 (1H, dd, *J* 4,9, 1,1 Hz), 3,97-3,87 (1H, m), 3,87-3,61 (2H, m), 3,60-3,50 (6H, m), 3,01-2,88 (4H, m), 2,71 (2H, s), 2,33-2,17 (1H, m), 2,09-1,93 (1H, m), 1,19 (6H, s), LCMS (ES+) 532,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 349

[(3*S*)-1-{3-[4-(2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzoil}pirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 2*, ácido 2-cloropiridin-4-borónico y el *Intermedio 59* de acuerdo con el *Procedimiento AI* y se obtuvo en forma de un vidrio transparente (84%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (CDCl₃) 8,79-8,72 (1H, m), 8,24-8,17 (1H, m), 8,13-8,06 (1H, m), 7,83-7,76 (1H, m), 7,63-7,49 (2H, m), 7,32 (1H, dd, *J* 4,9, 1,3 Hz), 4,76-4,55 (1H, m), 4,40-4,12 (1H, m), 3,99-3,74 (2H, m), 3,72-3,65 (4H, m), 3,64-3,32 (1H, m), 3,09-2,98 (4H, m), 2,71-2,64 (2H, m), 2,64-2,58 (2H, m), 2,35-2,06 (3H, m), 1,99-1,82 (1H, m), 1,47 (4H, s), 1,39 (5H, s). LCMS (ES+) 603,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 350

[(3*R*)-1-{3-[4-(2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzoil}pirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 2*, ácido 2-cloropiridin-4-borónico y el *Intermedio 60* de acuerdo con el *Procedimiento A1* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (81%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (CDCl₃) 8,75 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,23-8,17 (1H, m), 8,09 (1H, dt, *J* 7,3, 1,7 Hz), 7,79 (1H, s), 7,63-7,50 (2H, m), 7,32 (1H, dd, *J* 4,9, 1,3 Hz), 4,75-4,57 (1H, m), 4,40-4,13 (1H, m), 3,98-3,73 (2H, m), 3,72-3,64 (4H, m), 3,63-3,32 (2H, m), 3,08-2,98 (4H, m), 2,67 (2H, t, *J* 5,8 Hz), 2,64-2,58 (2H, m), 2,35-2,19 (1H, m), 2,19-2,06 (2H, m), 1,98-1,83 (1H, m), 1,47 (4H, s), 1,39 (5H, s). LCMS (ES+) 603,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 351

3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]-N,N-dimetil-5-nitrobenzamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 5-(N,N-dimetilaminocarbonil)-3-nitrofenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (83%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10-100%/heptano, después MeOH al 15%/EtOAc). δ_H (DMSO-d₆) 9,03 (1H, t, *J* 1,7 Hz), 8,83 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 8,67-8,62 (1H, m), 8,33 (1H, s), 8,30-8,27 (1H, m), 7,53 (1H, dd, *J* 4,9, 1,1 Hz), 3,58 (4H, m), 3,05 (3H, s), 3,02-2,95 (7H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 535,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 352

5,5-Dimetil-3-[2-(2-metilfenil)piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 2-metilfenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (94%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10-90%/heptano). δ_H (DMSO-d₆) 8,77-8,71 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,44 (2H, dd, *J* 5,1, 1,5 Hz), 7,37-7,28 (3H, m), 3,55-3,64 (4H, m), 2,91-3,02 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,47-2,55 (2H, m), 2,38 (3H, s), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 433,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 353

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[2-[3-(morfolin-4-ilacetil)fenil]piridin-4-il]-5,6-dihidrotieno[2,3-c]-piridin-7(4H)-ona, sal del ácido fórmico

Se añadieron morfolina (30 μ l, 0,344 mmol), carbonato potásico (16 mg, 0,116 mmol) y yoduro potásico (20 mg, 0,120 mmol) a una solución del *Intermedio 56* (56 mg, 0,113 mmol) en DME (3,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) y se trituró con Et₂O para dar el *compuesto del título* (9 mg, 13%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (DMSO-d₆) 8,77 (1H, d, *J* 5,0 Hz), 8,68 (1H, s), 8,39 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 8,17 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,07 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 7,68 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7,58 (1H, s), 7,50-7,46 (1H, m), 3,98 (2H, s), 3,67-3,57 (8H, m), 2,96-2,87 (4H, m), 2,73 (2H, s), 2,55 (4H, s), 1,20 (6H, s). LCMS (ES+) 547,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 354

N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y ácido 2-hidroxinicotínico de acuerdo con el *Procedimiento AL* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (24%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 11,8 (1H, s a), 10,58-10,43 (1H, m), 8,73 (1H, d, *J* 7,3 Hz), 7,83 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 7,63-7,55 (1H, m), 7,44 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,22-7,17 (1H, m), 7,14-7,08 (1H, m), 6,66-6,59 (1H, m), 3,74-3,65 (4H, m), 3,11-3,01 (4H, m), 2,51 (2H, s), 2,47 (2H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 478,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 355

N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y ácido 1-fenil-2-oxo-3-pirrolidinacarboxílico de acuerdo con el *Procedimiento AL* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (51%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 9,78 (1H, s a), 7,71-7,68 (1H, m), 7,64-7,58 (2H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,49-7,37 (3H, m), 7,31-7,23 (1H, m), 7,13-7,07 (1H, m), 3,99-3,90 (2H, m), 3,77-3,63 (5H, m), 3,08-2,99 (4H, m), 2,80-2,52 (2H, m), 2,47 (2H, s), 2,46 (2H, s), 1,05 (6H, d, *J* 1,7 Hz). LCMS (ES+) 544,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 356

N-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-1-isopropil-5-oxopirrolidin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 77* y ácido 1-isopropil-5-oxo-3-pirrolidinacarboxílico de acuerdo con el *Procedimiento AL* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (46%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 7,74-7,46 (3H, m), 7,46-7,38 (1H, m), 7,17-7,11 (1H, m), 4,49-4,36 (1H, m), 3,79-3,56 (6H, m), 3,33-3,18 (1H, m), 3,05-2,96 (4H, m), 2,90-2,70 (2H, m), 2,46 (2H, s), 2,44 (2H, s), 1,20 (6H, t, *J* 6,4 Hz), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 510,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 357

3-{[3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]amino}-3-oxopropanoato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 77* y sal potásica de malonato de etilo de acuerdo con el *Procedimiento AL* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (70%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 50-60%/heptano). δ_H (CDCl₃) 9,46-9,35 (1H, s a), 7,70-7,65 (1H, m), 7,53-7,47 (1H, m), 7,41 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,16-7,10 (1H, m), 4,36-4,24 (2H, m), 3,73-3,63 (4H, m), 3,52 (2H, s), 3,08-2,96 (4H, m), 2,48 (2H, s), 2,45 (2H, s), 1,36 (3H, t, *J* 7,2 Hz), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 471,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 358

4-{[3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]amino}-4-oxobutanoato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 77* y succinato de mono-metilo de acuerdo con el *Procedimiento AL*, con agitación durante 90 h, y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (70%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 60-65%/heptano). δ_H (CDCl₃) 7,71-7,65 (1H, m), 7,59 (1H, s), 7,51-7,44 (1H, m), 7,39 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,13-7,07 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,71-3,65 (4H, m), 3,04-2,97 (4H, m), 2,85-2,76 (2H, m), 2,76-2,68 (2H, m), 2,48 (2H, s), 2,44 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 471,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 359

5,5-Dimetil-3-[2-(2-etilfenil)piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 2-etilfenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento L* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (84%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10-90%/heptano). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,73 (1H, dd, *J* 4,9, 0,6 Hz), 7,48-7,41 (2H, m), 7,40-7,27 (4H, m), 3,63-3,54 (4H, m), 3,01-2,93 (4H, m), 2,80-2,69 (2H, m), 2,56 (2H, s), 2,38 (2H, s), 1,08-1,01 (3H, m), 0,98 (6H, s). LCMS (ES+) 447,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 360

Trifluorometanosulfonato de 3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]fenilo

Se añadieron *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (171 mg, 0,48 mmol) y Et₃N (122 μ l, 0,87 mmol) a una solución del *Ejemplo 103* (190 mg, 0,44 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-80%/heptano) para dar el compuesto del título (219 mg, 89%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO-*d*₆) 8,79 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,33 (1H, d, *J* 7,9 Hz), 8,29 (1H, d, *J* 2,3 Hz), 8,21 (1H, s), 7,73 (1H, t, *J* 8,1 Hz), 7,61 (1H, dd, *J* 8,1, 2,3 Hz), 7,49 (1H, dd, *J* 5,1, 1,1 Hz), 3,63-3,54 (4H, m), 3,03-2,93 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 567,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 361

3-{3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)-piridin-2-il]-fenil}-1-metil-1-(piperidin-4-il)urea, sal del ácido fórmico

Se añadieron trifosgeno (24 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (50 μ l, 0,36 mmol) a una solución enfriada del *Ejemplo 340* (82 mg, 0,19 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C. Después, la mezcla se dejó calentar a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 °C, se añadió 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(metilamino)piperidina (45 mg, 0,21 mmol), después se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió una porción más de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(metilamino)piperidina (45 mg, 0,21 mmol) y la mezcla se

agitó durante 1 h más a 0 °C. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-80%/heptano). El sólido obtenido se recogió en MeOH (2,0 ml) y se añadió una solución de HCl en Et₂O (2 M, 2,0 ml, 4,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (51 mg, 43%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (CD₃OD) 8,71 (1H, dd, *J* 5,1, 0,6 Hz), 8,50 (1H, s), 8,12 (1H, d, *J* 0,9 Hz), 7,95 (1H, d, *J* 0,6 Hz), 7,73-7,66 (1H, m), 7,51-7,43 (3H, m), 4,51-4,38 (1H, m), 3,77-3,67 (4H, m), 3,59-3,48 (2H, m), 3,20-3,06 (6H, m), 3,01 (3H, s), 2,65 (2H, s), 2,48 (2H, s), 2,14-1,91 (4H, m), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 574,2 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 362 (PROCEDIMIENTO AZ)**

3-[6-(3-[(3*R*)-3-Aminopirrolidin-1-il]carbonil)fenil]piridin-2-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4*H*)-ona, sal del ácido acético

Una mezcla del *Intermedio 19* (146 mg, 0,38 mmol), pinacol éster del ácido 6-cloropiridin-2-borónico (98 mg, 0,41 mmol), K₃PO₄ (238 mg, 1,12 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0,02 mmol) en DME (3 ml) y agua (1 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C, en irradiación con microondas, durante 20 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). El sólido obtenido se combinó con el *Intermedio 60* (72 mg, 0,22 mmol), K₃PO₄ (115 mg, 0,54 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,009 mmol) en DME (3 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C, en irradiación con microondas, durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). El sólido obtenido se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con una solución de HCl en Et₂O (2 M, 2,0 ml, 4,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 5,8) para dar el *compuesto del título* (20 mg, 8%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (CD₃OD) 8,33-8,27 (1H, m), 8,26-8,20 (1H, m), 7,99 (1H, m), 7,91-7,87 (1H, m), 7,84-7,80 (1H, m), 7,68-7,61 (2H, m), 4,01-3,60 (9H, m), 3,04-3,00 (4H, m), 2,96 (2H, s), 2,45-2,27 (1H, m), 2,12-1,91 (10H, m), 1,33 (6H, s). LCMS (ES+) 532,3 (M+H)⁺.

30 **Ejemplo 363**

3-[6-(3-[(3*S*)-3-Aminopirrolidin-1-il]carbonil)fenil]piridin-2-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4*H*)-ona, sal del ácido acético

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 19*, pinacol éster del ácido 6-cloropiridin-2-borónico y el *Intermedio 59* de acuerdo con el *Procedimiento AZ* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (6%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (CD₃OD) 8,34-8,27 (1H, m), 8,27-8,19 (1H, m), 7,99 (1H, m), 7,92-7,86 (1H, m), 7,85-7,80 (1H, m), 7,69-7,60 (2H, m), 4,00-3,54 (9H, m), 3,07-3,00 (4H, m), 2,96 (2H, s), 2,43-2,25 (1H, m), 2,10-1,92 (7H, m), 1,33 (6H, s). LCMS (ES+) 532,3 (M+H)⁺.

40 **Ejemplo 364 (PROCEDIMIENTO BA)**

3-{2-[3-(3-Aminopirrolidin-1-il)fenil]piridin-4-il}-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona, sal clorhidrato

Una mezcla del *Ejemplo 360* (100 mg, 0,18 mmol), 3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidina (66 mg, 0,35 mmol), *terc*-butóxido potásico (28 mg, 0,25 mmol) y acetato(2'-di-*terc*-butilfosfino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (20 mg, 0,043 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C, en irradiación con microondas, durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). El sólido obtenido se recogió en DCM (10 ml), se trató con una solución de HCl en Et₂O (2 M, 1,0 ml, 2,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-20%/DCM) para dar el *compuesto del título* (36 mg, 38%) en forma de un sólido de color naranja. δ_H (CD₃OD) 8,89-8,77 (1H, m), 8,57-8,44 (1H, m), 8,22-8,09 (1H, m), 7,62-7,51 (1H, m), 7,38-7,20 (2H, m), 7,02 (1H, d, *J* 7,7 Hz), 4,22-4,08 (1H, m), 3,93-3,48 (8H, m), 3,27-3,05 (4H, m), 2,81 (2H, s), 2,68-2,45 (3H, m), 2,38-2,21 (1H, m), 1,08 (6H, s). LCMS (ES+) 503,4 (M+H)⁺.

55 **Ejemplo 365**

3-Amino-5-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]-*N,N*-dimetilbenzamida

Una mezcla del *Ejemplo 351* (203 mg, 0,38 mmol) y paladio al 20% sobre carbono (10 mg) en EtOAc (20 ml) y MeOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 12 días. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el *compuesto del título* (177 mg, 92%) en forma de un vidrio de color amarillo pálido. δ_H (DMSO-*d*₆) 8,71 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 7,90 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,40-7,36 (1H, m), 7,23 (1H, s), 6,63 (1H, s), 5,48-5,41 (2H, m), 3,63-3,54 (4H, m), 2,97 (10H, s), 2,56 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 505,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 366

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[3-(piperazin-1-il)fenil]-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona, sal del ácido acético

- 5 Una mezcla del *Intermedio 19* (106 mg, 0,28 mmol), pinacol éster del ácido 3-[4-(*terc*-butoxicarbonil)-piperazin-1-il]fenilborónico (109 mg, 0,28 mmol), K₃PO₄ (179 mg, 0,84 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0,014 mmol) en DME (3 ml) y agua (1 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C, en irradiación con microondas, durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en MeOH. Se añadió una solución de HCl en Et₂O (2 M, 2,0 ml, 4,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 5,8) para dar el *compuesto del título* (34 mg, 22%) en forma de un sólido de color blanquecino (34 mg). δ_H (DMSO-d₆) 7,43 (1H, s), 7,27 (1H, t, *J* 7,9 Hz), 6,95 (1H, s), 6,92-6,86 (1H, m), 6,76 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 3,60-3,53 (4H, m), 3,13-3,04 (4H, m), 2,90-2,79 (8H, m), 2,58 (2H, s), 1,18 (6H, s), 1,90 (6H, s). LCMS (ES⁺) 427,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 367

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[6-[3-(piperazin-1-il)fenil]piridin-2-il]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

- 20 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17*, pinacol éster del ácido 6-cloropiridin-2-borónico y pinacol éster del ácido 3-[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]fenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento AZ* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (11%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (CD₃OD) 8,56 (1H, s), 7,97 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,84 (1H, dd, *J* 7,9, 0,8 Hz), 7,76-7,72 (1H, m), 7,63 (1H, dd, *J* 7,5, 0,8 Hz), 7,60-7,55 (1H, m), 7,44 (1H, t, *J* 8,1 Hz), 7,18-7,12 (1H, m), 3,75-3,67 (4H, m), 3,50-3,41 (4H, m), 3,38-3,28 (4H, m), 3,12-3,04 (4H, m), 2,75 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,94 (3H, s), 1,08 (6H, s). LCMS (ES⁺) 503,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 368 (PROCEDIMIENTO BB)

- 30 3-[(3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]fenil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- Una mezcla del *Ejemplo 360* (115 mg, 0,20 mmol), 3-amino-1-(*terc*-butoxi-carbonil)pirrolidina (76 mg, 0,41 mmol), *terc*-butóxido potásico (32 mg, 0,28 mmol) y acetato(2'-di-*terc*-butilfosfino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (20 mg, 0,043 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C, en irradiación con microondas, durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano) para dar el *compuesto del título* (79 mg, 65%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (CDCl₃) 8,73 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 7,75 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,35-7,23 (3H, m), 6,74-6,68 (1H, m), 4,25-4,12 (1H, m), 4,00-3,88 (1H, m), 3,84-3,73 (1H, m), 3,72-3,64 (4H, m), 3,58-3,43 (2H, m), 3,37-3,20 (1H, m), 3,07-2,99 (4H, m), 2,53 (2H, s), 2,45 (2H, s), 2,31-2,17 (1H, m), 2,01-1,89 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES⁺) 603,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 369

- 45 [(3R)-1-(3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)-6-[(4-metoxibencil)amino]piridin-2-il]benzoil)pirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

- El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 269*, 4-metoxibencilamina y el *Intermedio 60* de acuerdo con el *Procedimiento AW* y se aisló en forma de un aceite transparente (38%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (CDCl₃) 8,22-8,16 (1H, m), 8,10-8,03 (1H, m), 7,58-7,45 (2H, m), 7,36 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,14-7,10 (1H, m), 6,92 (1H, s), 6,89 (1H, s), 6,26 (1H, s), 5,22-5,13 (1H, m), 4,78-4,60 (1H, m), 4,58-4,51 (2H, m), 4,39-4,11 (1H, m), 3,99-3,67 (5H, m), 3,64-3,58 (4H, m), 3,57-3,27 (2H, m), 3,07-2,99 (4H, m), 2,40 (2H, s), 2,37 (2H, s), 2,33-2,09 (1H, m), 1,96-1,81 (1H, m), 1,47 (4H, s), 1,39 (5H, s), 1,00 (6H, s). LCMS (ES⁺) 766,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 370

- [(3S)-1-(3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)-6-[(4-metoxibencil)amino]piridin-2-il]benzoil)pirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

- 60 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 269*, 4-metoxibencilamina y el *Intermedio 59* de acuerdo con el *Procedimiento AW* y se aisló en forma de un aceite transparente (40%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (CDCl₃) 8,23-8,15 (1H, m), 8,11-8,02 (1H, m), 7,59-7,44 (2H, m), 7,36 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,15-7,10 (1H, m), 6,92 (1H, s), 6,89 (1H, s), 6,27 (1H, d, *J* 0,6 Hz), 5,26-5,14 (1H, m), 4,83-4,62 (1H, m), 4,54 (2H, d, *J* 5,7 Hz), 4,39-4,10 (1H, m), 4,00-3,68 (5H, m), 3,67-3,25 (6H, m), 3,10-2,97 (4H, m), 2,47-2,33 (4H, m), 1,75-2,32 (2H, m), 1,47 (4H, s), 1,39 (5H, s), 1,00 (6H, s). LCMS (ES⁺) 766,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 371 (PROCEDIMIENTO BC)

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[2-[3-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]piridin-4-il]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

Se añadió una solución de HCl en Et₂O (2 M, 1,0 ml, 2,0 mmol) a una solución del *Ejemplo 368* (70 mg, 0,12 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 5,8) para dar el *compuesto del título* (36 mg, 44%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (CD₃OD) 8,69 (1H, dd, *J* 5,1, 0,6 Hz), 7,89 (1H, d, *J* 0,6 Hz), 7,45 (1H, dd, *J* 5,1, 1,5 Hz), 7,38-7,25 (3H, m), 6,85-6,78 (1H, m), 4,39-4,28 (1H, m), 3,75-3,64 (4H, m), 3,59-3,29 (4H, m), 3,13-3,04 (4H, m), 2,63 (2H, s), 2,48 (2H, s), 2,45-2,34 (1H, m), 2,19-2,05 (1H, m), 1,94 (9H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 503,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 372

3-[2-Amino-6-(3-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil)fenil]piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 370* de acuerdo con el *Procedimiento AV* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (44%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (CD₃OD) 8,20-8,13 (1H, m), 8,12-8,05 (1H, m), 7,65-7,56 (2H, m), 7,15 (1H, s), 6,59 (1H, d, *J* 1,1 Hz), 3,99-3,42 (9H, m), 3,18-3,09 (4H, m), 2,62 (2H, s), 2,46 (2H, s), 2,42-2,24 (1H, m), 2,08-1,98 (1H, m), 1,96 (4,5H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 546,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 373

3-[2-Amino-6-(3-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil)fenil]piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 369* de acuerdo con el *Procedimiento AV* y se aisló en forma de un sólido de color blanco (28%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_{H} (CD₃OD) 7,42-7,36 (1H, m), 7,35-7,27 (1H, m), 6,87-6,81 (2H, m), 6,38 (1H, s), 5,81 (1H, d, *J* 0,9 Hz), 2,22-3,64 (9H, m), 2,40-2,32 (4H, m), 1,85 (2H, s), 1,68 (2H, s), 1,64-1,20 (2H, m), 1,18 (3H, s), 0,29 (6H, s). LCMS (ES+) 546,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 374

1-[2-(Dimetilamino)etil]-3-[3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]urea, sal del ácido fórmico

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y *N,N*-dimetiletilendiamina de acuerdo con el *Procedimiento AP* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (36%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CDCl₃) 8,43 (1H, s), 7,85-7,67 (2H, m), 7,46 (1H, d, *J* 1,7 Hz), 7,44-7,39 (1H, m), 7,36-7,29 (1H, m), 6,99-6,93 (1H, m), 3,75-3,64 (6H, m), 3,23-3,18 (2H, m), 3,05-2,99 (4H, m), 2,87 (6H, s), 2,48 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 471,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 375

1-[2-(Dimetilamino)etil]-3-[3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-1-metilurea, sal del ácido fórmico

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y *N,N,N*-trimetiletileno-diamina de acuerdo con el *Procedimiento AP* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (28%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CDCl₃) 8,50-8,37 (1H, m), 8,30 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,41-7,31 (2H, m), 7,04-6,98 (1H, m), 3,75 (2H, t, *J* 6,0 Hz), 3,68 (4H, m), 3,12 (3H, s), 3,08-3,00 (6H, m), 2,73 (6H, s), 2,50 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 485,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 376

1-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea, sal del ácido fórmico

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y 4-(2-aminoetil)-morfolina de acuerdo con el *Procedimiento AP* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (29%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_{H} (CDCl₃) 8,40 (1H, s), 7,54-7,48 (1H, m), 7,46-7,43 (1H, m), 7,42-7,31 (2H, m), 7,01-6,89 (2H, m), 4,05-3,97 (4H, m), 3,74-3,61 (6H, m), 3,09-2,97 (10H, m), 2,48 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 513,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 377

1-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-3-(1-metilazetidin-3-il)urea

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y clorhidrato de 1-metil-3-amino-azetidina de acuerdo con el *Procedimiento AP* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (27%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 8,37-8,28 (1H, m), 7,98-7,90 (1H, m), 7,49-7,45 (1H, m), 7,43-7,30 (2H, m), 7,01-6,97 (1H, m), 4,99-4,83 (1H, m), 4,59-4,43 (2H, m), 4,28-4,08 (2H, m), 3,72-3,64 (4H, m), 3,03-2,98 (4H, m), 2,96 (3H, s), 2,48 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 469,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 378

1-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-3-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil]urea, sal del ácido fórmico

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 77* y (1-metil-1H-imidazol-4-il)metilamina de acuerdo con el *Procedimiento AP* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (52%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 8,31 (1H, s), 8,00-7,89 (1H, m), 7,76 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,40-7,35 (1H, m), 7,27-7,03 (1H, m), 7,17-7,02 (1H, m), 6,96-6,90 (2H, m), 4,41 (2H, s), 3,70-3,55 (4H, m), 3,05-2,96 (4H, m), 2,48 (2H, s), 2,43 (2H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 494,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 379

3-[2-{3-[(Dimetilamino)acetil]fenil}piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona, sal del ácido fórmico

Se añadió gota a gota una suspensión del Intermedio 56 (71 mg, 0,143 mmol) en MeOH (5,0 ml) a una solución metanólica de dimetilamina (2 M, 2,5 ml, 5,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 10 minutos. Se añadió una porción más de dimetilamina metanólica (2 M, 2,5 ml, 5,0 mmol) y la agitación continuó a 40 °C durante 20 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (7 mg, 9%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,81-8,72 (1H, m), 8,67 (1H, d, J 0,8 Hz), 8,45-8,33 (1H, m), 8,16 (1H, s), 8,11-8,01 (1H, m), 7,72-7,62 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,53-7,43 (1H, m), 3,88 (2H, s), 3,65-3,56 (4H, m), 2,97-2,87 (4H, m), 2,73 (2H, s), 2,50 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,20 (6H, s). LCMS (ES+) 505,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 380 (PROCEDIMIENTO BD)

3-[2-{3-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]metil}fenil]piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *Ejemplo 262* (400 mg, 0,76 mmol) se combinó con (3R)-(+)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina (150 mg, 0,81 mmol) y THF (5,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente y la mezcla se calentó a 120 °C, en irradiación con microondas, durante 1 h. Se añadió más cantidad de (3R)-(+)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina (100 mg, 0,54 mmol) y trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmol) y el calentamiento continuó a 120 °C durante 1 h más. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM). El sólido obtenido se recogió en MeOH (5 ml) y se trató con una solución de HCl en Et₂O (2 M, 2 ml, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM que contenía NH₄OH al 1%) para dar el *compuesto del título* (56 mg, 14%) en forma de un vidrio de color amarillo. δ_H (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,09 (1H, s), 8,05-7,99 (2H, m), 8,05-7,99 (2H, m), 7,46 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,42-7,36 (2H, m), 3,64 (2H, d, J 4,7 Hz), 3,62-3,57 (4H, m), 3,41-3,27 (1H, m), 3,03-2,94 (4H, m), 2,76-2,67 (1H, m), 2,59 (2H, s), 2,57-2,43 (1H, m), 2,39 (2H, s), 2,19-2,12 (1H, m), 2,09-1,83 (2H, m), 1,43-1,30 (1H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 517,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 381

3-[2-{3-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]metil}fenil]piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 262* y (3R)-(+)-3-(terc-butoxi-carbonilamino)pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento BD* y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (27%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,09 (1H, s), 7,46 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,43-7,37 (2H, m), 3,65 (2H, d, J 3,8 Hz), 3,63-3,57 (4H, m), 3,44-3,33 (1H, m), 3,04-2,94 (4H, m), 2,77-2,67 (1H, m), 2,59 (2H, s), 2,54-2,43 (2H, m), 2,39 (2H, s), 2,25-2,17 (1H, m), 2,11-1,98 (1H, m), 1,87 (6H, s), 1,49-1,35 (1H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 517,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 382

3-[2-(3-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]metil]fenil]piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 262 y (3S)-(-)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina de acuerdo con el Procedimiento BD y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (27%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (DMSO- d_6) 8,74 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,09 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,03-7,98 (2H, m), 7,46 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,42-7,36 (2H, m), 3,65 (2H, d, J 4,1 Hz), 3,63-3,56 (4H, m), 3,51-3,19 (1H, m), 3,03-2,94 (4H, m), 2,76-2,67 (1H, m), 2,59 (2H, s), 2,54-2,45 (2H, m), 2,39 (2H, s), 2,24-2,16 (1H, m), 2,11-1,97 (1H, m), 1,88 (3H, s), 1,47-1,35 (1H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 517,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 383

5,5-Dimetil-3-[2-(3-[(4-(metilamino)piperidin-1-il]metil]fenil]piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 262 y 4-[N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilamino]piperidina de acuerdo con el Procedimiento BD y se aisló en forma de un vidrio de color beige (55%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (DMSO- d_6) 8,75 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,10-7,98 (3H, m), 7,46 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,42-7,34 (2H, m), 3,64-3,56 (4H, m), 3,53 (2H, s), 3,02-2,94 (4H, m), 2,84-2,71 (2H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 2,26 (3H, s), 2,05-1,94 (2H, m), 1,86 (6H, s), 1,82-1,73 (2H, m), 1,33-1,17 (2H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 545,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 384

N-[3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il]piridin-2-il]fenil]piperazin-1-carboxamida, sal del ácido acético

Se añadieron trifosgeno (24 mg, 0,07 mmol) y trietilamina (50 μ l, 0,38 mmol) a una solución enfriada del Ejemplo 340 (83 mg, 0,19 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C. Después, la mezcla se dejó calentar a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 °C, se añadió 1-piperazin-carboxilato de terc-butilo (39 mg, 0,21 mmol), después se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). El sólido obtenido se recogió en MeOH (2,0 ml) y se añadió una solución de HCl en Et₂O (2 M, 2,0 ml, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 5,8) para dar el compuesto del título (44 mg, 35%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (CD₃OD) 8,71 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,17-8,10 (1H, m), 7,98-7,93 (1H, m), 7,74-7,65 (1H, m), 7,51-7,43 (3H, m), 3,78-3,66 (8H, m), 3,20-3,03 (8H, m), 2,65 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,97 (6H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 546,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 385

3-(2-[3-[(4-Aminopiperidin-1-il]metil]fenil]piridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 262 y 4-[N-(terc-butoxi-carbonil)amino]piperidina de acuerdo con el Procedimiento BD y se aisló en forma de una goma de color beige (24%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (DMSO- d_6) 8,75 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,15-7,95 (3H, m), 7,46 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,43-7,32 (2H, m), 3,66-3,57 (4H, m), 3,53 (2H, s), 3,03-2,94 (4H, m), 2,91-2,71 (2H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 2,06-1,94 (2H, m), 1,88 (6H, s), 1,81-1,66 (2H, m), 1,43-1,22 (2H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 531,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 386 (PROCEDIMIENTO BE)

5,5-Dimetil-3-[2-(3-[(4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil]pirimidin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

Se añadió lentamente hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 66 mg, 1,68 mmol) a una solución de 3-metoxicarbonilbenzamidina (180 mg, 0,84 mmol) en DMF (6,0 ml) a 30 °C. La agitación continuó durante 5 minutos y después se añadió el Ejemplo 344 (152 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 7 días, después se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (60 ml), y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El sólido obtenido se recogió en una mezcla de MeOH (4,0 ml), THF (6,0 ml) y agua (2,0 ml) y se añadió hidróxido de litio monohidrato (70 mg, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (7 ml) y se acidificó con HCl concentrado. El

precipitado se retiró por filtración, se lavó con un poco de hielo-agua y se secó al vacío. El sólido obtenido se combinó con HBTU (64 mg, 0,16 mmol), DIPEA (0,08 ml, 0,48 mmol) y 4-[N-(*tert*-butoxi-carbonil)-N-metilamino]piperidina (51 mg, 0,24 mmol) en DMF (2,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (40 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 40 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). El sólido obtenido se recogió en DCM (5,0 ml) y se trató con una solución de HCl en Et₂O (2 M, 2,0 ml, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió una porción adicional de HCl en Et₂O (2 M, 1,0 ml, 2,0 mmol) y la agitación se continuó durante 5 h más. El disolvente se retiró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (pH 5,8) para dar el *compuesto del título* (29 mg, 10%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (CDCl₃) 8,85 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,61-8,50 (2H, m), 7,65 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 7,61-7,52 (2H, m), 4,93-4,68 (1H, m), 4,01-3,84 (1H, m), 3,83-3,72 (4H, m), 3,17-3,07 (4H, m), 3,05-2,90 (2H, m), 2,86 (2H, s), 2,56 (3H, s), 2,50 (2H, s), 2,24-1,87 (10H, m), 1,74-1,47 (2H, m), 1,09 (6H, s). LCMS (ES+) 560,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 387

5,5-Dimetil-3-[2-(3-[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil]pirimidin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona, sal del ácido acético

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 55*, 3-metoxycarbonil-benzamidina y 4-[N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino]piperidina de acuerdo con el *Procedimiento BE* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (13%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 5,8). δ_H (CDCl₃) 8,84 (1H, d, *J* 5,3 Hz), 8,54 (1H, s), 8,52-8,49 (1H, m), 7,82 (1H, d, *J* 5,3 Hz), 7,60-7,53 (2H, m), 5,87 (1H, s), 4,79-4,61 (1H, m), 3,76-3,87 (4H, m), 3,38-3,17 (4H, m), 3,11 (2H, s), 3,10-3,03 (4H, m), 2,88-2,75 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,09 (6H, s), 1,60-1,42 (2H, m), 1,37 (6H, s). LCMS (ES+) 561,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 388

[3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]acetato de metilo

Una mezcla del *Ejemplo 17* (1,0 g, 2,56 mmol), éster metílico del ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]acético (0,85 g, 3,08 mmol), K₃PO₄ (0,55 g, 2,59 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,35 g, 0,30 mmol) en DME (0,3 ml) y agua (10 ml) se calentó a 90 °C durante 17 h. Se añadió una porción más de éster metílico del ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]acético (0,40 g, 1,45 mmol) y el calentamiento continuó durante 24 h más. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y la mezcla se extrajo en EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-80%/heptano) para dar el *compuesto del título* (0,44 g, 42%) en forma de una espuma de color pardo pálido. δ_H (DMSO-*d*₆) 7,42 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,33 (1H, s), 7,29-7,21 (2H, m), 3,74 (2H, s), 3,64 (3H, s), 3,60-3,52 (4H, m), 2,96-2,84 (4H, m), 2,47 (2H, s), 2,36 (2H, s), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 414,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 389

3-(2-{3-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]fenil}piridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 360* y (3S)-(-)-3-(*tert*-butoxi-carbonilamino)pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento BA* y se obtuvo en forma de un vidrio transparente (18%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM). δ_H (CD₃OD) 8,73-8,68 (1H, m), 7,93 (1H, d, *J* 0,8 Hz), 7,45 (1H, dd, *J* 5,1, 1,5 Hz), 7,43-7,36 (1H, m), 7,32-7,26 (2H, m), 6,80 (1H, dd, *J* 7,3, 1,5 Hz), 4,12-4,01 (1H, m), 3,79-3,63 (6H, m), 3,58-3,43 (2H, m), 3,15-3,04 (4H, m), 2,64 (2H, s), 2,59-2,42 (3H, m), 2,28-2,13 (1H, m), 1,95 (6H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 503,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 390

3-(2-{3-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]fenil}piridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 360* y (3R)-(+)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento BA* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (17%) después del reparto entre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y DCM, y la purificación posterior por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM). δ_H (CD₃OD) 8,68 (1H, dd, *J* 5,1, 0,6 Hz), 7,90 (1H, d, *J* 0,6 Hz), 7,43 (1H, dd, *J* 5,3, 1,5 Hz), 7,35 (1H, t, *J* 7,9 Hz), 7,28-7,18 (2H, m), 6,77-6,69 (1H, m), 3,87-3,76 (1H, m), 3,75-3,66 (4H, m), 3,64-3,54 (2H, m), 3,50-3,38 (1H, m), 3,30-3,22 (1H, m), 3,13-3,01 (4H, m), 2,63 (2H, s), 2,46 (2H, s), 2,43-2,28 (1H, m), 2,08-1,90 (1H, m), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 503,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 391

3-(2-{3-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]fenil}piridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 360* y (3R)-(+)-3-(*terc*-butoxi-carbonilamino)pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento BA* y se obtuvo en forma de un vidrio transparente (15%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM). δ_H (CD₃OD) 8,70 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 7,98-7,89 (1H, m), 7,45 (1H, dd, *J* 5,1, 1,5 Hz), 7,39 (1H, t, *J* 8,1 Hz), 7,33-7,26 (2H, m), 6,85-6,75 (1H, m), 4,14-4,00 (1H, m), 3,80-3,63 (6H, m), 3,60-3,42 (2H, m), 3,14-3,02 (4H, m), 2,63 (2H, s), 2,59-2,44 (3H, m), 2,30-2,13 (1H, m), 1,95 (9H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 503,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 392

(3R)-3-({3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]fenil}amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 360* y (R)-(+)-3-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento BB* y se obtuvo en forma de un vidrio transparente (60%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (CDCl₃) 8,73 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 7,80-7,71 (1H, m), 7,41-7,36 (1H, m), 7,34-7,22 (3H, m), 6,74-6,66 (1H, m), 4,28-4,04 (1H, m), 3,97-3,84 (1H, m), 3,83-3,62 (5H, m), 3,59-3,39 (2H, m), 3,38-3,17 (1H, m), 3,08-2,96 (4H, m), 2,53 (2H, s), 2,46 (2H, s), 2,33-2,15 (1H, m), 2,02-1,87 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 603,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 393

(3S)-3-({3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]fenil}amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 360* y (S)-(-)-3-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento BB* y se obtuvo en forma de un vidrio transparente (44%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (CDCl₃) 8,73 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 7,76-7,71 (1H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,33-7,28 (2H, m), 7,27-7,21 (1H, m), 6,74-6,66 (1H, m), 4,24-4,11 (1H, m), 3,93-3,84 (1H, m), 3,84-3,63 (5H, m), 3,58-3,40 (2H, m), 3,36-3,19 (1H, m), 3,07-2,98 (4H, m), 2,54 (2H, s), 2,45 (2H, s), 2,32-2,14 (1H, m), 2,04-1,84 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 603,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 394

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(2-{3-[(3S)-pirrolidin-3-ilamino]fenil}piridin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 393* de acuerdo con el *Procedimiento AM* y se obtuvo en forma de un vidrio transparente (42%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM, NH₄OH al 1%). δ_H (CDCl₃) 8,72 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,75 (1H, s), 7,40-7,32 (1H, m), 7,32-7,21 (3H, m), 6,77-6,64 (1H, m), 6,39-5,72 (1H, m a), 4,93-4,07 (2H, m), 3,72-3,62 (4H, m), 3,53-3,27 (2H, m), 3,06-2,98 (4H, m), 2,97-2,55 (2H, m), 2,52 (2H, s), 2,45 (2H, s), 2,39-1,68 (2H, m), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 503,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 395

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-(2-{3-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]fenil}piridin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 392* de acuerdo con el *Procedimiento AM* y se obtuvo en forma de un vidrio transparente (63%). δ_H (CDCl₃) 8,74-8,69 (1H, m), 7,78-7,72 (1H, m), 7,42-7,20 (4H, m), 6,77-6,64 (1H, m), 4,90-4,75 (1H, m), 4,37-4,28 (1H, m), 3,74-3,62 (4H, m), 3,54-3,25 (2H, m), 3,07-2,96 (4H, m), 2,96-2,88 (1H, m), 2,80-2,72 (1H, m), 2,52 (2H, s), 2,45 (2H, s), 2,39-1,70 (2H, m), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 503,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 396

3-[2-(3-{[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)pirimidin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotienof[2,3-cl]piridin-7(4H)-ona, solvato de ácido fórmico

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 55*, 3-metoxycarbonil-benzamidina y 4-(dimetilamino)piperidina de acuerdo con el *Procedimiento BE*, omitiendo la etapa de desprotección ácida final, y se obtuvo en forma de un sólido de color beige (14%). δ_H (CDCl₃) 8,84 (1H, d, *J* 5,3 Hz), 8,57-8,50 (2H, m), 8,39 (0,5H, s), 7,82 (1H, d, *J* 5,3 Hz), 7,61-7,55 (2H, m), 5,39 (1H, s a), 4,99-4,75 (1H, m), 4,00-3,89 (1H, m), 3,83-3,76 (4H, m), 3,11 (2H, s), 3,10-3,04 (4H, m), 2,89-2,75 (3H, m), 2,48 (6H, s), 2,09-1,43 (1H, m), 1,37 (6H, s). LCMS (ES+) 575,3

(M+H)⁺.

Ejemplo 397

5 (1-([3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]acetil)piperidin-4-il)carbamato de
terc-butilo

10 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 71* y 4-(terc-butoxicarbonil-amino)piperidina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (100%). δ_H (DMSO-d₆) 7,40 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,28-7,17 (3H, m), 6,88-6,81 (1H, m), 4,28-4,18 (1H, m), 3,94-3,84 (1H, m), 3,77-3,72 (2H, m), 3,59-3,52 (4H, m), 3,49-3,42 (1H, m), 3,12-2,99 (1H, m), 2,94-2,86 (4H, m), 2,77-2,63 (1H, m), 2,44 (2H, s), 2,35 (2H, s), 1,75-1,61 (2H, m), 1,36 (9H, s), 1,26-1,13 (2H, m), 0,95 (6H, s). LCMS (ES⁺) 582,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 398

15 2-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-N-(piridin-4-ilmetil)acetamida

20 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 71* y 4-(aminometil)piridina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (100%). δ_H (DMSO-d₆) 8,74-8,66 (1H, m), 8,47-8,40 (2H, m), 7,45-7,33 (2H, m), 7,30-7,21 (2H, m), 7,20 (2H, d, J 5,8 Hz), 4,31 (2H, d, J 5,8 Hz), 3,56 (2H, s), 3,55-3,49 (4H, m), 2,92-2,84 (4H, m), 2,46 (2H, s), 2,35 (2H, s), 0,93 (6H, s). LCMS (ES⁺) 490,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 399

25 [(3S)-1-([3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]acetil)pirrolidin-3-il]carbamato de
terc-butilo

30 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 71* y (3S)-(-)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (100%). δ_H (DMSO-d₆) 7,44-7,34 (1H, m), 7,31-7,13 (4H, m), 4,08-3,90 (1H, m), 3,74-3,29 (8H, m), 2,94-2,85 (4H, m), 2,46 (2H, s), 2,35 (2H, s), 2,12-1,63 (4H, m), 1,38 (9H, d, J 2,5 Hz), 0,95 (6H, s). LCMS (ES⁺) 568,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 400

35 3-([3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]acetil)amino)azetidín-1-carboxilato de
terc-butilo

40 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 71* y 3-amino-1-(terc-butoxicarbonil)azetidina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (96%). δ_H (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d a, J 7,2 Hz), 7,40 (1H, t, J 7,2 Hz), 7,33-7,31 (1H, m), 7,25-7,19 (2H, m), 4,44-4,31 (1H, m), 4,13-4,00 (2H, m), 3,71-3,61 (2H, m), 3,57-3,51 (4H, m), 3,45 (2H, s), 2,93-2,82 (4H, m), 2,46 (2H, s), 2,36 (2H, s), 1,36 (9H, s), 0,95 (6H, s). (LCMS (ES⁺) 554,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 401

45 2-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-N,N-dimetilacetamida

50 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 71* y clorhidrato de dimetilamina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (92%). δ_H (DMSO-d₆) 7,40 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,27-7,17 (3H, m), 3,73 (2H, s), 3,60-3,51 (4H, m), 3,02 (3H, s), 2,92-2,87 (4H, m), 2,84 (3H, s), 2,45 (2H, s), 2,35 (2H, s), 0,95 (6H, s). LCMS (ES⁺) 427,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 402

55 2-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-N-(piridin-4-il)acetamida

60 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 71* y 4-aminopiridina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (42%) después de la tritución con Et₂O. δ_H (DMSO-d₆) 10,60 (1H, s a), 8,44-8,40 (2H, m), 7,60-7,55 (2H, m), 7,47-7,39 (2H, m), 7,32-7,19 (2H, m), 3,74 (2H, s), 3,59-3,47 (4H, m), 2,94-2,82 (4H, m), 2,46 (2H, s), 2,34 (2H, s), 0,92 (6H, s). LCMS (ES⁺) 476,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 403

65 N-[2-(Dietilamino)etil]-2-[3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-N-metilacetamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 71* y *N,N*-dietil-*N'*-metil-etilendiamina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se obtuvo en forma de una espuma de color blanco (93%). δ_H (DMSO- d_6) 7,40 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7,28-7,16 (3H, m), 3,78 (1H, s), 3,72 (1H, s), 3,60-3,51 (4H, m), 3,41-3,30 (4H, m), 3,03 (1,5H, s), 2,93-2,87 (4H, m), 2,85 (1,5H, s), 2,50-2,45 (4H, m), 2,42 (2H, s), 2,35 (2H, s), 0,98-0,85 (12H, m). LCMS (ES+) 512,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 404

3-[(3-{5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il}fenil)acetil]amino)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 71* y 3-(aminometil)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (86%). δ_H (DMSO- d_6) 8,25-8,16 (1H, m), 7,39 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,35-7,32 (1H, m), 7,26-7,19 (2H, m), 3,59-3,52 (4H, m), 3,45 (2H, s), 3,42-3,23 (3H, m), 3,21-2,97 (3H, m), 2,94-2,83 (4H, m), 2,46 (2H, s), 2,35 (2H, m), 2,30-2,18 (1H, m), 1,92-1,75 (1H, m), 1,55-1,44 (1H, m), 1,37 (9H, s), 0,95 (6H, s). LCMS (ES+) 582,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 405

(1-{3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzoil}azetidín-3-il)carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 254* y éster *terc*-butilico del ácido azetidín-3-ilcarbámico de acuerdo con el *Procedimiento AL* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (42%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 75-100%/heptano). δ_H (CDCl₃) 8,85-8,79 (1H, m), 8,39-8,35 (1H, m), 8,23-8,17 (1H, m), 7,95-7,90 (1H, m), 7,77-7,71 (1H, m), 7,61 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,44-7,38 (1H, m), 5,17-5,05 (1H, m), 4,69-4,50 (3H, m), 4,34-4,23 (1H, m), 4,12-4,00 (1H, m), 3,77-3,65 (4H, m), 3,10-3,00 (4H, m), 2,56 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,46 (9H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 617,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 406

3-{3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzoil}amino)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 254* y 3-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidina de acuerdo con el *Procedimiento AL* y se obtuvo en forma de un sólido de color crema (66%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 75-100%/heptano). δ_H (CDCl₃) 8,82-8,78 (1H, m), 8,67-8,59 (1H, m), 8,23-8,15 (1H, m), 8,04-7,97 (1H, m), 7,95-7,90 (1H, m), 7,65 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,44-7,37 (1H, m), 4,95-4,82 (1H, m), 4,41-4,32 (2H, m), 3,99-3,90 (2H, m), 3,73-3,66 (4H, m), 3,09-3,00 (4H, m), 2,54 (2H, s), 2,42 (2H, s), 1,46 (9H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 617,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 407

N-(1-{3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)-fenil]acetil}-piperidin-4-il)-*N*-Metilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 71* y 4-[*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-metilamino]piperidina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (56%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (DMSO- d_6) 7,41 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7,31-7,28 (1H, m), 7,26-7,19 (2H, m), 4,56-4,45 (1H, m), 4,09-3,97 (2H, m), 3,77 (2H, s), 3,59-3,51 (4H, m), 3,07-2,95 (1H, m), 2,93-2,86 (4H, m), 2,56 (3H, s), 2,44 (2H, s), 2,36 (2H, s), 1,56-1,44 (4H, m), 1,38 (9H, s), 0,95 (6H, s). LCMS (ES+) 596,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 408

3-{3-[2-(4-Aminopiperidin-1-il)-2-oxoetil]fenil}-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona, sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 397* de acuerdo con el *Procedimiento AT* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (100%) después de la trituración con Et₂O. δ_H (DMSO- d_6) 7,93-7,76 (3H, m a), 7,41 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,29-7,17 (3H, m), 4,48-4,34 (1H, m), 4,11-3,98 (1H, m), 3,88-3,68 (2H, m), 3,57-3,54 (4H, m), 3,31-3,17 (1H, m), 3,12-2,96 (1H, m), 2,95-2,86 (4H, m), 2,70-2,58 (1H, m), 2,45 (2H, s), 2,36 (2H, s), 1,97-1,77 (2H, m), 1,39-1,21 (2H, m), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 482,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 409

3-(3-{2-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]-2-oxoetil}fenil)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 399* de acuerdo con el *Procedimiento AT* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (96%) después de la trituración con Et₂O. δ_H (DMSO-d₆) 8,14-7,91 (3H, m), 7,41 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,34-7,17 (3H, m), 3,98-3,51 (8H, m), 2,97-2,86 (4H, m), 2,46 (2H, s), 2,36 (2H, s), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 468,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 410

N-(Azetidin-3-il)-2-[3-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]acetamida, sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 400* de acuerdo con el *Procedimiento AT* y se obtuvo en forma de un sólido de color gris-pardo (56%) después de la trituración con Et₂O. δ_H (DMSO-d₆) 8,91-8,80 (1H, m), 8,74-8,54 (2H, m), 7,41 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7,33 (1H, s), 7,29-7,18 (2H, m), 4,69-4,53 (1H, m), 4,20-4,01 (4H, m), 3,99-3,84 (2H, m), 3,60-3,52 (4H, m), 2,97-2,83 (4H, m), 2,46 (2H, s), 2,36 (2H, s), 0,95 (6H, s). LCMS (ES+) 454,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 411

2-[3-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)fenil]-N-(pirrolidin-3-ilmetil)acetamida, sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 404* de acuerdo con el *Procedimiento AT* y se obtuvo en forma de un sólido de color gris-pardo (68%) después de la trituración con Et₂O. δ_H (DMSO-d₆) 8,74-8,49 (2H, m), 8,33-8,21 (1H, m), 7,40 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7,35-7,31 (1H, m), 7,25-7,19 (2H, m), 3,61-3,52 (4H, m), 3,47 (2H, s), 3,26-3,00 (3H, m), 2,94-2,86 (4H, m), 2,85-2,71 (2H, m), 2,46 (2H, s), 2,43-2,32 (4H, m), 2,01-1,88 (1H, m), 1,64-1,50 (1H, m), 0,95 (6H, s). LCMS (ES+) 482,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 412

5,5-Dimetil-3-(3-{2-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-2-oxoetil}fenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 407* de acuerdo con el *Procedimiento AT* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (94%) después de la trituración con Et₂O. δ_H (DMSO-d₆) 8,62-8,44 (2H, m), 4,71 (1H, t, *J* 7,9 Hz), 7,30-7,16 (3H, m), 4,52-4,41 (1H, m), 4,16-4,02 (1H, m), 3,91-3,66 (2H, m), 3,63-3,53 (4H, m), 3,28-3,12 (1H, m), 3,09-2,95 (1H, m), 2,94-2,86 (4H, m), 2,62-2,53 (4H, m), 2,45 (2H, s), 2,36 (2H, s), 2,09-1,88 (2H, m), 1,47-1,42 (2H, m), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 496,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 413

N-(Azetidin-3-il)-3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzamida

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 406* de acuerdo con el *Procedimiento AM* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (46%) después de la trituración con Et₂O. δ_H (CD₃OD) 8,76 (1H, d, *J* 5,5 Hz), 8,56-8,48 (1H, m), 8,29-8,18 (1H, m), 8,04 (1H, s), 7,99-7,93 (1H, m), 7,66 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,49 (1H, dd, *J* 5,1, 1,3 Hz), 5,01-4,84 (1H, m), 4,06-3,75 (4H, m), 3,72-3,64 (4H, m), 3,13-3,03 (4H, m), 2,64 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 517,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 414

3-{2-[3-(3-Aminoazetidin-1-il)fenil]piridin-4-il}-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 360* y éster terc-butilico del ácido azetidin-3-ilcarbámico de acuerdo con el *Procedimiento BA* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (13%) después del lavado con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM, NH₄OH al 1%). δ_H (CD₃OD) 8,56 (1H, dd, *J* 5,1, 0,8 Hz), 7,79 (1H, d, *J* 0,8 Hz), 7,34-7,30 (1H, m), 7,27-7,13 (2H, m), 7,02-6,97 (1H, m), 6,54-6,48 (1H, m), 4,17-4,07 (2H, m), 3,90-3,77 (1H, m), 3,64-3,44 (6H, m), 3,01-2,89 (4H, m), 2,56 (2H, s), 2,36 (2H, s), 0,94 (6H, s). LCMS (ES+) 489,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 4153-{2-[3-(Azetidin-3-ilamino)fenil]piridin-4-il}-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 360* y 3-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidina de acuerdo con el *Procedimiento BA* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (24%) después del lavado con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM, NH₄OH al 1%). δ_H (CD₃OD) 8,70 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 7,89 (1H, s), 7,49-7,42 (1H, m), 7,38-7,28 (2H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 6,79-6,70 (1H, m), 4,71-4,58 (1H, m), 4,53-4,40 (2H, m), 4,12-3,98 (2H, m), 3,77-3,59 (4H, m), 3,15-2,98 (4H, m), 2,62 (2H, s), 2,47 (2H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 489,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 416 (PROCEDIMIENTO BF)3-{2-[3-(1,4-Diazepan-1-ilmetil)fenil]piridin-4-il}-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

15 Una mezcla de ácido 3-(bromometil)fenilborónico (246 mg, 1,14 mmol), 1-(*terc*-butoxicarbonil)homopiperazina (229 mg, 1,14 mmol) y trietilamina (280 μ l, 2,0 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. El disolvente se retiró al vacío y el ácido borónico resultante se combinó con el *Ejemplo 73* (177 mg, 0,47 mmol), K₃PO₄ (80 mg, 0,38 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,01 mmol) en DME (4,0 ml) y agua (1,0 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C, en irradiación con microondas, durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (25 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (2 N, 25 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM, NH₄OH al 1%). El sólido obtenido se recogió en MeOH (5,0 ml) y se trató con una solución de HCl en Et₂O (2 N, 2,0 ml, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (25 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (2 N, 25 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM, NH₄OH al 1%) para dar el *compuesto del título* (68 mg, 27%) en forma de un vidrio transparente. δ_H (DMSO-*d*₆) 8,75 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,10 (1H, s), 8,04-7,97 (2H, m), 7,51-7,36 (3H, m), 3,71 (2H, s), 3,63-3,54 (4H, m), 3,40-3,27 (2H, m), 3,02-2,93 (4H, m), 2,83 (2H, t, *J* 6,2 Hz), 2,78-2,73 (2H, m), 2,69-2,63 (2H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 1,73-1,61 (2H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 531,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 4174-{3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-il)piridin-2-il]fenil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

35 Una mezcla del *Intermedio 19* (2,00 g, 5,10 mmol), ácido 2-cloropiridin-4-borónico (0,81 g, 5,16 mmol), K₃PO₄ (1,1 g, 5,19 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,59 g, 0,51 mmol) en DME (65 ml) y agua (18 ml) se calentó a 90 °C durante 22 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y se extrajo en EtOAc (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron (sulfato de magnesio). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). Una muestra del sólido obtenido (100 mg) se combinó con pinacol éster del ácido 3-[4-(*terc*-butoxicarbonil)-piperazin-1-il]fenilborónico (120 mg, 0,31 mmol), K₃PO₄ (85 mg, 0,40 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0,013 mmol) en DME (4 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 130 °C, en irradiación con microondas, durante 1,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) y EtOAc (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio); el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-4%/DCM) para dar el *compuesto del título* (127 mg, 41%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO-*d*₆) 8,70 (1H, d, *J* 5,9 Hz), 8,07-8,03 (1H, m), 7,71-7,66 (1H, m), 7,60-7,52 (2H, m), 7,42 (1H, dd, *J* 4,9, 1,1 Hz), 7,37 (1H, t, *J* 8,1 Hz), 7,06 (1H, dd, *J* 7,9, 1,9 Hz), 3,64-3,55 (4H, m), 3,55-3,44 (4H, m), 3,24-3,16 (4H, m), 2,94-2,86 (4H, m), 2,71 (2H, s), 1,42 (9H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 604,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 4185,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-{2-[3-(piperazin-1-il)fenil]piridin-4-il}-5,6-dihidrotieno[2,3-*c*]piridin-7(4H)-ona, sal del ácido trifluoroacético

55 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 417* de acuerdo con el *Procedimiento AT* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (88%) después de la trituración con Et₂O. δ_H (DMSO-*d*₆) 8,81-8,68 (3H, m), 8,08 (1H, s), 7,75-7,70 (1H, m), 7,66-7,61 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,48-7,37 (2H, m), 7,14-7,08 (1H, m), 3,65-3,56 (4H, m), 3,48-3,40 (4H, m), 3,35-3,21 (4H, m), 2,94-2,86 (4H, m), 2,71 (2H, s), 1,19 (6H, s). LCMS (ES+) 504,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 419 (PROCEDIMIENTO BG)5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[6-[3-(piperazin-1-ilmetil)fenil]piridin-2-il]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 5 Una mezcla del *Ejemplo 17* (1,00 g, 2,56 mmol), pinacol éster del ácido 6-cloropiridin-2-borónico (613 mg, 2,56 mmol), K₃PO₄ (1,63 g, 7,67 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (148 mg, 0,128 mmol) en DME (6 ml) y agua (2 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C, en irradiación con microondas, durante 20 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). Una muestra de este intermedio (100 mg, 0,27 mmol), K₃PO₄ (85 mg, 0,40 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0,013 mmol) en DME (3 ml) y agua
- 10 (1 ml) se combinó con el ácido borónico (200 mg, 0,92 mmol) [formado a partir de la reacción entre ácido 3-(bromometil)-fenilborónico (300 mg, 1,40 mmol), 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperazina (373 mg, 2,00 mmol) y trietilamina (280 µl, 2,00 mmol) en DCM (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de la eliminación del disolvente al vacío]. La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C, en irradiación con microondas, durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/EtOAc). El sólido obtenido se recogió en DCM (2,0 ml), MeOH (2,0 ml) y se trató con una solución de HCl en Et₂O (2 N, 4,0 ml, 8,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM, NH₄OH al 1%) para dar el
- 15 *compuesto del título* (69 mg, 16%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (CD₃OD) 8,29-8,22 (1H, m), 8,17-8,04 (2H, m), 8,01-7,95 (1H, m), 7,68 (1H, dd, J 7,5, 0,8 Hz), 7,65-7,61 (2H, m), 4,30-4,16 (2H, m), 3,77-3,65 (4H, m), 3,35-3,42 (4H, m), 3,29-3,16 (4H, m), 3,14-3,04 (4H, m), 2,71 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 517,3 (M+H)⁺.
- 20

Ejemplo 420

- 25 1-{3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]bencil}pírrolidin-2,5-diona

Una mezcla del *Ejemplo 155* (100 mg, 0,22 mmol), azodicarboxilato de dietilo (40 µl, 0,22 mmol), trifenilfosfina (59 mg, 0,22 mmol) y succinimida (22 mg, 0,22 mmol) en THF (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano)

30 para dar el *compuesto del título* (51 mg, 44%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO-d₆) 8,75 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,08-7,96 (3H, m), 7,47 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,42 (1H, dd, J 5,1, 1,3 Hz), 7,37-7,32 (1H, m), 4,64 (2H, s), 3,66-3,55 (4H, m), 3,02-2,93 (4H, m), 2,70 (2H, s), 2,58 (2H, s), 2,38 (4H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 530,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 421

- 35 3-(3-Bromofenil)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 19* y ácido 3-bromofenil-borónico de acuerdo con el *Procedimiento J* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (40%) después de la purificación por

40 cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-80%/heptano). δ_H (DMSO-d₆) 7,66 (1H, s), 7,56-7,47 (2H, m), 7,46-7,40 (2H, m), 3,62-3,53 (4H, m), 2,90-2,78 (4H, m), 2,60 (2H, s), 1,18 (6H, s). LCMS (ES+) 421,2, 423,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 422

- 45 (1-{3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-il)piridin-2-il]benzoil}piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 318* y 4-(*terc*-butoxicarbonil-amino)piperidina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (88%) después de la trituración con Et₂O. δ_H

50 (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d J 4,9 Hz), 8,23-8,18 (1H, m), 8,15-8,12 (1H, m), 8,10-8,07 (1H, m), 7,62-7,53 (2H, m), 7,49-7,39 (2H, m), 6,94-6,84 (1H, m), 4,45-4,27 (1H, m), 3,64-3,54 (4H, m), 3,54-3,43 (1H, m), 3,26-3,06 (1H, m), 2,93-2,86 (4H, m), 2,71 (2H, s), 1,91-1,64 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,18 (6H, s). LCMS (ES+) 646,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 423

- 55 N-(1-{3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-il)piridin-2-il]benzoil}piperidin-4-il)-N-metilcarbamato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 318* y 4-[N-(*terc*-butoxicarbonil)-N-metilamino]piperidina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (87%) después de la trituración con Et₂O. δ_H (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d, J 4,7 Hz), 8,26-8,20 (1H, m), 8,19-8,16 (1H, m), 8,12-8,10 (1H, m), 7,62-7,54

60 (2H, m), 7,50-7,44 (2H, m), 4,70-4,52 (1H, m), 4,16-3,85 (1H, m), 3,76-3,53 (5H, m), 3,31 (3H, s), 3,23-3,06 (1H, m), 2,94-2,86 (4H, m), 2,74-2,70 (1H, m), 2,69 (2H, s), 1,78-1,54 (4H, m), 1,40 (9H, s), 1,18 (6H, s). LCMS (ES+) 660,2 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 424

3-[2-(3-{[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 318* y 4-(dimetilamino)-piperidina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (92%) después de la trituración con Et₂O. δ_H (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d, J 5,3 Hz), 8,24-8,19 (1H, m), 8,16-8,14 (1H, m), 8,12-8,08 (1H, m), 7,62-7,54 (2H, m), 7,48-7,43 (2H, m), 4,56-4,38 (1H, m), 3,76-3,53 (5H, m), 3,18-2,98 (1H, m), 2,94-2,80 (4H, m), 2,71 (2H, s), 2,44-2,30 (1H, m), 2,23-2,13 (6H, s), 1,91-1,77 (1H, m), 1,77-1,63 (1H, m), 1,46-1,28 (2H, m), 1,19 (6H, s). LCMS (ES+) 574,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 425

5,5-Dimetil-3-[2-(3-{[4-metilpiperazin-1-il]carbonil}fenil)piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 318* y N-metilpiperazina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (90%) después de la trituración con Et₂O. δ_H (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,25-8,19 (1H, m), 8,15-8,08 (2H, m), 7,62-7,53 (2H, m), 7,49-7,42 (2H, m), 3,75-3,54 (6H, m), 3,43-3,26 (2H, m), 2,95-2,85 (4H, m), 2,71 (2H, s), 2,43-2,23 (4H, m), 2,19 (3H, s), 1,19 (6H, s). LCMS (ES+) 546,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 426

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[2-(3-{[pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)piridin-4-il]-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 318* y pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento I* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (85%) después de la trituración con Et₂O. δ_H (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,27 (1H, s), 8,24-8,19 (1H, m), 8,10 (1H, s), 7,63-7,54 (3H, m), 7,47 (1H, dd, J 5,1, 1,3 Hz), 3,62-3,56 (4H, m), 3,53-3,37 (4H, m), 2,93-2,84 (4H, m), 2,71 (2H, s), 1,95-1,76 (4H, m), 1,19 (6H, s). LCMS (ES+) 517,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 427

3-(2-{3-[4-Aminopiperidin-1-il]carbonil}fenil)piridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona, sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 422* de acuerdo con el *Procedimiento AT* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (100%) después de la trituración con Et₂O. δ_H (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,25-8,19 (1H, m), 8,17 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,93-7,84 (3H, m), 7,62 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,57 (1H, s), 7,50-7,42 (2H, m), 4,60-4,40 (1H, m), 4,27-3,78 (1H, m), 3,68-3,64 (1H, m), 3,64-3,55 (4H, m), 3,34-3,24 (1H, m), 3,23-3,07 (1H, m), 2,93-2,87 (4H, m), 2,71 (2H, s), 2,06-1,77 (2H, m), 1,59-1,31 (2H, m), 1,19 (6H, s). LCMS (ES+) 546,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 428

5,5-Dimetil-3-[2-(3-{[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona, sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 423* de acuerdo con el *Procedimiento AT* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (100%) después de la trituración con Et₂O. δ_H (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,57-8,46 (2H, m), 8,25-8,20 (1H, m), 8,17 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,62 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,57 (1H, s), 7,50-7,43 (2H, m), 4,97-4,00 (2H, m), 3,79-3,64 (1H, m), 3,63-3,55 (4H, m), 3,33-3,19 (1H, m), 3,19-3,08 (1H, m), 2,94-2,83 (4H, m), 2,71 (2H, s), 2,62-2,55 (3H, m), 2,18-1,86 (2H, m), 1,58-1,32 (2H, m), 1,19 (6H, s). LCMS (ES+) 560,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 429 (PROCEDIMIENTO BH)

3-[N-{3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzoil}-N-(etil)amino]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 20 mg, 0,49 mmol) a una solución del *Ejemplo 406* (120 mg, 0,33 mmol) en DMF (7,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió bromoetano (40 μ l, 0,49 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (75 ml). La fase orgánica se lavó con agua (7 x 20 ml), después con salmuera (20 ml), después se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía

en columna (SiO₂, EtOAc al 75-100%/heptano) para dar el *compuesto del título* (60 mg, 48%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (CD₃OD) 8,75 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,20-8,14 (1H, m), 8,11-8,06 (1H, m), 8,04-8,01 (1H, m), 7,66 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,56-7,46 (2H, m), 4,80-4,60 (1H, m), 4,27-4,15 (4H, m), 3,74-3,62 (6H, m), 3,14-3,04 (4H, m), 2,64 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,46 (9H, s), 1,35-1,15 (3H, m), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 645,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 430

3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)]piridin-2-il]fenil} acetato de metilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y éster metílico del ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]fenil]acético de acuerdo con el *Procedimiento J* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (50%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-3%/DCM y posteriormente EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (DMSO-d₆) 8,75 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 8,10-8,00 (3H, m), 7,47 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,41 (1H, dd, *J* 4,9, 1,3 Hz), 7,38-7,33 (1H, m), 3,80 (2H, s), 3,63 (3H, s), 3,61-3,56 (4H, m), 3,01-2,92 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,38 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 491,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 431

4-[3'-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-il)]bifenil-3-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 421* y pinacol éster del ácido 3-[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]fenil]borónico de acuerdo con el *Procedimiento L*, agitación a 130 °C en irradiación con microondas durante 1,5 h, y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (43%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-80%/heptano y posteriormente MeOH al 0-3%/DCM). δ_H (DMSO-d₆) 7,71 (1H, s), 7,65-7,58 (1H, m), 7,52 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,49 (1H, s), 7,44-7,42 (1H, m), 7,41-7,39 (1H, m), 7,36-7,30 (1H, m), 7,22-7,19 (1H, m), 7,16-7,11 (1H, m), 7,01-6,95 (1H, m), 3,62-3,53 (4H, m), 3,53-3,44 (4H, m), 3,24-3,15 (4H, m), 2,92-2,83 (4H, m), 2,65 (2H, s), 1,42 (9H, s), 1,19 (6H, s). LCMS (ES+) 603,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 432 (PROCEDIMIENTO BI)

5,5-Dimetil-3-(2-[3-[3-(metilamino)azetidin-1-il]fenil]piridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona

Una mezcla del *Ejemplo 360* (200 mg, 0,35 mmol), éster *terc*-butílico del ácido azetidin-3-ilcarbámico (125 mg, 0,71 mmol), *terc*-butóxido potásico (60 mg, 0,49 mmol) y acetato(2'-di-*terc*-butilfosfino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (10 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C, en irradiación con microondas, durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). A una solución del sólido obtenido en DMF (10 ml) se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 10 mg, 0,24 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (18 μ l, 0,29 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió más cantidad de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 10 mg, 0,24 mmol) y la agitación continuó durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). A una solución del sólido obtenido en DCM (8 ml) se le añadió TFA (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (20 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM) para dar el *compuesto del título* (5 mg, 31%) en forma de un vidrio transparente. δ_H (CD₃OD) 8,68 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 7,91 (1H, s), 7,44 (1H, dd, *J* 5,3, 1,7 Hz), 7,39-7,29 (2H, m), 7,14-7,08 (1H, m), 6,68-6,60 (1H, m), 4,29-4,17 (2H, m), 4,02-3,91 (1H, m), 3,74-3,56 (6H, m), 3,15-3,01 (4H, m), 2,64 (2H, s), 2,47 (2H, m), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 503,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 433

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[3'-(piperazin-1-il)]bifenil-3-il]-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4*H*)-ona, sal del ácido trifluoroacético

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 431* de acuerdo con el *Procedimiento AT* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (98%) después de la trituración con Et₂O. δ_H (DMSO-d₆) 8,79-8,68 (2H, m), 7,73 (1H, s), 7,68-7,62 (1H, m), 7,58-7,48 (2H, m), 7,47-7,34 (2H, m), 7,26 (1H, d, *J* 0,6 Hz), 7,23-7,18 (1H, m), 7,07-7,00 (1H, m), 3,61-3,54 (4H, m), 3,52-3,30 (4H, m), 3,31-3,23 (4H, m), 2,91-2,84 (4H, m), 2,65 (2H, s), 1,19 (6H, s). LCMS (ES+) 503,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 434

3-[2-(3-[(3*R*)-3-Aminopirrolidin-1-il]carbonil]fenil]piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,5,6-trimetil-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4*H*)-ona

Se añadió lentamente hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 32 mg, 0,80 mmol) a una mezcla de 3-(2-cloropiridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona (300 mg, 0,79 mmol) y yoduro de metilo (107 mg, 0,75 mmol) en DMF (7,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano).

Una muestra del sólido obtenido (100 mg) se combinó con *Intermedio 60* (105 mg, 0,31 mmol), K₃PO₄ (43 mg, 0,20 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (80 mg, 0,25 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (240 mg, 0,208 mmol) en DME (2,0 ml) y agua (0,5 ml) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C, en irradiación con microondas, durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa hidróxido sódico (2 M, 15 ml) y EtOAc (15 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-10%/DCM). El sólido obtenido se recogió en MeOH (5,0 ml) y se añadió una solución de HCl en Et₂O (2 N, 2,0 ml, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-15%/DCM, NH₄OH al 0,75%) para dar el *compuesto del título* (68 mg, 33%) en forma de un aceite transparente. δ_H (CD₃OD) 8,73 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,31-8,24 (1H, m), 8,20-8,14 (1H, m), 8,05 (1H, s), 7,73-7,60 (2H, m), 7,53-7,47 (1H, m), 4,07-3,56 (9H, m), 3,04 (3H, s), 3,00-2,94 (4H, m), 2,86 (2H, s), 2,49-2,31 (1H, m), 2,19-2,04 (1H, m), 1,32 (6H, s). LCMS (ES+) 546,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 435 (PROCEDIMIENTO BJ)

4-{3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)]piridin-2-il}bencil}piperazin-2-ona, sal del ácido acético

Una mezcla de ácido 3-(bromometil)fenilborónico (246 mg, 1,14 mmol), piperazinona (114 mg, 1,14 mmol) y trietilamina (280 μ l, 2,0 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. El disolvente se retiró al vacío y el ácido borónico resultante se combinó con el *Ejemplo 73* (285 mg, 0,76 mmol), K₃PO₄ (80 mg, 0,38 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,01 mmol) en DME (5,0 ml) y agua (1,0 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C, en irradiación con microondas, durante 3 h. La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (pH 5,8) para dar el *compuesto del título* (70 mg, 16%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 8,75 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,13 (1H, s), 8,08-8,02 (2H, m), 7,76 (1H, s), 7,49 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,44-7,38 (2H, m), 3,67 (2H, s), 3,63-3,56 (4H, m), 3,21-3,13 (2H, m), 3,03-2,96 (4H, m), 2,94 (2H, s), 2,65-2,56 (4H, m), 2,39 (2H, s), 1,88 (3H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 531,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 436

5,5-Dimetil-2-morfolin-4-il)-3-(6-{3-[(3S)-pirrolidin-3-ilamino]fenil}piridin-2-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Una mezcla del *Ejemplo 17* (8,16 g, 20,9 mmol), pinacol éster del ácido 6-cloropiridin-2-borónico (5,0 mg, 20,9 mmol), K₃PO₄ (6,64 g, 31,3 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,20 g, 1,04 mmol) en DME (350 ml) y agua (35 ml) se calentó a reflujo durante 50 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 20-60%/heptano). Una muestra del intermedio obtenido de este modo (400 mg) se combinó con ácido 3-hidroxifenilborónico (148 mg, 1,07 mmol), K₃PO₄ (340 mg, 1,60 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0,052 mmol) en DME (9 ml) y agua (3 ml) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C, en irradiación con microondas, durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). El sólido obtenido se combinó con *N*-fenil-trifluorometanosulfonimida (228 mg, 0,61 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,11 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). Una muestra del sólido obtenido (100 mg) se combinó con (S)-3-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina (0,06 ml, 0,35 mmol), *terc*-butóxido potásico (28 mg, 0,25 mmol) y acetato(2'-di-*terc*-butilfosfino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (42 mg, 0,09 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C, en irradiación con microondas, durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). Una muestra del sólido obtenido (20 mg) se recogió en DCM (1,0 ml) y MeOH (1,0 ml) y se trató con una solución de HCl en Et₂O (2 M, 0,5 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-20%/DCM, NH₄OH al 1%) para dar el *compuesto del título* (11 mg, 4%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (CD₃OD) 7,98-7,91 (1H, m), 7,78 (1H, dd, J 7,7, 0,6 Hz), 7,56 (1H, dd, J 7,7, 0,8 Hz), 7,36-7,23 (3H, m), 6,77 (1H, dt, J 7,3, 1,9 Hz), 4,19-4,08 (1H, m), 3,74-3,64 (4H, m), 3,31-3,15 (2H, m), 3,12-2,94 (6H, m), 2,70 (2H, s), 2,47 (2H, s), 2,33-2,17 (1H, m), 1,94-1,80 (1H, m), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 503,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 437

3-[2-(3-Bromofenil)pirimidin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Una mezcla del *Ejemplo 344* (1,60 g, 4,42 mmol), clorhidrato de 3-bromobenzamida (1,04 g, 4,42 mmol) y una solución de metóxido sódico (25% p/p en MeOH, 3 ml, 15 mmol) en MeOH se calentó a reflujo durante 21 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-

100%/heptano) para dar el *compuesto del título* (477 mg, 22%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (CDCl₃) 8,83 (1H, d, *J* 5,3 Hz), 8,66 (1H, d, *J* 1,5 Hz), 8,41 (1H, dd, *J* 7,7, 0,9 Hz), 7,69-7,62 (2H, m), 7,40 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 3,82-3,73 (4H, m), 3,13-3,05 (4H, m), 2,90 (2H, s), 2,49 (2H, s), 1,10 (6H, s). LCMS (ES+) 500,2 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 438 (PROCEDIMIENTO BK)**

5,5-Dimetil-3-[2-(4-metilfenil)piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Una mezcla del *Ejemplo 73* (100 mg, 0,27 mmol), ácido 4-metilfenilborónico (37 mg, 0,27 mmol), K₃PO₄ (65 mg, 0,31 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0,01 mmol) en DME (4 ml) y agua (1 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 150 °C, en irradiación con microondas, durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (pH 2,5) para dar el *compuesto del título* (12 mg, 10%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (CDCl₃) 8,76 (1H, d, *J* 5,3 Hz), 7,98-7,92 (2H, m), 7,78 (1H, s), 7,36-7,31 (2H, m), 7,24 (1H, dd, *J* 5,1, 1,5 Hz), 3,74-3,65 (4H, m), 3,09-3,00 (4H, m), 2,55 (2H, s), 2,47 (2H, s), 2,45 (3H, s), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 433,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 439

5,5-Dimetil-3-[2-(4-fluorofenil)piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 4-fluorofenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento BK* y se obtuvo en forma de un sólido de color beige (21%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 8,76 (1H, d, *J* 4,1 Hz), 8,08-8,00 (2H, m), 7,76 (1H, s), 7,31-7,16 (3H, m), 3,74-3,65 (4H, m), 3,08-2,99 (4H, m), 2,55 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 437,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 440

3-[2-(4-Clorofenil)piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 73* y ácido 4-clorofenilborónico de acuerdo con el *Procedimiento BK* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (21%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (CDCl₃) 8,77 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,03-7,97 (2H, m), 7,79 (1H, s), 7,53-7,46 (2H, m), 7,30-7,26 (1H, m), 3,73-3,64 (4H, m), 3,09-2,99 (4H, m), 2,54 (2H, s), 2,47 (2H, s), 1,07 (6H, s). LCMS (ES+) 453,3, 455,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 441 (PROCEDIMIENTO BL)

2-{3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]fenil}-N,N-dimetilacetamida

Se añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (58 mg, 1,38 mmol) en agua (7,5 ml) a una solución del *Ejemplo 430* (340 mg, 0,69 mmol) en THF (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. Se añadió gota a gota HCl acuoso diluido (1 N) hasta que sólo persistió una coloración de color amarillo y la mezcla se extrajo en EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron al vacío. Una muestra del sólido obtenido (40 mg) se combinó con clorhidrato de dimetilamina (8,0 mg, 0,1 mmol), trietilamina (38 μ l, 0,27 mmol), EDC (17 mg, 0,09 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (cantidad catalítica) en DCM (3,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml), después se lavó con agua (10 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró con Et₂O para dar el *compuesto del título* (25 mg, 64%) en forma de un polvo de color blanco. δ_H (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 8,05-7,97 (3H, m), 7,45 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,39 (1H, dd, *J* 4,9, 1,1 Hz), 7,34-7,29 (1H, m), 3,79 (2H, s), 3,64-3,55 (4H, m), 3,04 (3H, s), 3,00-2,94 (4H, m), 2,84 (3H, s), 2,57 (2H, s), 2,38 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 504,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 442

5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-[2-[3-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil]piridin-4-il]-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 430* y pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento BL* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (97%). δ_H (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 8,06-7,94 (3H, m), 7,45 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,40 (1H, dd, *J* 4,9, 1,1 Hz), 7,35-7,29 (1H, m), 3,72 (2H, s), 3,63-3,55 (4H, m), 3,56-3,47 (2H, m), 3,37-3,26 (2H, m), 3,01-2,92 (4H, m), 2,56 (2H, s), 2,38 (2H, s), 1,93-1,82 (2H, m), 1,82-1,70 (2H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 530,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 4435,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-{2-[3-(piperazin-1-ilmetil)fenil]piridin-4-il}-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona

- 5 Una mezcla del *Intermedio 19* (700 mg, 1,79 mmol), ácido 2-cloropiridin-4-borónico (284 mg, 1,81 mmol), K₃PO₄ (456 mg, 2,15 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (240 mg, 0,208 mmol) en DME (22 ml) y agua (6,8 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C, en irradiación con microondas, durante 40 minutos. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada NaHCO₃ y se extrajo en EtOAc (4 x 85 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano) para dar un sólido de color naranja pálido (235 mg). Una porción de este intermedio (100 mg) se combinó con el ácido borónico (105 mg, 0,48 mmol) [formado a partir de la reacción entre ácido 3-(bromometil)fenilborónico (300 mg, 1,40 mmol), 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperazina (373 mg, 2,00 mmol) y trietilamina (280 µl, 2,00 mmol) en DCM (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de la eliminación del disolvente al vacío], K₃PO₄ (43 mg, 0,20 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (80 mg, 0,25 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 0,004 mmol) en DME (2,0 ml) y agua (0,5 ml) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C, en irradiación con microondas, durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa hidróxido sódico (2 M, 15 ml) y EtOAc (15 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se recogió en MeOH (4,0 ml) y se añadió una solución de HCl en Et₂O (2 N, 4,0 ml, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM, NH₄OH al 1%) para dar el *compuesto del título* (16 mg, 4%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (CD₃OD) 8,75 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,13 (1H, s), 8,07-8,01 (2H, m), 7,79-7,74 (1H, m), 7,49 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,43-7,38 (2H, m), 3,64 (2H, s), 3,62-3,56 (4H, m), 3,00-2,95 (4H, m), 2,93 (2H, s), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 1,88 (3H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 518,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 4445,5-Dimetil-3-(2-3-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)fenil}piridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 30 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 430* y 1-metilpiperazina de acuerdo con el *Procedimiento BL* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (62%). δ_H (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,05-7,97 (3H, m), 7,45 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,39 (1H, dd, J 5,1, 1,3 Hz), 7,34-7,29 (1H, m), 3,81 (2H, s), 3,62-3,55 (4H, m), 3,53-3,44 (4H, m), 3,02-2,91 (4H, m), 2,57 (2H, s), 2,38 (2H, s), 2,27-2,17 (4H, m), 2,12 (3H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 559,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 445N-[2-(Dietilamino)etil]-2-{3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]fenil}-N-metilacetamida

- 40 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 430* y N,N-dietil-N'-metil-etilendiamina de acuerdo con el *Procedimiento BL* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (89%). δ_H (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,04-7,96 (3H, m), 7,49-7,36 (2H, m), 7,35-7,27 (1H, m), 3,83 (1H, s), 3,77 (1H, s), 3,64-3,56 (4H, m), 3,44-3,36 (2H, m), 3,01-2,94 (4H, m), 2,85 (3H, s), 2,57 (2H, s), 2,48-2,36 (14H, m), 0,96 (6H, s), 0,93-0,84 (6H, m). LCMS (ES+) 589,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 4463-[(3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]fenil]acetil)amino]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 50 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 430* y 3-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidina de acuerdo con el *Procedimiento BL* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (100%). δ_H (DMSO-d₆) 8,78-8,72 (2H, m), 8,09-8,05 (1H, m), 8,02-7,96 (2H, m), 7,45 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,40 (1H, dd, J 4,9, 1,3 Hz), 7,36-7,31 (1H, m), 4,43-4,31 (1H, m), 4,10-4,00 (2H, m), 3,71-3,63 (2H, m), 3,62-3,55 (4H, m), 3,01-2,92 (4H, m), 2,57 (2H, m), 2,38 (2H, m), 1,37 (9H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 631,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 447 (PROCEDIMIENTO BM)3-(2-{3-[3-(3-Aminoazetidín-1-il)carbonil]fenil}piridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

- 60 Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a una solución del *Ejemplo 405* (75 mg, 0,122 mmol) en DCM (5,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 5,8). El producto obtenido se repartió entre una solución saturada de

hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y DCM (75 ml) y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (26 mg, 41%). δ_H (CD₃OD) 8,75 (1H, dd, *J* 5,1, 0,6 Hz), 8,35-8,31 (1H, m), 8,22-8,16 (1H, m), 8,00 (1H, s), 7,80-7,82 (1H, m), 7,65 (1H, t, *J* 7,9 Hz), 7,51-7,45 (1H, m), 4,65-4,56 (1H, m), 4,50-4,38 (1H, m), 4,19-4,09 (1H, m), 3,99-3,84 (2H, m), 3,73-3,64 (4H, m), 3,12-3,04 (4H, m), 2,65 (2H, m), 2,48 (2H, m), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 517,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 448

1-({3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]fenil}acetil)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 430* y éster *terc*-butilico del ácido azetidin-3-ilcarbámico de acuerdo con el *Procedimiento BL* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (47%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,74 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,04-7,94 (3H, m), 7,60-7,52 (1H, m), 7,60-7,52 (1H, m), 7,47-7,36 (2H, m), 7,34-7,30 (1H, m), 4,47-4,36 (1H, m), 4,31-4,21 (1H, m), 4,12-3,95 (2H, m), 3,72-3,63 (1H, m), 3,62-3,56 (4H, m), 3,51 (2H, s), 3,03-2,92 (4H, m), 2,58 (2H, s), 2,38 (1H, s), 1,37 (9H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 631,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 449

[(3*S*)-1-({3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]fenil}acetil)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 430* y (3*S*)-(-)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento BL* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (78%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,74 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 8,04 (1H, s), 8,02-7,96 (2H, m), 7,48-7,37 (2H, m), 7,34-7,29 (1H, m), 7,21-7,11 (1H, m), 4,09-3,89 (1H, m), 3,77-3,09 (10H, m), 3,01-2,94 (4H, m), 2,57 (2H, s), 2,38 (2H, s), 2,11-1,65 (2H, m), 1,37 (9H, d, *J* 4,5 Hz), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 645,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 450

N-[1-({3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]fenil}acetil)piperidin-4-il]-*N*-metilcarbamato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 430* y 4-[*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-metilamino]piperidina de acuerdo con el *Procedimiento BL* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (100%). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,74 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,04 (1H, s), 8,02-7,97 (2H, m), 7,46 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,39 (1H, dd, *J* 4,9, 1,3 Hz), 7,36-7,31 (1H, m), 4,58-4,47 (1H, m), 4,09-3,96 (2H, m), 3,86-3,81 (2H, m), 3,63-3,55 (4H, m), 3,08-2,92 (6H, m), 2,57 (2H, s), 2,53-2,46 (3H, m), 2,38 (2H, s), 1,63-1,43 (4H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 673,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 451

N-(Azetidin-3-il)-2-{3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]fenil}acetamida, sal del ácido trifluoroacético

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 446* de acuerdo con el *Procedimiento AT* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (83%). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,85 (1H, d, *J* 7,0 Hz), 8,75 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,68-8,58 (2H, m a), 8,45-8,30 (1H, m a), 8,07 (1H, s), 8,02-7,97 (2H, m), 7,50-7,30 (3H, m), 4,64-4,46 (1H, m), 4,28-3,83 (6H, m), 3,64-3,50 (4H, m), 3,03-2,90 (4H, m), 2,57 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 531,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 452

3-(2-{3-[2-(3-Aminoazetidin-1-il)-2-oxoetil]-fenil}piridin-4-il)-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona, sal del ácido trifluoroacético

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 448* de acuerdo con el *Procedimiento AT* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (100%). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,75 (1H, d, *J* 7,9 Hz), 8,32-8,20 (3H, m), 8,05 (1H, s), 8,02-7,97 (2H, m), 7,47 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,42 (1H, dd, *J* 4,9, 1,3 Hz), 7,37-7,32 (1H, m), 4,53-4,43 (1H, m), 4,22-3,78 (4H, m), 3,63-3,53 (6H, m), 3,03-2,92 (4H, m), 2,57 (2H, s), 2,39 (2H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 531,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 453

3-[2-(3-{2-[(3*S*)-3-Aminopirrolidin-1-il]-2-oxoetil}fenil)piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-

7(4H)-ona, sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 449* de acuerdo con el *Procedimiento AT* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (95%). δ_H (DMSO- d_6) 8,74 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,11-7,92 (6H, m), 7,50-7,38 (2H, m), 7,37-7,29 (1H, m), 4,02-3,32 (9H, m), 3,04-2,91 (4H, m), 2,57 (2H, s), 2,38 (2H, s), 2,32-1,86 (2H, m), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 545,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 4545,5-Dimetil-3-[2-(3-{2-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-2-oxoetil}fenil)piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 450* de acuerdo con el *Procedimiento AT* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (86%). δ_H (DMSO- d_6) 8,75 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,56-8,41 (2H, m a), 8,08-7,96 (3H, m), 7,46 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,41 (1H, dd, J 4,9, 1,1 Hz), 7,33 (1H, m), 4,52-4,40 (1H, m), 4,18-4,08 (1H, m), 4,00-3,65 (2H, m), 3,65-3,54 (2H, m), 3,28-3,14 (1H, m), 3,09-2,90 (5H, m), 2,65-2,52 (6H, m), 2,39 (2H, s), 2,05-1,91 (2H, m), 1,37-1,20 (2H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 573,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 4553-{2-[3-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)fenil]piridin-4-il}-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-(bromometil)fenilborónico, 8-(*terc*-butoxicarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano y el *Ejemplo 73* de acuerdo con el *Procedimiento BF* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (50%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM, NH₄OH al 1%). δ_H (DMSO- d_6) 8,75 (1H, d, J 4,9 Hz), 8,10-7,93 (3H, m), 7,46 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,42-7,33 (2H, m), 3,66-3,55 (4H, m), 3,52 (2H, s), 3,04-2,90 (4H, m), 2,59-2,48 (6H, m), 2,17 (2H, d, J 10,2 Hz), 2,39 (2H, s), 1,79 (2H, d, J 6,4 Hz), 1,64-1,55 (2H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 543,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 4563-[6-(3-{[(3*R*)-3-Aminopirrolidin-1-il]metil}fenil)piridin-2-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 17*, pinacol éster del ácido 6-cloropiridin-2-borónico, ácido 3-(bromometil)fenilborónico y (3*S*)-(-)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina de acuerdo con el *Procedimiento BG* y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (8%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM, NH₄OH al 1%). δ_H (DMSO- d_6) 8,13 (1H, s), 8,01-7,88 (3H, m), 7,62 (1H, dd, J 7,4, 7,2 Hz), 7,40-7,36 (2H, m), 3,70-3,56 (6H, m), 3,40-3,24 (1H, m), 3,01-2,92 (4H, m), 2,73 (3H, s), 2,70-2,66 (1H, m), 2,62-2,53 (1H, m), 2,53-2,47 (1H, m), 2,40 (2H, s), 2,21-2,15 (1H, m), 2,09-1,96 (1H, m), 1,46-1,31 (1H, m), 1,00 (6H, s). LCMS (ES+) 517,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 457N-(1-{3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzoil}azetidín-3-il)-N-metilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 405* y yodometano de acuerdo con el *Procedimiento BH* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (55%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 75-100%/heptano). δ_H (CD₃OD) 8,75 (1H, d, J 4,5 Hz), 8,36-8,33 (1H, m), 8,23-8,18 (1H, m), 8,02 (1H, s), 7,81-7,76 (1H, m), 7,66 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,49 (1H, dd, J 5,1, 1,5 Hz), 4,88-4,87 (1H, m), 4,64-4,55 (2H, m), 4,47-4,28 (2H, m), 3,72-3,63 (4H, m), 3,10-3,05 (4H, m), 2,98 (3H, s), 2,65 (2H, s), 2,48 (2H, s), 1,48 (9H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 631,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 4585,5-Dimetil-3-[2-(3-{3-(metilamino)azetidín-1-il}carbonil}fenil)piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 457* de acuerdo con el *Procedimiento BM* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (59%). δ_H (CD₃OD) 8,75 (1H, d, J 5,1 Hz), 8,35-8,32 (1H, m), 8,22-8,17 (1H, m), 8,01 (1H, s), 7,78-7,73 (1H, m), 7,65 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,48 (1H, dd, J 5,1, 1,5 Hz), 4,65-4,54 (1H, m), 4,44-4,33 (1H, m), 4,22-4,12 (1H, m), 4,01-3,92 (1H, m), 3,75-3,63 (5H, m), 3,13-3,04 (4H, m), 2,64 (2H, s), 2,48 (2H, s), 2,36 (3H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 531,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 4595,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-3-{2-[3-(piperazin-1-il)fenil]pirimidin-4-il}-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 437* y 1-*terc*-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con el *Procedimiento BA* y se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (16%) después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM, NH₄OH al 1%). δ_H (DMSO-d₆) 8,92 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,06-8,02 (1H, m), 7,95 (1H, d, *J* 7,9 Hz), 7,70 (1H, d, *J* 5,3 Hz), 7,45 (1H, t, *J* 8,1 Hz), 7,21 (1H, dd, *J* 7,9, 2,3 Hz), 3,74-3,62 (4H, m), 3,46-3,38 (4H, m), 3,26-3,19 (4H, m), 3,07-2,99 (4H, m), 2,91-2,85 (2H, m), 2,46-2,41 (2H, m), 1,00 (6H, s). LCMS (ES+) 504,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 4605,5-Dimetil-3-[2-(3-{[(3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

A una solución del *Ejemplo 254* (300 mg, 0,44 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió trietilamina (0,6 ml, 4,35 mmol), EDC (334 mg, 1,74 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (10 mg, 0,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió (3*R*)-(+)-3-(*terc*-Butoxicarbonilamino)pirrolidina (323 mg, 1,74 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo en DCM (100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) y se secó (sulfato de magnesio). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 75-100%/heptano). El sólido obtenido se recogió en DMF (5,0 ml) y se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 14 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió yodometano (20 µl, 0,36 mmol) y la agitación continuó durante 1 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (80 ml). La fase orgánica se lavó con agua (6 x 20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó (sulfato de magnesio). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 75-100%/heptano). El sólido obtenido se recogió en DCM (5,0 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 5,8) y el producto obtenido se repartió entre una solución de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) y DCM (2 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío para dar el *compuesto del título* (25 mg, 8%) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (CD₃OD) 8,75 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,28-8,13 (2H, m), 8,01 (1H, s), 7,69-7,60 (2H, m), 7,51-7,45 (1H, m), 3,88-3,50 (7H, m), 3,41-3,22 (2H, m), 3,14-3,02 (4H, m), 2,64 (2H, s), 2,46 (3H, 2 x s), 2,33 (2H, s), 2,30-2,06 (1H, m), 1,98-1,80 (1H, m), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 545,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 4613-{2-[3-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)fenil]piridin-4-il}-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona, sal del ácido acético

Una mezcla de ácido 3-(bromometil)fenilborónico (208 mg, 0,97 mmol), *Intermedio 62* (238 mg, 0,97 mmol) y trietilamina (280 µl, 2,94 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. El disolvente se retiró al vacío y el ácido borónico resultante (150 mg) se combinó con el *Ejemplo 73* (125 mg, 0,33 mmol), K₃PO₄ (40 mg, 0,19 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,01 mmol) en DME (5,0 ml) y agua (1,0 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C, en irradiación con microondas, durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y una solución acuosa 2 *N* de hidróxido sódico (50 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM, NH₄OH al 1%). El residuo se recogió en MeOH (15 ml) y se añadió paladio al 10% sobre carbono. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 23 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM, NH₄OH al 1%) y HPLC preparativa (pH 5,8) para dar el *compuesto del título* (14 mg, 7%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO-d₆) 8,75 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,14 (1H, s), 8,02-8,01 (1H, m), 8,01-7,97 (1H, m), 7,46 (2H, d, *J* 4,9 Hz), 7,40 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 3,65-3,57 (4H, m), 3,49 (2H, s), 3,42-3,17 (2H, m), 3,02-2,92 (4H, m), 2,77 (2H, d, *J* 11,7 Hz), 2,59 (2H, s), 2,48-2,41 (2H, m), 2,39 (2H, s), 1,98-1,90 (2H, m), 1,89 (3H, s), 1,75-1,65 (2H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 543,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 4623-{2-[3-(4-Aminopiperidin-1-il)fenil]piridin-4-il}-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4H)-ona

Una mezcla del *Ejemplo 360* (150 mg, 0,27 mmol), 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-piperidina (105 mg, 0,52 mmol), *terc*-butóxido potásico (45 mg, 0,37 mmol) y acetato(2'-di-*terc*-butilfosfino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (20 mg, 0,043 mmol) en 1,4-dioxano (6,0 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C, en irradiación con microondas, durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/heptano). Una muestra del sólido obtenido (43 mg) se recogió en DCM (8,0 ml), se trató con ácido

trifluoroacético (2,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (20 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-20%/DCM, NH₄OH al 1%) para dar el *compuesto del título* (23 mg, 33%) en forma de un vidrio transparente. δ_H (CD₃OD) 8,68 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 7,91 (1H, s), 7,64-7,59 (1H, m), 7,46-7,33 (3H, m), 7,15-7,06 (1H, m), 3,87-3,77 (2H, m), 3,72-3,64 (4H, m), 3,10-3,00 (4H, m), 2,92-2,75 (3H, m), 2,63 (2H, s), 2,46 (2H, s), 2,01-1,90 (2H, m), 1,63-1,47 (2H, m), 1,04 (6H, s). LCMS (ES+) 517,3 (M+H)⁺.

EJEMPLOS 463 y 464

1-{3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]bencil}-L-prolinato de *terc*-butilo, sal del ácido fórmico y 1-{3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]bencil}-L-prolina, sal del ácido fórmico

Los *compuestos del título* se prepararon a partir de ácido 3-(bromometil)fenilborónico, clorhidrato de *L*-prolina *terc*-butil éster y el *Ejemplo 73* de acuerdo con el *Procedimiento BJ* y se obtuvieron en forma de vidrios de color amarillo (2% y 11% respectivamente) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). *Ejemplo 463*: δ_H (DMSO-*d*₆) 8,74 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,27 (2H, s), 8,10 (1H, s), 8,03-7,97 (2H, m), 7,46 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7,41-7,38 (2H, m), 3,98-3,54 (7H, m), 3,20-3,12 (1H, m), 3,02-2,95 (4H, m), 2,92-2,84 (1H, m), 2,58 (2H, s), 2,38 (2H, s), 2,10-1,96 (1H, m), 1,85-1,64 (3H, m), 1,36 (9H, s), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 602,1 (M+H)⁺. *Ejemplo 464*: δ_H (DMSO-*d*₆) 8,76 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,23-8,18 (2H, m), 8,11-8,01 (2H, m), 7,50-7,44 (2H, m), 7,41 (1H, d, *J* 5,3 Hz), 4,16 (1H, d, *J* 13,0 Hz), 3,83 (1H, d, *J* 12,6 Hz), 3,65 (1H, s), 3,61-3,55 (4H, m), 3,40-3,32 (1H, m), 3,14-3,05 (1H, m), 3,01-2,94 (4H, m), 2,59 (2H, s), 2,38 (2H, s), 2,19-2,04 (1H, m), 1,95-1,67 (3H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 546,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 465

5,5-Dimetil-3-(2-{3-[4-(metilamino)piperidin-1-il]fenil}piridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona, sal del ácido acético

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 360*, 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina y yodometano de acuerdo con el *Procedimiento BI* y se obtuvo en forma de un vidrio transparente (3 mg, 3%). δ_H (CD₃OD) 8,70 (1H, d, *J* 5,3 Hz), 7,94 (1H, s), 7,65 (1H, d, *J* 0,9 Hz), 7,50-7,38 (3H, m), 7,19-7,12 (1H, m), 4,04-3,90 (2H, m), 3,75-3,65 (4H, m), 3,29-3,16 (1H, m), 3,15-3,04 (4H, m), 3,01-2,86 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,65 (2H, s), 2,48 (2H, s), 2,28-2,08 (2H, m), 1,89-1,71 (2H, m), 1,06 (6H, s). LCMS (ES+) 531 (M+H)⁺.

Ejemplo 466

(3*S*)-3-({3-[4-(5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]benzoil}amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (S)-(-)-3-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina (323 mg, 1,74 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió el *Ejemplo 254* (300 mg, 0,65 mmol), trietilamina (0,6 ml, 4,35 mmol), EDC (334 mg, 1,74 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (12 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico (30 ml), después se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 100%) para dar el *compuesto del título* (106 mg, 26%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (CD₃OD) 8,76 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,49-8,45 (1H, m), 8,24-8,18 (1H, m), 8,03 (1H, s), 7,97-7,91 (1H, m), 7,68-7,61 (1H, m), 7,45 (1H, dd, *J* 5,1, 1,5 Hz), 4,65-4,54 (1H, m), 3,79-3,25 (8H, m), 3,12-3,03 (4H, m), 2,64 (2H, s), 2,48 (2H, s), 2,34-2,20 (1H, m), 2,14-2,03 (1H, m), 1,48 (9H, s), 1,05 (6H, s). LCMS (ES+) 631,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 467

5,5-Dimetil-3-[2-{3-[*N*-isopropil-*N*-(metil)amino]metil}-fenil]piridin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona, sal del ácido fórmico

El *compuesto del título* se preparó a partir de ácido 3-(bromometil)fenilborónico, *N*-metilisopropilamina y el *Ejemplo 73* de acuerdo con el *Procedimiento BJ* y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (16%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,75 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,17 (0,5H, s), 8,10 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,00 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 7,48-7,35 (3H, m), 3,63-3,59 (4H, m), 3,58 (2H, s), 3,02-2,93 (4H, m), 2,93-2,82 (1H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 2,09 (3H, s), 1,05 (3H, s), 1,03 (3H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 504,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 468

1-{3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)piridin-2-il]bencil}piperazin-2-ona

Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 56 mg, 1,40 mmol) a una solución de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-oxopiperazina (280 mg, 1,40 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió neopentil glicol éster del ácido 3-(bromometil)fenilborónico (396 mg, 1,40 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el ácido borónico resultante se combinó con el *Ejemplo 73* (250 mg, 0,66 mmol), K₃PO₄ (80 mg, 0,38 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,01 mmol) en DME (5,0 ml) y agua (1,0 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C, en irradiación con microondas, durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 20-100%/heptano, después MeOH al 15%/DCM). El sólido obtenido se recogió en MeOH (5,0 ml) y se trató con una solución de HCl en Et₂O (2 N, 2,0 ml, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (25 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (2 N, 25 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM, NH₄OH al 1%) para dar el *compuesto del título* (61 mg, 17%) en forma de un vidrio de color amarillo. δ_H (DMSO-d₆) 8,74 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,04 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,66-7,31 (4H, m), 4,63 (2H, s), 4,01-3,98 (2H, m), 3,64-3,57 (4H, m), 3,57-3,50 (2H, m), 3,30-3,27 (2H, m), 3,02-2,93 (4H, m), 2,57 (2H, s), 2,38 (2H, s), 1,38 (9H, s), 0,96 (6H, s). LCMS (ES+) 531,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 469

3-[2-(3-[(3-*exo*)-3-Amino-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]fenil]piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona

Una mezcla de ácido 3-(bromometil)fenilborónico (204 mg, 0,95 mmol), el *Intermedio 63* (243 mg, 0,95 mmol) y trietilamina (280 μ l, 2,0 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. El disolvente se retiró al vacío y el ácido borónico resultante se combinó con el *Ejemplo 73* (250 mg, 0,66 mmol), K₃PO₄ (80 mg, 0,38 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,01 mmol) en DME (5,0 ml) y agua (1,0 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C, en irradiación con microondas, durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM, NH₄OH al 1%). El residuo se recogió en EtOH (5,0 ml) y se trató con hidrazina hidrato (105 μ l, 2,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM, NH₄OH al 1%) para dar el *compuesto del título* (124 mg, 23%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (DMSO-d₆) 8,75 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,13 (1H, s), 8,02 (2H, s), 7,48-7,39 (3H, m), 3,64-3,57 (4H, m), 3,18-3,10 (2H, m), 3,01-2,94 (4H, m), 2,91-2,78 (1H, m), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 2,00-1,88 (2H, m), 1,62-1,47 (4H, m), 1,43-1,31 (2H, m), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 557,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 470

3-[2-(3-[(2*R*,6*S*)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]metil]fenil]piridin-4-il]-5,5-dimetil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-1-benzotiofen-7(4*H*)-ona, sal del ácido fórmico

El *compuesto del título* se preparó a partir de ácido 3-(bromometil)fenilborónico, *cis*-2,6-dimetilmorfolina y el *Ejemplo 73* de acuerdo con el *Procedimiento BJ* y se obtuvo en forma de un vidrio transparente (46%) después de la purificación por HPLC preparativa (pH 2,5). δ_H (DMSO-d₆) 8,75 (1H, d, *J* 4,9 Hz), 8,14 (0,5H, s), 8,11-8,01 (3H, m), 7,47 (3H, t, *J* 7,4 Hz), 7,41-7,36 (3H, m), 3,65-3,57 (6H, m), 3,53 (2H, s), 3,02-2,94 (4H, m), 2,70 (2H, d, *J* 11,3 Hz), 2,59 (2H, s), 2,39 (2H, s), 1,68 (2H, t, *J* 10,6 Hz), 1,03 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,97 (6H, s). LCMS (ES+) 546,3 (M+H)⁺.

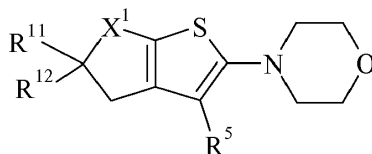
Ejemplo 471

(4-[3-[4-(5,5-Dimetil-2-(morfolin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]-piridin-3-il]piridin-2-il]fenil]piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo

Se añadió gota a gota una mezcla del *Ejemplo 418* (41 mg, 0,056 mmol) y trietilamina (25 μ l, 0,179 mmol) a una solución de bromoacetato de *terc*-butilo (10 μ l, 0,068 mmol) en THF (4,0 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió más cantidad de bromoacetato de *terc*-butilo (4 μ l, 0,068 mmol) y el calentamiento a reflujo continuó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc (15 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se lavó con agua (15 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío para dar el *compuesto del título* (35 mg, 100%) en forma de un polvo de color blanco. δ_H (DMSO-d₆) 8,70 (1H, d, *J* 5,1 Hz), 8,04 (1H, s), 7,65 (1H, s a), 7,55-7,52 (2H, m), 7,42-7,40 (1H, m), 7,34 (1H, t, *J* 8,1 Hz), 7,03 (1H, dd, *J* 8,1, 1,9 Hz), 3,65-3,56 (4H, m), 3,27-3,21 (4H, m), 2,95-2,86 (4H, m), 2,71 (1H, s), 2,69-2,62 (4H, m), 1,42 (9H, s), 1,18 (6H, s). LCMS (ES+) 618,2 (M+H)⁺.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IIA), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

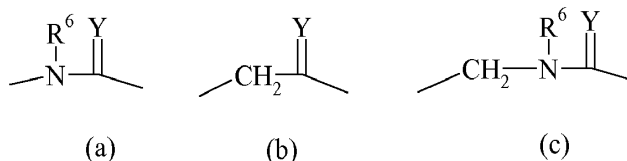


(IIA)

5

en la que

-X¹- representa un grupo de fórmula (a), (b) o (c):



10

Y representa oxígeno o azufre;

R⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano, -SR^a, -COR^e, -CO₂R^b o -CONR^cR^d, o R⁵ representa alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquencilcarbonilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), cicloalquil C₃₋₇-alquenilo (C₂₋₆), cicloalquil C₃₋₇-alquinilo (C₂₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), aril-alquenilo (C₂₋₆), aril-alquinilo (C₂₋₆), biarilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquenilo (C₂₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquinilo (C₂₋₆), heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-alquinilo (C₂₋₆), heterobicioalquil C₅₋₉-alquinilo (C₂₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-arilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-arilo, heterocicloalquil C₃₋₇-biarilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₆), heteroaril-alquilcarbonilo (C₁₋₆), heteroaril-alquenilo (C₂₋₆), heteroaril-alquinilo (C₂₋₆), heteroarilcarbonilo, heterocicloalquil C₃₋₇-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-heteroaril-alquinilo (C₂₋₆), heteroaril-arilo, heteroaril-aril-alquilo (C₁₋₆), aril-heteroarilo, aril-heteroaril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heterobicioalquil C₅₋₉-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heteroaril-aril-heteroarilo, bi(heteroarilo), heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-bi(heteroarilo), ariloxiarilo, aril-alcoxiarilo (C₁₋₆), heteroaril-alcoxiarilo (C₁₋₆), aril-alquilaminoarilo (C₁₋₆), heteroaril-alquilaminoarilo (C₁₋₆), cicloalquilcarbonilaminoarilo C₃₋₇, arilcarbonilaminoarilo, aril-alquilcarbonilaminoarilo (C₁₋₆), heterocicloalquilcarbonilaminoarilo C₃₋₇, heteroarilcarbonilaminoarilo, aril-heterocicloalquilcarbonilaminoarilo (C₃₋₇), arilsulfonilaminoarilo, aril-alquil (C₁₋₆)-sulfonilaminoarilo, heteroaril-alquilsulfonilaminoarilo (C₁₋₆), cicloalquilaminocarbonilaminoarilo C₃₋₇, arilaminocarbonilaminoarilo, heterocicloalquilaminocarbonilaminoarilo C₃₋₇, heterocicloalquilaminocarbonilaminoarilo C₃₋₇, heteroaril-alquilaminocarbonilaminoarilo (C₁₋₆), heterocicloalquilcarbonilcarbonilaminoarilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonilcarbonilaminoarilo (C₁₋₆), arilcarbonilarilo, heterocicloalquilcarbonilarilo C₃₋₇, heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-alquilarilo (C₁₋₆), aril-alquilaminocarbonilarilo (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonilarilo (C₁₋₆), heteroarilaminocarbonilarilo (C₁₋₆), heterocicloalquilaminocarbonil C₃₋₇-alquilarilo (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonil (C₁₋₆)-alquilarilo (C₁₋₆), heteroarilaminocarbonil-alquilarilo (C₁₋₆), heteroaril-alquilaminocarbonil(C₁₋₆)-alquilarilo (C₁₋₆), arilaminoheteroarilo, heterocicloalquilamino C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquilcarbonilamino C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquilamino C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilcarbonil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heterobicioalquilcarbonil C₅₋₉-arilheteroarilo, heterocicloalquilcarbonil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, heterocicloalquilaminocarbonil C₃₋₇-aril-heteroarilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilaminocarbonil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo o heterocicloalquilaminocarbonil C₃₋₇-alquil (C₁₋₆)-aril-heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxilo alquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, dihidroxilo-alcoxi (C₁₋₆), aril-alcoxi (C₁₋₆), metoxiaril-alcoxi (C₁₋₆), amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), di-alquilamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), dialquilamino (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), metoxiaril-alquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₁₋₆, alcocicarbonil C₁₋₆-alquilcarbonilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcocicarbonilamino C₁₋₆, N-(alcocicarbonil C₁₋₆)-N-(alquil C₁₋₆)amino, alcocicarbonilamino C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), N-(alcocicarbonil C₁₋₆)-N-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆)-alquilaminocarbonilamino (C₁₋₆), N-(alquil C₁₋₆)-N-[dialquilamino (C₁₋₆)-alquil (C₁₋₆)]aminocarbonilamino, carboxicarbonilamino, alcocicarbonilcarbonilamino C₁₋₆, alquilaminocarbonilcarbonilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆)-alquilaminocarbonilcarbonilamino (C₁₋₆), dialquilaminosulfonilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆)-alquilcarbonilo (C₁₋₆), carboxi, carboxi-alquilo (C₁₋₆), alcocicarbonilo C₁₋₆, alcocicarbonil C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), cianoalquilaminocarbonilo (C₁₋₆), di-alquilamino (C₁₋₆)-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dihidroxilo-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), N-(alquil C₁₋₆)-N-[aminoalquil (C₁₋₆)]aminocarbonilo, N-(alquil C₁₋₆)-N-

50

[dialquilamino (C₁₋₆)-alquil (C₁₋₆)]aminocarbonilo, dialquilaminocarbonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), *N*-(alquil C₁₋₆)-*N*-[dialquilamino(C₁₋₆)-alquil (C₁₋₆)]aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminocarbonil-alcoxi (C₁₋₆), alc oxiaminocarbonilo C₁₋₆, *N*-(alcoxi C₁₋₆)-*N*-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfoniloxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), trifluorometilsulfoniloxi y trialquilsililo (C₁₋₆);

R^a representa alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^b representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R^c representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₆) o (aril)(heteroaril)alquilo (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

estando los sustituyentes opcionales en R^a y/o R^b y/o R^c independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alc oxycarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alc oxycarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ y dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆);

R^d representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

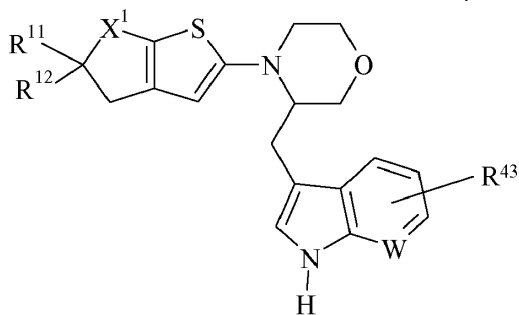
R^e representa alquilo C₁₋₆;

R^f representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

2. Un compuesto de fórmula (IIC), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIC)

en la que

-X¹-, R¹¹ y R¹² son como se han definido en la reivindicación 1;

W representa CH o N; y

R⁴³ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo alquilo (C₁₋₆), trifluorometilo, aril-alquilo (C₁₋₆), hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, trifluorometoxi, ariloxi, aril-alcoxi (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, arilsulfonilo, alquilsulfoniloxi C₁₋₆, amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆ o aminocarbonilo.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o prevención de una afección inflamatoria, autoinmunitaria, cardiovascular, neurodegenerativa, metabólica, oncológica, nociceptiva u oftálmica.

6. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una afección inflamatoria, autoinmunitaria, cardiovascular, neurodegenerativa, metabólica, oncológica, nociceptiva u oftálmica.