

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 221**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2006 PCT/IB2006/004306**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.04.2008 WO08041053**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2006 E 06851548 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017 EP 1957498**

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

30 Prioridad:

20.05.2005 US 683036 P
29.12.2005 US 754902 P
22.03.2006 US 785054 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2017

73 Titular/es:

MethylGene Inc (100.0%)
1155 Rene-Levesque Blvd. W. Suite 4000
Montreal, QC H3B 3V2, CA

72 Inventor/es:

SAAVEDRA, OSCAR, MARIO;
CLARIDGE, STEPHEN, WILLIAM;
ZHAN, LIJIE;
RAEPEL, FRANCK;
VAISBURG, ARKADII;
RAEPEL, STÉPHANE;
DEZIEL, ROBERT;
MANNION, MICHAEL;
ZHOU, NANCY;
GAUDETTE, FREDERIC;
ISAKOVIC, LJUBOMIR;
WAHHAB, AMAL;
GRANGER, MARIE-CLAUDE y
BERNSTEIN, NAOMY

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 623 221 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

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

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

Sumario de la técnica relacionada

15 La angiogénesis es un componente importante de ciertos procesos fisiológicos normales tales como embriogénesis y curación de heridas, pero la angiogénesis aberrante contribuye a algunos trastornos patológicos, y en particular al crecimiento de tumores. VEGF-A (el factor A de crecimiento endotelial vascular) es un factor clave que promueve la neovascularización (angiogénesis) de tumores. VEGF induce proliferación y migración de células endoteliales mediante la señalización a través de dos receptores de alta afinidad, el receptor de tirosina cinasa similar a fms, Flt-1, y el receptor que contiene el dominio del inserto de cinasa, KDR. Estas respuestas de señalización dependen de forma crítica de la dimerización del receptor y de la activación de la actividad de tirosina cinasa receptora (RTK) intrínseca. La unión de VEGF como un homodímero enlazado mediante disulfuro estimula la dimerización del receptor y la activación del dominio de RTK. La actividad de cinasa autofosforila restos de tirosina receptora citoplásmica, que sirven entonces como sitios de unión para moléculas implicadas en la propagación de una cascada de señalización. Aunque es probable que se eluciden múltiples rutas para ambos receptores, la señalización de KDR es la más ampliamente estudiada, sugiriéndose que la respuesta amitogénica implica proteína cinasas activadas por mitógenos ERK-1 y ERK-2.

30 La interrupción de la señalización del receptor de VEGF es una diana terapéutica muy atractiva en el cáncer, ya que la angiogénesis es un requisito previo para todo crecimiento de tumores sólidos, y ya que el endotelio maduro permanece relativamente durmiente (con la excepción del sistema reproductor femenino y la curación de heridas). Se ha examinado un número de enfoques experimentales para inhibir la señalización de VEGF, incluyendo el uso de anticuerpos neutralizantes, antagonistas de receptores, receptores solubles, constructos antisentido, y estrategias dominante negativas.

35 El documento WO 2005/021554 describe tienilpiridina fenilacetamidas como inhibidores de VEGFR/KDR para uso como agentes antiangiogénicos.

40 A pesar del atractivo de la terapia antiangiogénica mediante la sola inhibición de VEGF, varios aspectos pueden limitar este enfoque. Los niveles de expresión de VEGF se pueden elevar en sí mismos mediante numerosos estímulos diversos, y quizá lo más importante, el estado hipóxico de los tumores que resulta de la inhibición de VEGFR puede conducir a la inducción de factores que en sí mismos promueven la invasión y metástasis tumoral, debilitando así potencialmente el impacto de los inhibidores de VEGF como sustancias terapéuticas contra el cáncer.

45 El HGF (factor de crecimiento de hepatocitos) y el receptor de HGF, c-met, están implicados en la capacidad de las células tumorales para debilitar la actividad de la inhibición del VEGF. Se ha sugerido que HGF, derivado de fibroblastos estrómicos que rodean a las células tumorales o expresado a partir del propio tumor, desempeña un papel crítico en la angiogénesis, invasión y metástasis tumoral. Por ejemplo, el crecimiento invasivo de ciertas células cancerosas se ve potenciado drásticamente por interacciones tumor-estroma que implican la ruta de HGF/c-Met (receptor de HGF). HGF, que se identificó originalmente como un potente mitógeno para hepatocitos, es segregado principalmente por células estrómicas, y el HGF segregado puede promover la movilidad e invasión de diversas células cancerosas que expresan c-Met de manera paracrínica. La unión de HGF a c-Met conduce a la fosforilación del receptor y a la activación de la ruta de señalización de Ras/proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPK), potenciando de ese modo comportamientos malignos de células cancerosas. Además, la estimulación de la propia ruta de HGF/c-met puede conducir a la inducción de la expresión de VEGF, contribuyendo ella misma directamente a la actividad angiogénica.

60 De este modo, las estrategias o enfoques antiangiogénicos antitumorales que seleccionan como diana tanto la señalización de VEGF/VEGFR como la señalización de HGF/c-met pueden esquivar la capacidad de las células tumorales para superar la inhibición de VEGF sola, y pueden representar tratamientos contra el cáncer mejorados.

Se describen en la presente memoria pequeñas moléculas que son potentes inhibidores tanto del receptor de VEGF KDR como del receptor de HGF c-met.

65

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos y dichos compuestos para la utilización en procedimientos para tratar enfermedades proliferativas de las células. Los compuestos de la invención son inhibidores con una función dual, capaces de inhibir tanto la señalización del receptor de VEGF como de HGF. En consecuencia, la invención proporciona nuevos inhibidores de la señalización del receptor de VEGF y de la señalización del receptor de HGF, incluyendo el receptor de VEGF KDR y el receptor de HGF c-met.

En un primer aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula A-1 que son útiles como inhibidores de la señalización del receptor de VEGF y de la señalización del receptor de HGF, y, por lo tanto, son herramientas de búsqueda útiles para el estudio del papel de VEGF y HGF tanto en los estados normal como mórbido.

En un segundo aspecto, la invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto de fórmula A-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El tercer aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula A-1 para uso en un procedimiento para inhibir la señalización del receptor de VEGF y la señalización de HGF, comprendiendo el procedimiento preferentemente poner en contacto el receptor con el compuesto o con una composición según la presente invención. La inhibición de la actividad de VEGF y de HGF puede ser en una célula o en un organismo multicelular. Si es en un organismo multicelular, el procedimiento puede comprender administrar al organismo un compuesto según la presente invención, o una composición según la presente invención. Preferentemente, el organismo es un mamífero, más preferentemente un ser humano.

Lo anterior resume únicamente ciertos aspectos de la invención, y no está destinado a ser de naturaleza limitante. Estos aspectos y otros aspectos y formas de realización se describen de con mayor detalle a continuación.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

La invención proporciona compuestos y su utilización en un procedimiento para inhibir el receptor de VEGF KDR y el receptor de HGF c-met. La invención también proporciona composiciones y su uso en procedimientos para tratar enfermedades y afecciones proliferativas de las células. La bibliografía de patentes y científica citada en la presente memoria establece el conocimiento que está disponible para un experto en la materia. En el caso de inconsistencias, prevalecerá la presente descripción.

En el contexto de la presente invención, se usarán las siguientes definiciones (excepto que se señale expresamente de otro modo):

La expresión "inhibidor de la señalización del receptor de VEGF" e "inhibidor de la señalización del receptor de HGF" se usan para identificar un compuesto que tiene una estructura como se define en la presente memoria, que es capaz de interactuar con un receptor de HGF y con un receptor de VEGF y de inhibir la actividad de HGF y de VEGF. En algunas formas de realización preferidas, tal reducción de la actividad es al menos alrededor de 50%, más preferentemente al menos alrededor de 75%, y todavía más preferentemente al menos alrededor de 90%.

Por simplicidad, los restos químicos se definen y citan a lo largo de la presente principalmente como restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.). No obstante, tales expresiones también se usan para expresar restos multivalentes correspondientes en las circunstancias estructurales apropiadas claras para los expertos en la materia. Por ejemplo, aunque un resto "alquilo" se refiere generalmente a un radical monovalente (por ejemplo $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), en ciertas circunstancias un resto enlazante bivalente puede ser "alquilo", en cuyo caso los expertos en la materia entenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), que es equivalente al término "alquileno". (De forma similar, en circunstancias en las que se requiere un resto divalente y se señala como "arilo", los expertos en la materia entenderán que el término "arilo" se refiere al resto divalente correspondiente, arileno). Se entiende que todos los átomos tienen su número normal de valencias para la formación del enlace (es decir, 4 para carbono, 3 para N, 2 para O, y 2, 4, o 6 para S, dependiendo del estado de oxidación del S). En ocasiones, un resto se puede definir, por ejemplo, como $(\text{A})_a\text{-B-}$, en el que a es 0 o 1. En tales casos, cuando a es 0, el resto es B-, y cuando a es 1, el resto es A-B-. También, un número de restos descritos en la presente memoria existen en múltiples formas tautómeras, todas las cuales se pretende que estén englobadas por cualquier estructura tautómera dada.

El término "hidrocarbilo", como se emplea en la presente memoria, se refiere a un alquilo, alqueno, o alquino lineal, ramificado, o cíclico, cada uno como se define en la presente memoria. Un hidrocarbilo de "C₀" se usa para referirse a un enlace covalente. De este modo, "hidrocarbilo de C₀-C₃" incluye un enlace covalente, metilo, etilo, etenilo, etinilo, propilo, propenilo, propinilo, y ciclopropilo.

El término "alquilo", como se emplea en la presente memoria, se refiere a grupos alifáticos de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente 1-8 átomos de carbono, y más preferentemente 1-6 átomos de carbono, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes. Los

grupos alquilo preferidos incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, y hexilo. A Un alquilo de "C₀" (como en "alquilo C₀-C₃-") es un enlace covalente (como hidrocarbilo de "C₀").

5 El término "alquenilo", como se emplea en la presente memoria, significa un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente 2-8 átomos de carbono, y más preferentemente 2-6 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes. Los grupos alquenilo preferidos incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, y hexenilo.

10 El término "alquinilo", como se emplea en la presente memoria, significa un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más triples enlaces carbono-carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente 2-8 átomos de carbono, y más preferentemente 2-6 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes. Los grupos alquinilo preferidos incluyen, sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, y hexinilo.

15 Un grupo "alquilenilo", "alquenilenilo", o "alquinilenilo" es un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo, como se define en la presente memoria anteriormente, que está situado entre y sirve para conectar otros dos grupos químicos. Los grupos alquilenilo preferidos incluyen, sin limitación, metileno, etileno, propileno, y butileno. Los grupos alquenilenilo preferidos incluyen, sin limitación, etenileno, propenileno, y butenileno. Los grupos alquinilenilo preferidos incluyen, sin limitación, etinileno, propinileno, y butinileno.

20 El término "carbociclo", como se emplea en la presente memoria, pretende significar un resto cicloalquilo o arilo opcionalmente sustituido. El término "carbociclo" también incluye un resto cicloalquenílico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono.

25 El término "cicloalquilo", como se emplea en la presente memoria, incluye grupos hidrocarbonados cíclicos, saturados y parcialmente insaturados, que tienen 3 a 12 carbonos, preferentemente 3 a 8 carbonos, y más preferentemente 3 a 6 carbonos, en los que el grupo cicloalquilo está además opcionalmente sustituido. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

30 El término "heteroalquilo", como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente memoria anteriormente, en el que uno o más átomos de carbono en la cadena están sustituidos por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH, N-alquilo, SO, SO₂, SO₂NH, y NHSO₂.

35 Un grupo "arilo" es un resto aromático de C₆-C₁₄ que comprende uno a tres anillos aromáticos, que está opcionalmente sustituido. Preferentemente, el grupo arilo es un grupo arilo de C₆-C₁₀. Los grupos arilo preferidos incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antraceno, y fluorenilo. Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo enlazado covalentemente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente opcionalmente sustituido o no sustituido. Preferentemente, el grupo aralquilo es alq(C₁-C₆)arilo(C₆-C₁₉), incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo, y naftilmetilo. Un "arilalquilo inferior" se refiere a un arilalquilo en el que la porción "alquilo" del grupo tiene uno a seis carbonos.

40 Un grupo "heterociclilo" o "heterocíclico" es una estructura anular que tiene de alrededor de 3 a alrededor de 12 átomos, en la que uno o más átomos se seleccionan del grupo que consiste en N, O, S, SO, y SO₂. El grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido en el carbono en una o más posiciones. El grupo heterocíclico está también independiente y opcionalmente sustituido en el nitrógeno con alquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, alcocixicarbonilo, o aralcoxycarbonilo. Los grupos heterocíclicos preferidos incluyen, sin limitación, epoxi, aziridinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo, y morfolino. En ciertas formas de realización preferidas, el grupo heterocíclico está condensado con un grupo arilo, heteroarilo, o cicloalquilo. Los ejemplos de tales heterociclos condensados incluyen, sin limitación, tetrahydroquinolina y dihydrobenzofurano. Se excluyen específicamente del alcance de este término los compuestos en los que un átomo de O o de S anular esté adyacente a otro átomo de O o de S.

45 Como se usa en la presente memoria, el término "heteroarilo" se refiere a grupos que tienen 5 a 14 átomos anulares, preferentemente 5, 6, 9, o 10 átomos anulares; que tienen 6, 10, o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a tres heteroátomos por anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S. El término "heteroarilo" también se pretende que englobe grupos monocíclicos y bicíclicos. Por ejemplo, un grupo heteroarilo puede ser pirimidinilo, piridinilo, bencimidazolilo, tienilo, benzotiazolilo, benzofuranilo e indolinilo. Un grupo "heteroaralquilo" o "heteroarilalquilo" comprende un grupo heteroarilo enlazado covalentemente a un grupo alquilo, estando cualquiera de los dos independiente y opcionalmente sustituidos o no sustituidos. Los grupos heteroaralquilo preferidos comprenden un grupo alquilo de C₁-C₆ y un grupo heteroarilo que tienen átomos de O y/o de S anulares adyacentes. Los ejemplos de grupos heteroaralquilo preferidos incluyen piridilmetilo, piridiletilo, pirroilmetilo, pirroilletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, tiazolilmetilo, y tiazoliletilo. Se

excluyen específicamente del alcance de este término los compuestos que tienen átomos de O y/o de S anulares adyacentes.

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

10 Un grupo "arileno", "heteroarileno", o "heterociclileno" es un grupo arilo, heteroarilo, o heterociclilo, como se define en la presente memoria anteriormente, que está situado entre y sirve para conectar otros dos grupos químicos.

15 El término "azolilo", como se emplea en la presente memoria, pretende significar un grupo heterocíclico de cinco miembros, saturado o insaturado, que contiene dos o más heteroátomos, como átomos anulares, seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno, en el que al menos uno de los heteroátomos es un átomo de nitrógeno. Un grupo azolilo, como se usa en la presente invención, puede estar opcionalmente sustituido. Los grupos azolilo preferidos incluyen, pero no se limitan a, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, y 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituidos.

20 Un grupo heteroalíclico se refiere específicamente a un radical heterociclilo no aromático. Un heteroalíclico puede contener insaturación, pero no es aromático.

25 Un grupo heterociclilalquilo se refiere a un resto en el que un heterociclilo se une a una estructura progenitora vía uno de un radical alquileo, alquilideno, o alquilidino. Los ejemplos incluyen (4-metilpiperazin-1-il)metilo, (morfolin-4-il)metilo, (piridin-4-il)metilo, 2-(oxazolin-2-il)etilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-butenilo, y similares. Tanto la porción de heterociclilo como la del radical alquileo, alquilideno, o alquilidino correspondiente de un grupo heterociclilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidas. Un "heterociclilalquilo inferior" se refiere a un heterociclilalquilo en el que la porción "alquilo" del grupo tiene uno a seis carbonos.

30 Un heterociclilalquilo se refiere específicamente a un heterociclilalquilo en el que la porción heterociclilo del grupo no es aromática.

35 Los heterociclilos y heteroarilos preferidos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, piridotriazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, y xantenilo.

50 Como se emplea en la presente memoria, cuando un resto (por ejemplo, cicloalquilo, hidrocarbilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, urea, etc.) se describe como "opcionalmente sustituido", se quiere decir que el grupo tiene opcionalmente de uno a cuatro, preferentemente de uno a tres, más preferentemente uno o dos, sustituyentes que no son hidrógeno. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, grupos halo, hidroxilo, oxo (por ejemplo, un -CH- anular sustituido con oxo es -C(O)-), nitro, halohidrocarbilo, hidrocarbilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, amino, acilamino, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, aminoalquilo, acilo, carboxi, hidroxialquilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alcanosulfonamido, arenosulfonamido, aralquilsulfonamido, alquilcarbonilo, aciloxi, ciano, y ureido. Los sustituyentes preferidos, cuando ellos mismos no están adicionalmente sustituidos (excepto que se establezca expresamente de otro modo), son:

(a) halo, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, formilo, nitro, amino, amidino, guanidino,

60 (b) alquilo de C₁-C₅ o alquenoil o arilalquil-imino, carbamoilo, azido, carboxamido, mercapto, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilo de C₁-C₈, alquenoil de C₁-C₈, alcoxi de C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, ariloxicarbonilo, acilo de C₂-C₈, acil C₂-C₈-amino, alquil C₁-C₈-tio, arilalquiltio, ariltio, alquil C₁-C₈-sulfino, arilalquilsulfino, arilsulfino, alquil C₁-C₈-sulfonilo, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, N-alquil C₀-C₆-carbamoilo, N,N-dialquil C₂-C₁₅-carbamoilo, cicloalquil C₃-C₇, aróilo, ariloxi, arilalquil éter, arilo, arilo condensado a un cicloalquilo o heterociclo u otro anillo arílico, heterociclo de C₃-C₇, heteroarilo de C₅-C₁₄, o cualquiera de estos anillos condensados o espiro-condensados a cicloalquilo, heterociclilo o, o arilo, en los que cada uno de los

anteriores está además opcionalmente sustituido con uno o más restos enumerados en (a), anteriormente; y

- 5 (c) $-(CH_2)_s-NR^{31}R^{32}$, en el que s es de 0 (en cuyo caso el nitrógeno está directamente enlazado al resto que está sustituido) a 6, y R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente hidrógeno, ciano, oxo, carboxamido, amidino, hidroxialquilo de C_1-C_8 , alquil C_1-C_3 -arilo, aril-alquilo de C_1-C_3 , alquilo de C_1-C_8 , alquenilo de C_1-C_8 , alcoxi de C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 -carbonilo, ariloxycarbonilo, aril-alcoxi C_1-C_3 -carbonilo, acilo de C_2-C_8 , alquil C_1-C_8 -sulfonilo, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, aroílo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo, en los que cada uno de los anteriores está además opcionalmente sustituido con uno o más restos enumerados en (a), anteriormente; o
- 10 R^{30} y R^{31} , junto con el N al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de (a), anterior.

Los sustituyentes especialmente preferidos en grupos alquilo incluyen halógeno e hidroxilo.

- 15 Los sustituyentes especialmente preferidos en grupos anulares, tales como arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, incluyen halógeno, alcoxi y alquilo.

Un "halohidrocarbilo", como se emplea en la presente memoria, es un resto hidrocarbilo, en el que se han sustituido de uno a todos los hidrógenos por uno o más halo.

- 20 El término "halógeno" o "halo", como se emplea en la presente memoria, se refiere a cloro, bromo, flúor, o yodo. Como se emplea en la presente memoria, el término "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo o arilcarbonilo. El término "acilamino" se refiere a un grupo amida unido en el átomo de nitrógeno (es decir, $R-CO-NH-$). El término "carbamoílo" se refiere a un grupo amida unido en el átomo de carbono carbonílico (es decir, NH_2-CO-).
- 25 El átomo de nitrógeno de un sustituyente acilamino o carbamoílo está adicionalmente sustituido. El término "sulfonamido" se refiere a un sustituyente sulfonamida unido mediante el átomo de azufre o el átomo de nitrógeno. El término "amino" incluye NH_2 , alquilamino, arilamino, y grupos amino cíclicos. El término "ureido", como se emplea en la presente memoria, se refiere a un resto de urea sustituido o no sustituido.

- 30 El término "radical", como se emplea en la presente memoria, significa un resto químico que comprende uno o más electrones desapareados.

- Un resto que está sustituido es aquel en el que se han sustituido independientemente uno o más hidrógenos por otro sustituyente químico. Como ejemplo no limitante, los fenilos sustituidos incluyen 2-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-fluoro-3-propilfenilo. Como otro ejemplo no limitante, los n-octilos sustituidos incluyen 2,4-dimetil-5-etil-octilo y 3-ciclopentil-octilo. Se incluyen en esta definición los metilenos ($-CH_2-$) sustituidos con oxígeno para formar carbonilo ($-CO-$).
- 35

- 40 Un resto "no sustituido", como se define anteriormente (por ejemplo, cicloalquilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, etc.), significa aquel resto como se define anteriormente que no tiene ninguno de los sustituyentes opcionales para los que la definición del resto (anterior) proporciona de otro modo. De este modo, por ejemplo, mientras un "arilo" incluye fenilo y fenilo sustituido con un halo, "arilo no sustituido" no incluye fenilo sustituido con un halo.

- 45 Un anillo carbocíclico de tres a ocho miembros, saturado o insaturado, es preferentemente un anillo carbocíclico saturado o insaturado, de cuatro a siete miembros, más preferentemente cinco o seis miembros. Los ejemplos de anillos carbocíclicos de tres a ocho miembros, saturados o insaturados, incluyen fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

- 50 Un anillo heterocíclico de tres a ocho miembros, saturado o insaturado, contiene al menos un heteroátomo seleccionado de átomos de oxígeno, nitrógeno, y azufre. El anillo heterocíclico de tres a ocho miembros, saturado o insaturado, contiene preferentemente uno o dos heteroátomos, siendo los restantes átomos constituyentes del anillo átomos de carbono. El anillo heterocíclico de tres a ocho miembros, saturado o insaturado, es preferentemente un anillo heterocíclico de cuatro a siete miembros, saturado o insaturado, más preferentemente un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros, saturado o insaturado. Los ejemplos de grupos heterocíclicos de tres a ocho miembros, saturados o insaturados, incluyen tienilo, piridilo, 1,2,3-triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piperazinilo, piperazino, piperidilo, piperidino, morfolinilo, morfolino, homopiperazinilo, homopiperazino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, tetrahidropirrolilo, y azepanilo.
- 55

- 60 Un grupo carbocíclico y heterocíclico saturado o insaturado se puede condensar con otro grupo saturado o heterocíclico para formar un grupo bicíclico, preferentemente un grupo carbocíclico o heterocíclico bicíclico de nueve a doce miembros, saturado o insaturado. Los grupos bicíclicos incluyen naftilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 1,4-benzoxanilo, indanilo, indolilo, y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

- 65 Cuando un grupo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con dos grupos alquilo de C_{1-6} , los dos grupos alquilo se pueden combinar juntos para formar una cadena de alquileno, preferentemente una cadena de alquileno de C_{1-3} . Los

grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen esta estructura reticulada incluyen biciclo[2.2.2]octanilo y norbornanilo.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se emplea en la presente memoria, es una cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un paciente, mejora un síntoma de una enfermedad. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, del estado de la enfermedad y su gravedad, de la edad del paciente a tratar, y similar. La cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar de forma habitual por un experto en la materia.

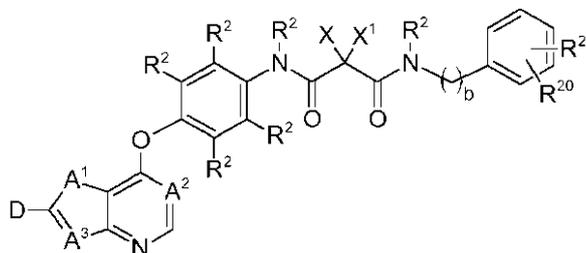
10 El término "paciente", como se emplea en la presente memoria en el contexto de la presente invención, incluye seres humanos y otros animales, particularmente mamíferos, y otros organismos. De este modo, los compuestos y composiciones de la presente invención son aplicables tanto a aplicaciones de terapia humana como veterinaria. En una forma de realización preferida, el paciente es un mamífero, y en una forma de realización muy preferida, el paciente es un ser humano.

15 Las expresiones "tratando" o "tratamiento", como se usan en la presente memoria, cubren el tratamiento de un estado mórbido en un mamífero, estado mórbido el cual se caracteriza por proliferación celular anormal, e invasión, e incluye al menos uno de: (i) prevenir que suceda el estado mórbido en un mamífero, en particular cuando tal mamífero está predispuesto al estado mórbido pero todavía no se ha diagnosticado que lo tiene; (ii) inhibir el estado mórbido, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar el estado mórbido, es decir, causar la regresión del estado mórbido. En una forma de realización preferida de la presente invención, el mamífero es un ser humano. Como es conocido en la técnica, pueden ser necesarios ajustes para el suministro sistémico frente al localizado, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, momento de administración, interacción de fármacos, y la gravedad de la afección, y se averiguarán con una experimentación normal mediante un experto en la materia.

25 A lo largo de la memoria descriptiva, se identifican formas de realización preferidas de uno o más sustituyentes químicos. También se prefieren combinaciones de formas de realización preferidas.

Compuestos

30 En el primer aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (A-1) que son útiles como inhibidores de la señalización del receptor de BEGF y de la señalización del receptor de HGF:



A-1

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

D es R^7 , en el que

40 R^7 se selecciona del grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo de C_1-C_6 , $-C(O)NR^{42}R^{43}$, $-C(O)$ (arilo de C_6-C_{10}), $-C(O)$ (heterociclilo), $-C(O)$ (heteroarilo), $-Y$ (arilo de C_6-C_{10}), $-Y$ (heterociclilo de 5-10 miembros), $-Y$ (heteroarilo), $-S$ -arilo, $-S$ -alquilo de C_1-C_6 , $-SO$ -alquilo de C_1-C_6 , $-SO_2$ -alquilo de C_1-C_6 , $-Y-NR^{42}R^{43}$, $-SO_2NR^{42}R^{43}$ y $-CO_2R^{6a}$, en el que los grupos R^7 mencionados anteriormente distintos de -H y halógeno están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R^{3b} , y en el que Y es un enlace o $-(C(R^{11})(H))_t$, en el que R^{11} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_1-C_6 y t es un número entero de 1 a 6; en el que

45 R^{6a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un resto seleccionado del grupo que consiste en $-(CZ^5Z^6)_u$ -cicloalquilo (C_3-C_6), $-(CZ^5Z^6)_u$ -cicloalqueno (C_5-C_6), $-(CZ^5Z^6)_u$ -arilo, $-(CZ^5Z^6)_u$ -heterociclo, alqueno (C_2-C_6), y alquilo (C_1-C_6), en los que u es 0, 1, 2, o 3, y en los que, cuando u es 2 o 3, las unidades CZ^5Z^6 pueden ser iguales o diferentes;

cada Z^5 y Z^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F y alquilo (C_1-C_6);

55 cada R^{42} y R^{43} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C_1-C_6 , $-Y$ (cicloalquilo de C_3-C_{10}), $-Y$ (arilo de C_6-C_{10}), $-Y$ (heteroarilo de C_6-C_{10}), $-Y$ (heterociclilo de 5-10 miembros), $-Y-O-Y^1$ -

OR^{37} , $-Y^1-CO_2-R^{37}$, y $-Y-OR^{37}$ en los que Y es un enlace o es $-(C(R^{37})(H))_n$, en el que n es un número entero que oscila de 1 a 6 e Y^1 es $-(C(R^{37})(H))_n$;

A^1 es -S-;

A^2 es CR, en el que R se selecciona del grupo que consiste en -H, halógeno, -CN, alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , y alquino de C_2-C_6 ;

A^3 es C-D;

R^2 en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OR^3$, $-NR^3R^4$, $-S(O)_{0-2}R^3$, $-S(O)_2NR^3R^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-N(R^3)SO_2R^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)CO_2R^3$, $-C(O)R^3$, alcoxi de C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 -tio, $-O(CH_2)_n$ arilo, $-O(CH_2)_n$ heteroarilo, $-(CH_2)_{0-5}$ (arilo), $-(CH_2)_{0-5}$ (heteroarilo), alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , $-CH_2(CH_2)_{0-4}-T^2$, en el que T^2 se selecciona del grupo que consiste en -OH, -OMe, -OEt, $-NH_2$, -NHMe, -NMe₂, -NHET y -NEt₂, y en el que el arilo, heteroarilo, alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , y alquino de C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos;

X y X^1 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en -H, halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_6 , o

X y X^1 , tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo de C_3-C_7 ;

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

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H y R^4 ;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en un alquilo (C_1-C_6), un arilo, un arilalquilo inferior, un heterociclilo y un heterociclalquilo inferior, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o

R^3 y R^4 , tomados junto con un nitrógeno común al que están unidos, forman un heterociclilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido, conteniendo opcionalmente el heterociclilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido al menos un heteroátomo anular adicional seleccionado del grupo que consiste en N, O, S y P;

R^{20} se selecciona del grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OR^3$, $-OCF_3$, $-NR^3R^4$, $-S(O)_{0-2}R^3$, $-S(O)_2NR^3R^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-N(R^3)SO_2R^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)SR^3$, alcoxi de C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 -tio, $-O(CH_2)_n$ arilo, $-O(CH_2)_n$ heteroarilo, $-(CH_2)_{0-5}$ (arilo), $-(CH_2)_{0-5}$ (heteroarilo), alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , $-CH_2(CH_2)_{0-4}-T^2$, un alquil C_{1-4} -carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi de C_{1-4} , amino opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo de C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C_{1-4} , y un grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a siete miembros saturado o insaturado, en el que T^2 se selecciona del grupo que consiste en -OH, -OMe, -OEt, $-NH_2$, -NHMe, -NMe₂, -NHET y -NEt₂, y en el que el arilo, heteroarilo, alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , y alquino de C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos;

cada R^{38} se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, azido, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{36}C(O)R^{39}$, $-C(O)NR^{36}R^{39}$, $-NR^{36}R^{39}$, $-OR^{37}$, $-SO_2NR^{36}R^{39}$, alquilo de C_1-C_6 , $-(CH_2)_iO(CH_2)_jNR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, $-(CH_2)_nOR^{37}$, $-S(O)_j$ (alquilo de C_1-C_6), $-(CH_2)_n$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5-10 miembros); $-C(O)(CH_2)_n$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_nO(CH_2)_i$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_nO(CH_2)_i$ (heterociclilo de 5-10 miembros), $-C(O)(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5-10 miembros), $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_jNR^{39}CH_2C(O)NR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iNR^{37}C(O)R^{40}$, $(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j$ (alquilo de C_1-C_6), $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, $-SO_2(CH_2)_n$ (arilo de C_6-C_{10}), $-SO_2(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5-10 miembros), $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$, $-NR^{37}SO_2NR^{36}R^{39}$, SO_2R^{36} , alqueno de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} y alquil C_1-C_6 -amino, en los que j es un número entero que oscila de 0 a 2, n es un número entero que oscila de 0 a 6, i es un número entero que oscila de 2 a 6, los restos $-(CH_2)_i$ - y $-(CH_2)_n$ - de los grupos R^{38} anteriores incluyen opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono, en los que n es un número entero entre 2 y 6, y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R^{38} anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, -OH, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{36}C(O)R^{39}$, $-C(O)NR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_jNR^{36}R^{39}$, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , $-(CH_2)_n$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5-10 miembros), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, y $-(CH_2)_nOR^{37}$, en los que n es un número entero que oscila de 0 a 6 e i es un número entero que oscila de 2 a 6;

cada R^{36} y R^{39} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -OH, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , $-(CH_2)_n$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5-10 miembros), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nOR^{37}$, $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nR^{37}$, y $-(CH_2)_nOR^{37}$, en los que n es un

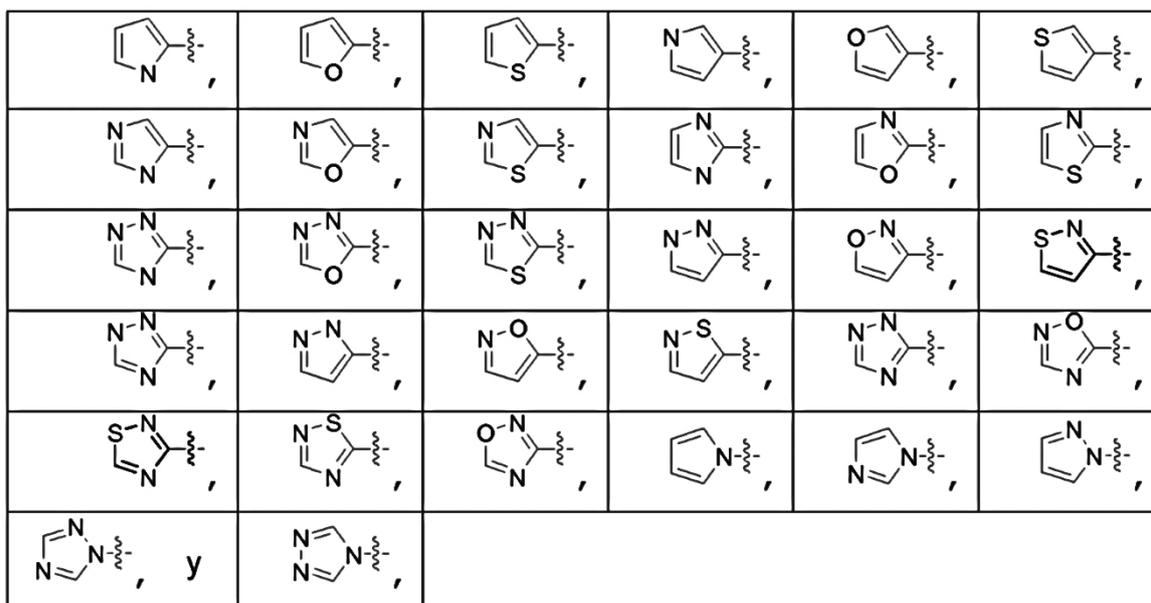
- número entero que oscila de 0 a 6 e i es un número entero que oscila de 2 a 6, y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R^{36} y R^{39} anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-CO(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{37}C(O)R^{41}$, $-C(O)NR^{37}R^{41}$, $-NR^{37}R^{41}$, -alquilo de C_1 - C_6 , $-(CH_2)_n$ (arilo de C_6 - C_{10}), $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, y $-(CH_2)_nOR^{37}$, en los que n es un número entero que oscila de 0 a 6 e i es un número entero que oscila de 2 a 6, con la condición de que cuando R^{36} y R^{39} están ambos unidos al mismo nitrógeno, entonces R^{36} y R^{39} no estén ambos enlazados al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;
- 5
- 10 cada R^{40} se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1 - C_{10} , $-(CH_2)_n$ (arilo de C_6 - C_{10}), cicloalquilo de C_3 - C_{10} , y $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5-10 miembros), en los que n es un número entero que oscila de 0 a 6; y
- cada R^{37} y R^{41} se selecciona independientemente de H, OR^{36} , alquilo de C_1 - C_6 y cicloalquilo de C_3 - C_{10} .
- 15 En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, D se define por el grupo R^7 , en el que R^7 se selecciona del grupo que consiste en -H, $-C(O)NR^{42}R^{43}$, -Y-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -Y-(arilo de C_6 - C_{10}), -Y-(heteroarilo), -Y- $NR^{42}R^{43}$, $SO_2NR^{42}R^{43}$ y $C(O)OR^{42}$ en el que los grupos R^7 mencionados anteriormente distintos de -H están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R^{38} .
- 20 En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, R^7 se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)NR^{42}R^{43}$, $-SO_2NR^{42}R^{43}$ y $-CO_2R^{42}$, en el que dicho grupo R^7 $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros) está no sustituido o sustituido con uno o más grupos R^{38} .
- 25 En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, R^7 se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), y $-C(O)NR^{42}R^{43}$.
- En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, R^7 es $-C(O)NR^{42}R^{43}$, en el que R^{42} y R^{43} se seleccionan independientemente de H, alquilo (C_1 - C_6), cicloalquilo (C_3 - C_{10}), $-(CH_2)_n$ (cicloalquilo de C_3 - C_{10}), $-(CH_2)_n$ (arilo de C_6 - C_{10}), $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, $-(CH_2)_nOR^{37}$, en los que n es un número entero de 0 a 6, i es un número entero de 2 a 6.
- 30
- En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, R^7 es un grupo $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), en el que dicho grupo $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros) está no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos R^{38} .
- 35
- En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, R^7 es un grupo $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5-8 miembros), dicho grupo $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5-8 miembros) está no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos R^{38} .
- 40
- En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, R^7 es un grupo $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 o 6 miembros), dicho grupo $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 o 6 miembros) está no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos R^{38} .
- 45
- En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, R^7 es un grupo $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 miembros), dicho grupo $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 miembros) está no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos R^{38} .
- 50
- En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, R^7 es $-(CH_2)_n$ tiazolilo, en el que n es un número entero de 0 a 6, dicho $-(CH_2)_n$ tiazolilo está no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos R^{38} .
- 55
- En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, R^7 es un tiazolilo, dicho tiazolilo está no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos R^{38} .
- 60
- En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, R^7 se selecciona del grupo que consiste en imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo, en el que cada uno de imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{38} .
- 65
- En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, R^7 se selecciona del grupo que consiste en halo, $-CO_2H$, y $-CONH_2$.
- En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, R^7 es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro,

5 trifluorometoxi, trifluorometilo, azido, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{36}C(O)R^{39}$, $-C(O)NR^{36}R^{39}$, $-NR^{36}R^{37}$, $-OR^{37}$, $-SO_2NR^{36}R^{39}$, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}), $-(CH_2)_iO(CH_2)_jNR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, $-(CH_2)_nOR^{37}$, $-S(O)_j$ (alquilo de C_1-C_6), $-(CH_2)_n$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)(CH_2)_n$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_nO(CH_2)_i$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_nO(CH_2)_i$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_jNR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_iNR^{39}CH_2C(O)NR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_jNR^{37}C(O)R^{40}$, $(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_jS(O)_j$ (alquilo de C_1-C_6), $-(CH_2)_iNR^{39}-(CH_2)_nR^{36}$, $-SO_2(CH_2)_n$ (arilo de C_6-C_{10}), y $-SO_2(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), en los que j es un número entero de 0 a 2, n es un número entero de 0 a 6, i es un número entero de 2 a 6, los restos $-(CH_2)_i-$ y $-(CH_2)_n-$ de los dichos grupos sustituyentes incluyen opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono, en los que n es un número entero entre 2 y 6, y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos sustituyentes están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-OH$, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{36}C(O)R^{39}$, $-C(O)NR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}), $-(CH_2)_n$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ y $-(CH_2)_nOR^{37}$, en los que n es un número entero de 0 a 6 e i es un número entero de 2 a 6, y en los que R^{36} y R^{39} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, $-OH$, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}), $-(CH_2)_n$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ y $-(CH_2)_nOR^{37}$, en los que n es un número entero de 0 a 6 e i es un número entero de 2 a 6, y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R^{36} y R^{39} están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-CO(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{37}C(O)R^{41}$, $-C(O)NR^{37}R^{41}$, $-NR^{37}R^{41}$, alquilo (C_1-C_6), $-(CH_2)_n$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ y $-(CH_2)_nOR^{37}$, en los que n es un número entero de 0 a 6 e i es un número entero de 2 a 6, en los que, cuando R^{36} y R^{39} están ambos unidos al mismo nitrógeno, entonces R^{36} y R^{39} no están ambos enlazados el nitrógeno directamente a través de un oxígeno.

25 En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_6), $-C(O)NR^{36}R^{37}$, $-C(O)$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ (arilo de C_6-C_{10}) y $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), en los que los grupos R^7 distintos de H están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos R^{38} . Preferentemente, R^7 es $-(CH_2)_n$ (arilo de C_6-C_{10}) o $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{38} , más preferentemente fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{38} .

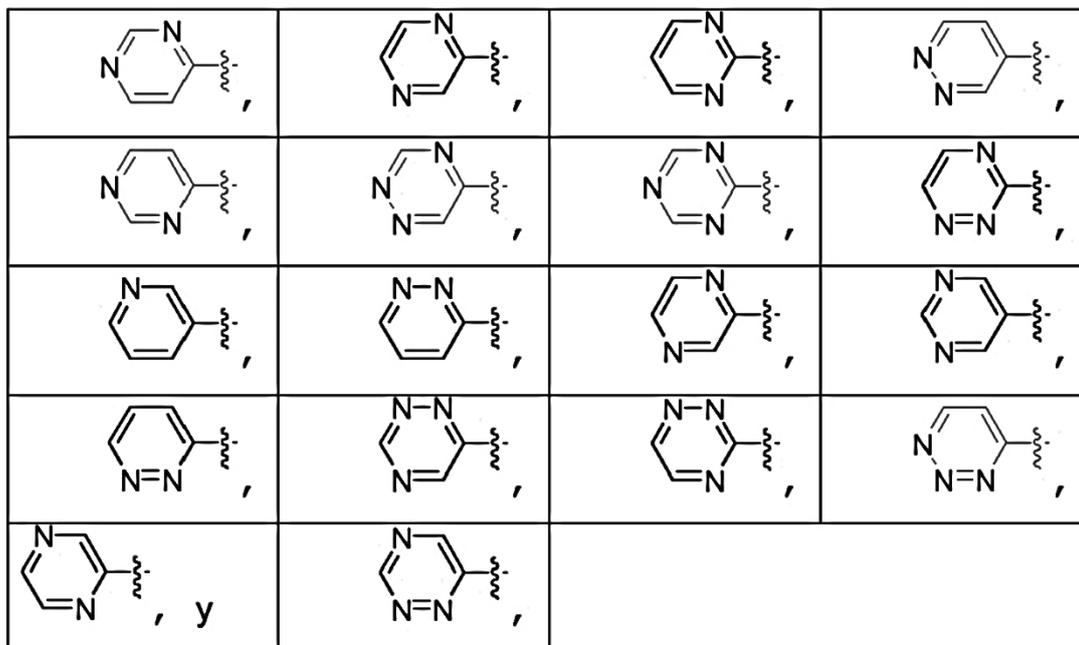
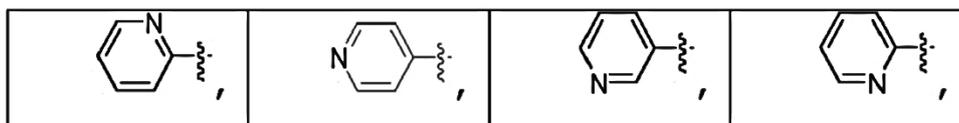
35 En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, R^7 es $-C(O)NR^{42}R^{43}$, en el que cada R^{42} y R^{43} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_6), y $-(CH_2)_nOR^{37}$, en el que n es un número entero de 0 a 6.

En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, R^7 se selecciona del grupo que consiste en



40 en el que los miembros de dicho grupo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^{38} .

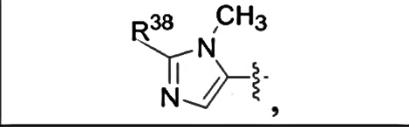
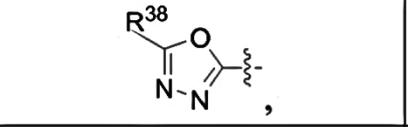
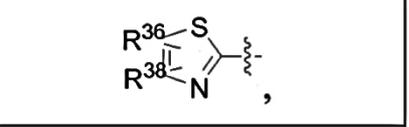
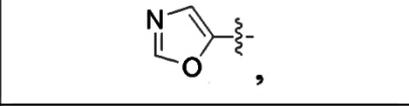
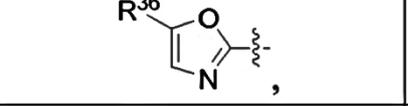
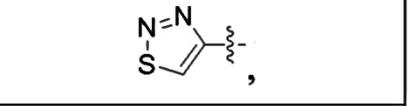
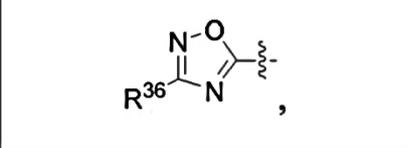
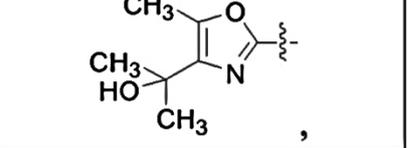
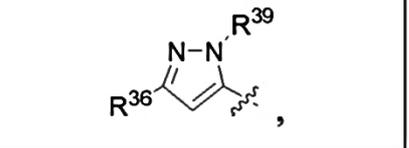
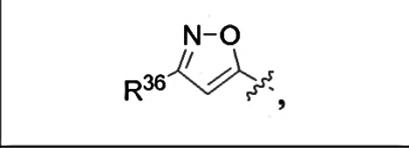
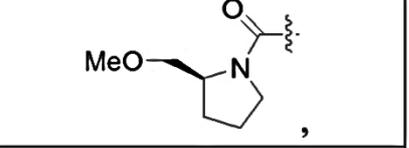
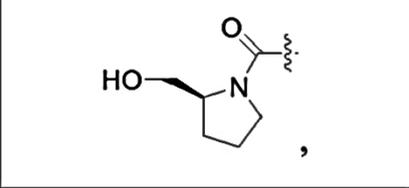
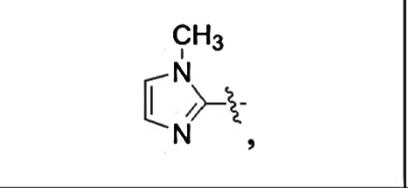
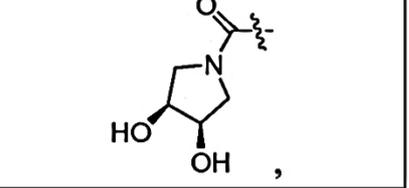
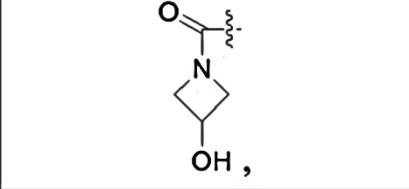
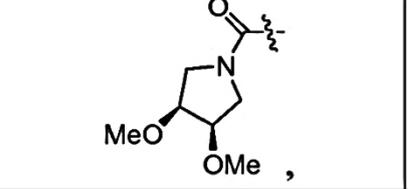
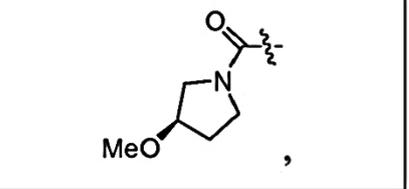
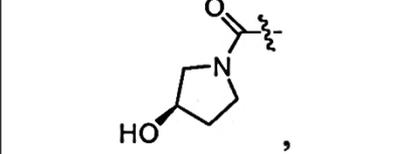
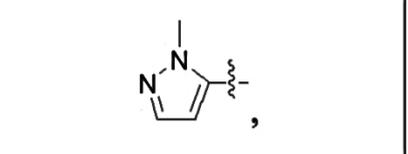
45 En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, R^7 se selecciona del grupo que consiste en

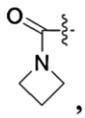
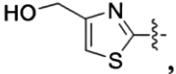
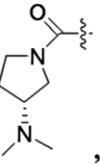
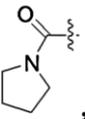
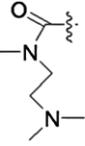
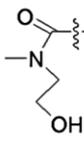
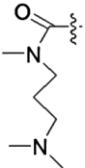
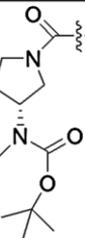
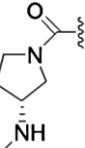
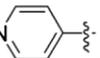
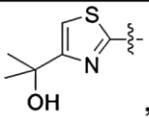
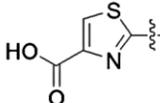
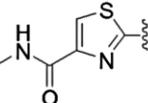
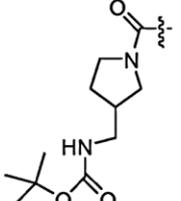
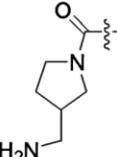
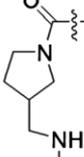
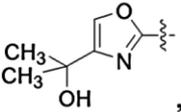
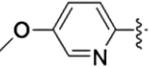
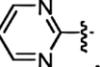
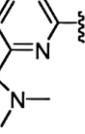
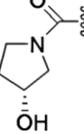
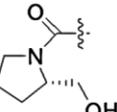
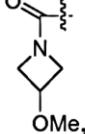
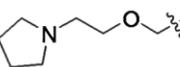


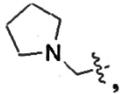
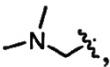
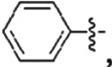
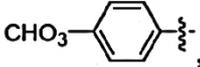
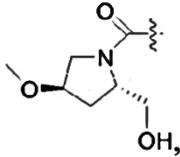
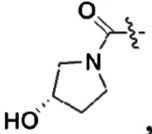
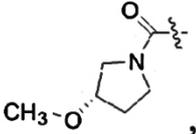
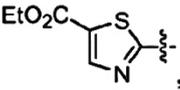
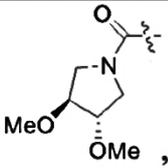
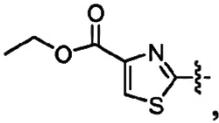
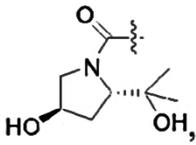
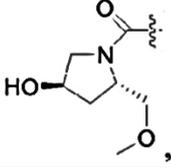
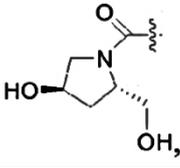
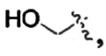
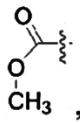
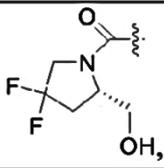
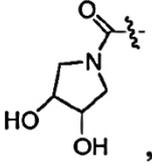
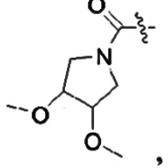
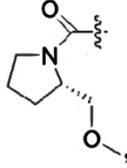
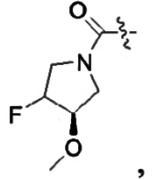
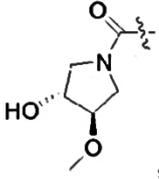
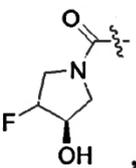
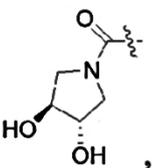
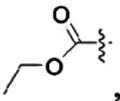
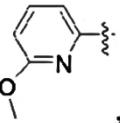
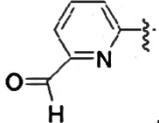
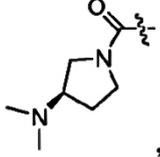
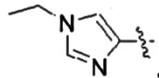
5 en el que los miembros de dicho grupo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R³⁸.

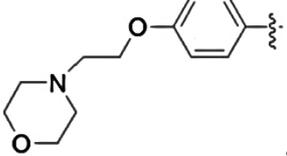
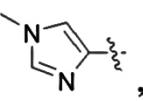
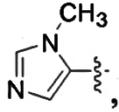
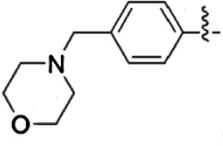
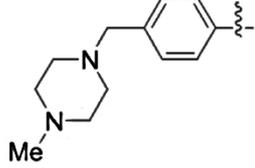
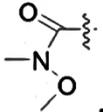
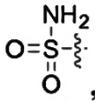
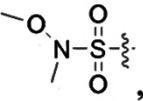
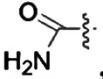
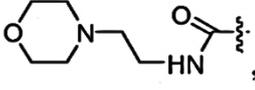
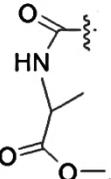
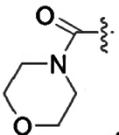
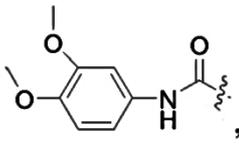
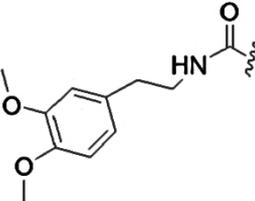
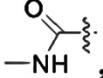
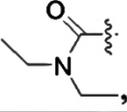
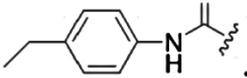
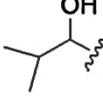
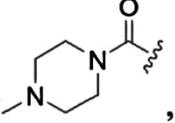
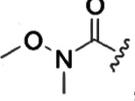
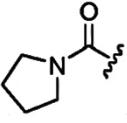
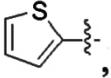
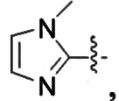
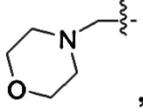
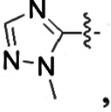
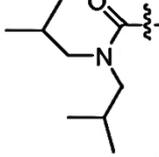
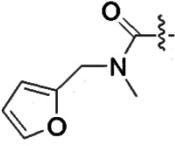
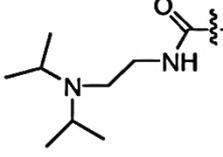
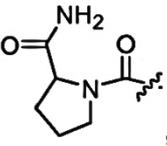
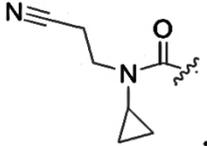
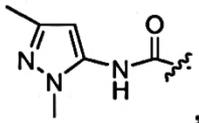
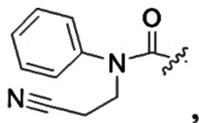
En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en

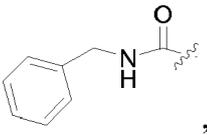
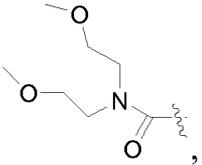
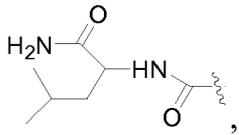
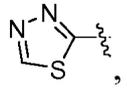
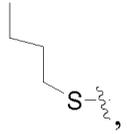
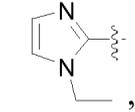
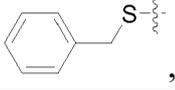
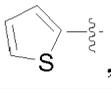
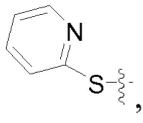
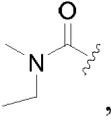
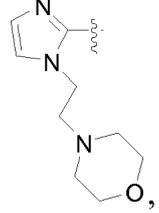
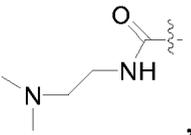
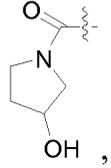
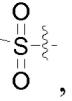
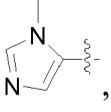
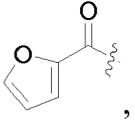
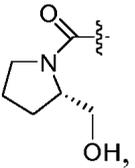
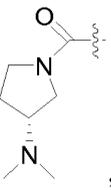
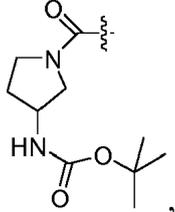
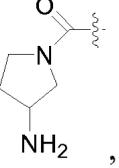
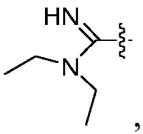
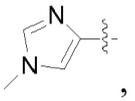
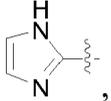
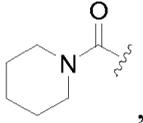
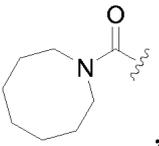
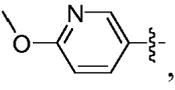
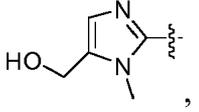
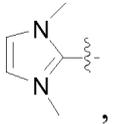
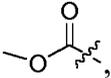
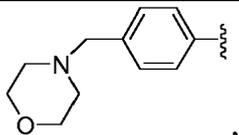
10

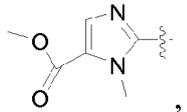
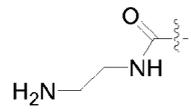
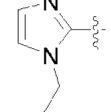
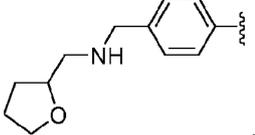
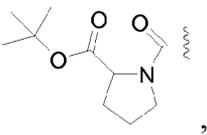
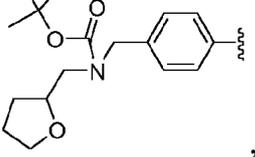
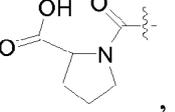
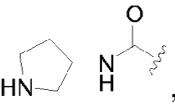
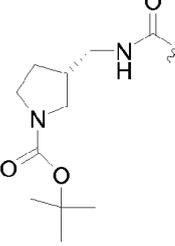
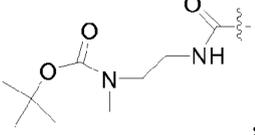
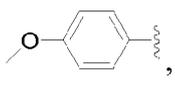
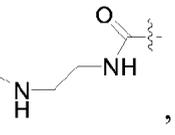
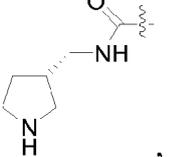
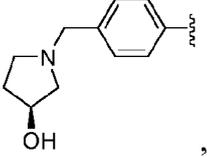
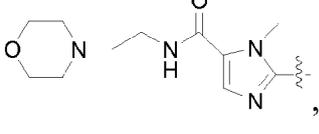
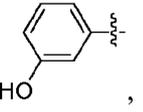
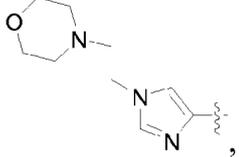
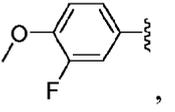
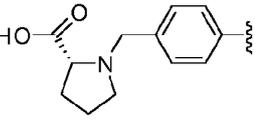
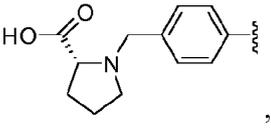
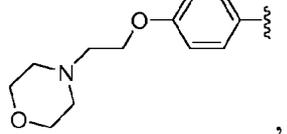
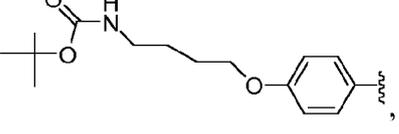
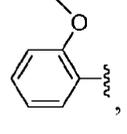
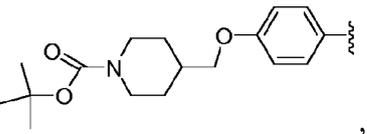
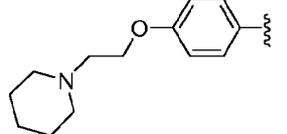
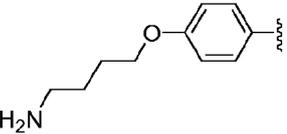
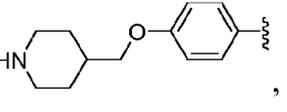
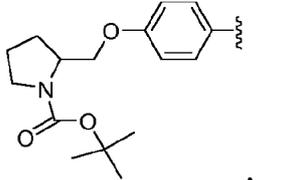
		
		
		
		
		
		
		

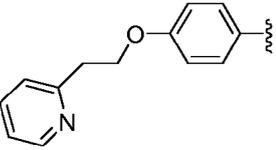
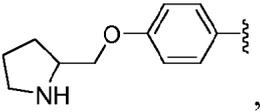
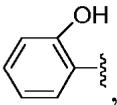
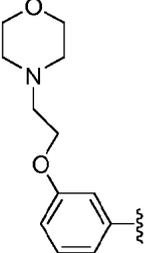
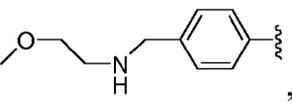
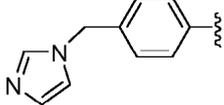
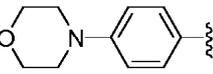
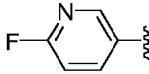
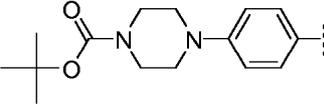
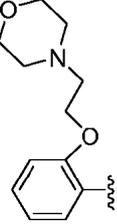
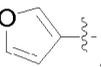
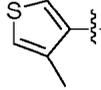
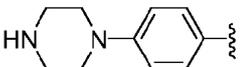
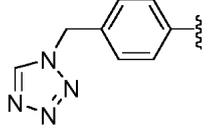
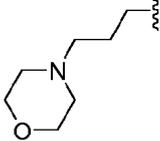
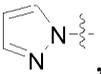
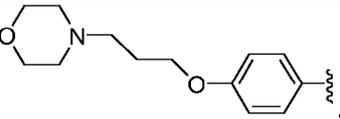
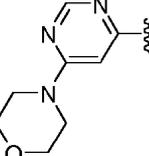
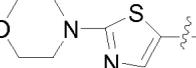
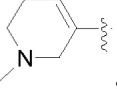
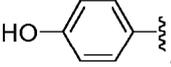
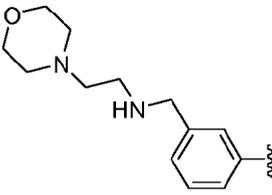
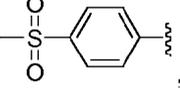
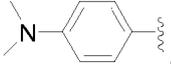
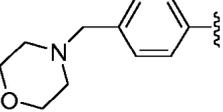
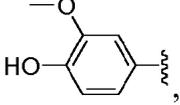
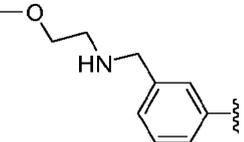
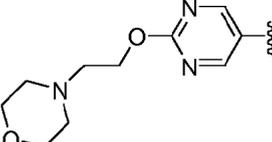
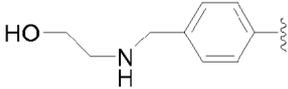
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

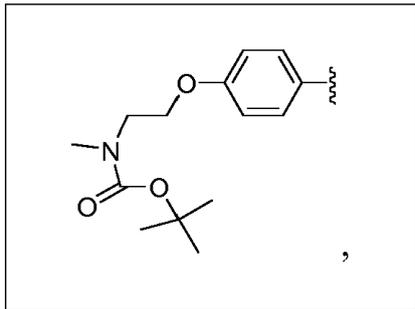
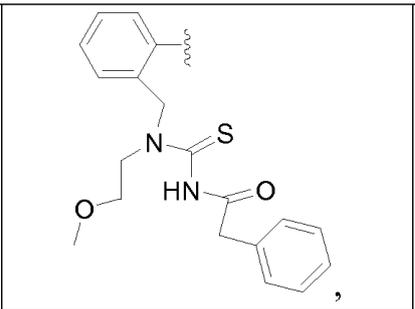
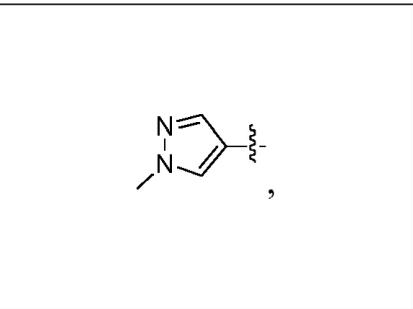
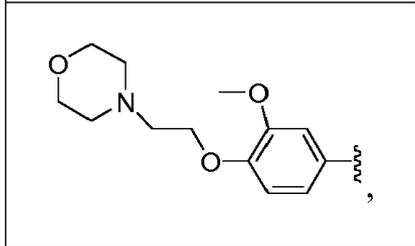
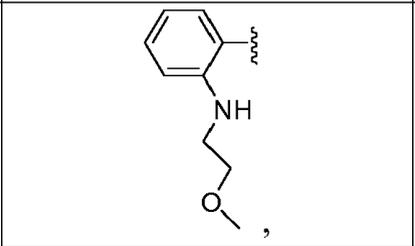
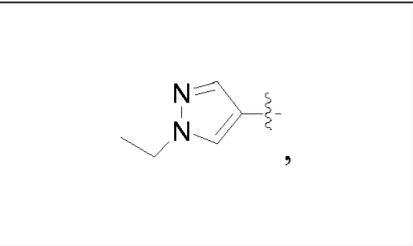
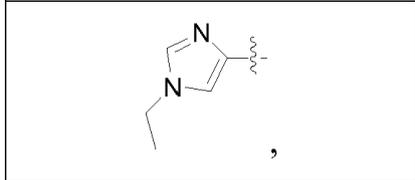
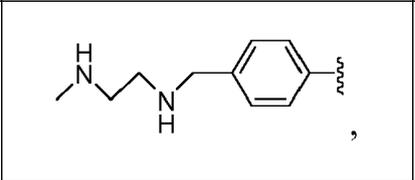
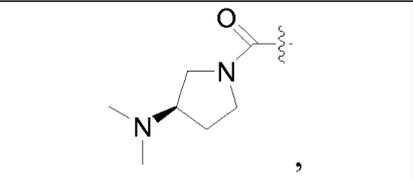
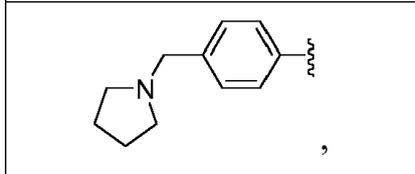
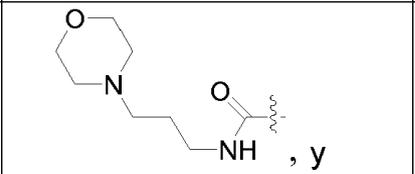
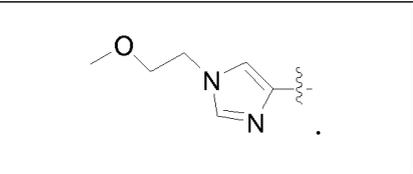
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

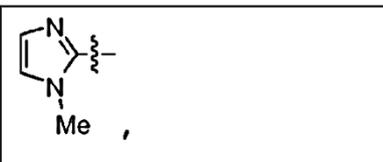
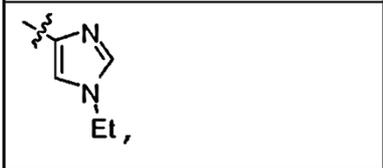
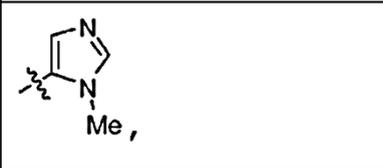
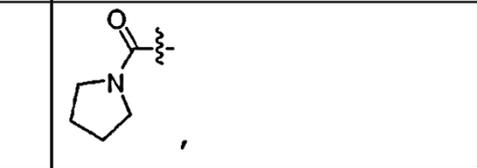
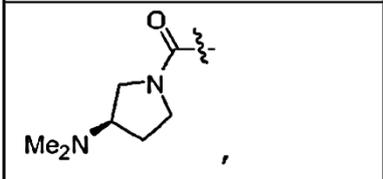
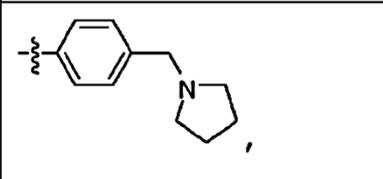
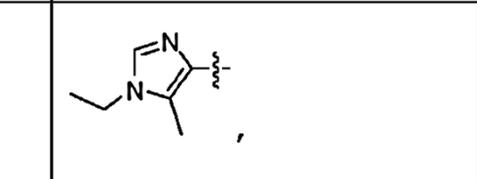
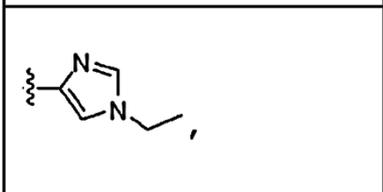
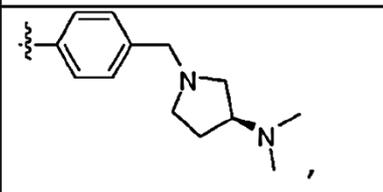
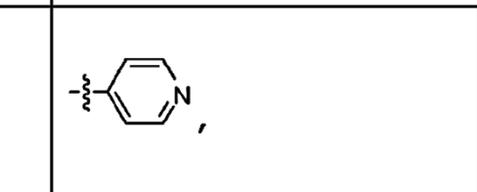
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

En una forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, que están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R³⁸.

En una forma de realización preferida de la presente invención, D se selecciona del grupo que consiste en

H,		
		
		
		

En otra forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, D se define mediante el grupo R⁷, en el que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en -H, -C(O)NR⁴²R⁴³, -Y-(arilo de C₆-C₁₀), -Y- (heteroarilo), -C(O)(heterocicilo) e -Y-NR⁴²R⁴³, en el que los grupos R⁷ mencionados anteriormente distintos de -H están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R³⁸.

En otra forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención, D se define mediante el grupo R⁷, en el que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en -H, -Y-(arilo de C₆-C₁₀), -Y-(heteroarilo) y -C(O)(heterociclilo), en el que los grupos R⁷ mencionados anteriormente distintos de -H están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R³⁸.

5 Los compuestos preferidos según la fórmula A-1 tienen grupos como se definen en las formas de realización preferidas de la presente invención.

10 En el segundo aspecto, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto según la presente invención, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización preferida de este aspecto, la composición comprende además un agente terapéutico adicional.

15 El tercer aspecto de la invención proporciona un compuesto según la presente invención para uso en un procedimiento para inhibir la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF, comprendiendo el procedimiento preferentemente poner en contacto el receptor con el compuesto, o con una composición según la presente invención. La inhibición de la actividad de VEGF y de HGF puede ser en una célula o en un organismo multicelular. Si es en un organismo multicelular, el procedimiento según este aspecto de la invención puede comprender administrar al organismo un compuesto según la presente invención, o una composición según la presente invención. Preferentemente, el organismo es un mamífero, más preferentemente un ser humano.

20 Los ejemplos de cinasas que son inhibidas por los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria, y contra las cuales son útiles los procedimientos descritos en la presente memoria, incluyen, pero no se limitan a, c-Met y KDR.

25 Dependiendo de la afección particular, o enfermedad, a tratar, los agentes terapéuticos adicionales, que se podrían administrar normalmente para tratar esa afección, también pueden estar presentes en las composiciones de esta invención. En otras palabras, los compuestos de esta invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico, o en combinación con uno o más agentes terapéuticos (farmacéuticos) adicionales, en la que la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. Esto puede ser de particular relevancia para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer. En este caso, el compuesto de esta invención se puede combinar con agentes citotóxicos conocidos, inhibidores de la transducción de señales, o con otros agentes anticancerosos, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Como se usa en la presente memoria, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad particular, o afección, son conocidos como "apropiados para la enfermedad, o afección, que se esté tratando". Como se usa en la presente memoria, "agentes terapéuticos adicionales" pretende incluir agentes quimioterápicos y otros agentes antiproliferativos.

30 Por ejemplo, los agentes quimioterápicos u otros agentes antiproliferativos se pueden combinar con los compuestos de esta invención para tratar enfermedades proliferativas o cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterápicos u otros agentes antiproliferativos incluyen inhibidores de HDAC, incluyendo, pero sin limitarse a, SAHA, MS-275, MG0103, y los descritos en los documentos WO 2006/010264, WO 03/024448, WO 2004/069823, US 2006/0058298, US 2005/0288282, WO 00/71703, WO 01/38322, WO 01/70675, WO 03/006652, WO 2004/035525, WO 2005/030705, WO 2005/092899, y agentes desmetilantes, incluyendo, pero sin limitarse a, 5-aza-dC, Vidaza y Decitabina, y aquellos descritos en las patentes US n° 6.268.137, US n° 5.578.716, US n° 5.919.772, US n° 6.054.439, US n° 6.184.211, US n° 6.020.318, US n° 6.066.625, US n° 6.506.735, US n° 6.221.849, US n° 6.953.783, los documentos US 11/393,380 y PCT/US2006/001791.

35 En otra forma de realización de la presente invención, los agentes quimioterápicos u otros agentes antiproliferativos se pueden combinar, por ejemplo, con los compuestos de esta invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterápicos conocidos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, otras terapias o agentes anticancerosos que se pueden usar en combinación con los agentes anticancerosos inventivos de la presente invención, e incluyen cirugía, radioterapia (por ejemplo, radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia con protones, braquiterapia, e isótopos radioactivos sistémicos), terapia endocrina, taxanos (taxol, taxotere, etc.), derivados del platino, modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones, interleucinas, y factor de necrosis tumoral (TNF), agentes dirigidos al receptor de TRAIL, hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualesquiera efectos adversos (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterápicos aprobados, incluyendo, pero sin limitarse a, fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalano, ifosfamida), antimetabolitos (metotrexato, pemetrexed, etc.), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina), venenos del husillo (vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (etopósido, irinotecán, topotecán), antibióticos (doxorubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (carmustina, lomustina), iones inorgánicos (cisplatino, carboplatino), inhibidores del ciclo celular (inhibidores de la quinesina mitótica KSP, inhibidores de CENP-E y de CDK), enzimas (asparaginasa), y hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida, y megestrol), Gleevec(TM), adriamicina, dexametasona, y ciclofosfamida, agentes antiangiogénicos (avastina y otros), inhibidores de cinasas (imatinib (Gleevec), Sutent, Nexavar, Erbitux, Herceptin, Tarceva, Iressa y otros), agentes que

inhiben o que activan las rutas del cáncer, tales como mTOR, rutas del HIF (factor inducido por hipoxia), y otros. Para una discusión más completa de las terapias actualizadas contra el cáncer, véase <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, y The Merck Manual, Decimotava Edición, 2006.

5 En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con agentes anticancerosos citotóxicos. Los ejemplos de tales agentes se pueden encontrar en la 13ª Edición del Merck Index (2001). Estos agentes incluyen, pero sin limitación alguna, asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiaurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina, y vindesina.

15 Otros fármacos citotóxicos adecuados para uso con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos aceptados para ser usados en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, tales como aquellos por ejemplo en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Novena Edición, 1996, McGraw-Hill). Estos agentes incluyen, pero sin limitación alguna, aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfano, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinil estradiol, 20 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalano, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, y vinorelbina.

25 Otros agentes anticancerosos citotóxicos adecuados para uso en combinación con los compuestos de la invención también incluyen principios citotóxicos recientemente descubiertos tales como oxaliplatino, gemcitabina, capecitabina, epotilona y sus derivados naturales y sintéticos, temozolomida (Quinn et al., J. Clin. Oncology 2003, 21(4), 646-651), tositumomab (Bexxar), trabectedina (Vidal et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, abstract 3181), y los inhibidores de la proteína del husillo quinesina Eg5 (Wood et al., Curr. Opin. 30 Pharmacol. 2001, 1, 370-377).

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros inhibidores de la transducción de señales. Son de particular interés los inhibidores de la transducción de señales que se dirigen 35 contra la familia de EGFR, tales como EGFR, HER-2, y HER-4 (Raymond et al., Drugs 2000, 60 (Supl. 1), 15-23; Harari et al., Oncogene 2000, 19 (53), 6102-6114), y sus ligandos respectivos. Los ejemplos de tales agentes incluyen, pero sin limitación alguna, terapias con anticuerpos tales como Herceptin (trastuzumab), Erbitux (cetuximab), y pertuzumab. Los ejemplos de tales terapias también incluyen, pero sin limitación alguna, inhibidores de cinasas de pequeña molécula, tales como ZD-1839/Iressa (Baselga et al., Drugs 2000, 60 (Supl. 1), 33-40), OSI- 774/Tarceva (Pollack et al. J. Pharm. Exp. Ther. 1999, 291(2), 739-748), CI-1033 (Bridges, Curr. Med. Chem. 1999, 40 6, 825-843), GW-2016 (Lackey et al., 92nd AACR Meeting, New Orleans, Mar. 24-28, 2001, abstract 4582), CP-724,714 (Jani et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, abstract 3122), HKI-272 (Rabindran et al., Cancer Res. 2004, 64, 3958-3965), y EKB-569 (Greenberger et al., 11° NCI-EORTC-AACR Symposium on New Drugs in Cancer Therapy, Amsterdam, 7-10 de noviembre de 2000, abstract 388).

45 En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros inhibidores de la transducción de señales dirigidos contra cinasas receptoras de las familias del dominio de cinasa dividido (VEGFR, FGFR, PDGFR, flt-3, c-kit, c-fms, y similares), y sus ligandos respectivos. Estos agentes incluyen, pero sin limitación alguna, anticuerpos tales como avastina (bevacizumab). Estos agentes también incluyen, pero sin limitación alguna, inhibidores de pequeña molécula tales como STI-571/Gleevec (Zvelebil, Curr. Opin. Oncol., 50 Endocr. Metab. Invest. Drugs 2000, 2(1), 74-82), PTK-787 (Wood et al., Cancer Res. 2000, 60(8), 2178-2189), SU-11248 (Demetri et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, abstract 3001), ZD-6474 (Hennequin et al., 92° AACR Meeting, New Orleans, Mar. 24-28, 2001, abstract 3152), AG-13736 (Herbst et al., Clin. Cancer Res. 2003, 9, 16 (supl. 1), abstract C253), KRN-951 (Taguchi et al., 95° AACR Meeting, Orlando, Fla, 2004, abstract 2575), CP-547,632 (Beebe et al., Cancer Res. 2003, 63, 7301-7309), CP-673,451 (Roberts et al., 55 Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, abstract 3989), CHIR-258 (Lee et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, abstract 2130), MLN-518 (Shen et al., Blood 2003, 102, 11, abstract 476), y AZD-2171 (Hennequin et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, abstract 4539).

60 En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con inhibidores de la ruta de transducción de Raf/MEK/ERK (Avruch et al., Recent Prog. Horm. Res. 2001, 56, 127-155), o de la ruta de PKB (akt) (Lawlor et al., J. Cell Sci. 2001, 114, 2903-2910). Estos incluyen, pero sin limitación alguna, PD-325901 (Sebolt-Leopold et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, abstract 4003), y ARRY-142886 (Wallace et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, abstract 3891).

65 En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con inhibidores de

5 histona desacetilasa. Los ejemplos de tales agentes incluyen, pero sin limitación alguna, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), LAQ-824 (Ottmann et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, abstract 3024), LBH-589 (Beck et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, abstract 3025), MS-275 (Ryan et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, abstract 2452), FR-901228 (Piekarz et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, abstract 3028) y MGCD0103 (documento US 6.897.220).

10 En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros agentes anticancerosos tales como inhibidores de proteosomas, e inhibidores de m-TOR. Estos incluyen, pero sin limitación alguna, bortezomib (Mackay et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, Abstract 3109), y CCI-779 (Wu et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, abstract 3849). Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros agentes anticancerosos tales como inhibidores de topoisomerasas, incluyendo, pero sin limitarse a, camptotecina.

15 Esos agentes adicionales se pueden administrar de forma separada de la composición que contienen el compuesto, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclados junto con el compuesto de esta invención en una única composición. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente, o en un período de tiempo entre sí que diese como resultado la actividad deseada de los agentes.

20 La cantidad de tanto el compuesto como del agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describe anteriormente) que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del hospedante tratado y del modo de administración particular.

25 En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de esta invención pueden actuar sinérgicamente.

30 Los datos presentados en la presente memoria demuestran los efectos inhibidores de los inhibidores de VEGF y de HGF de la invención. Estos datos conducen a uno a esperar de forma razonable que los compuestos de la invención son útiles no solo para la inhibición de la señalización del receptor de VEGF y de la señalización del receptor de HGF, sino también como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer y crecimiento de tumores.

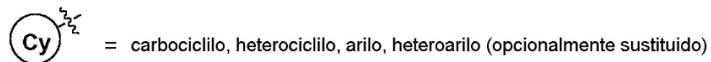
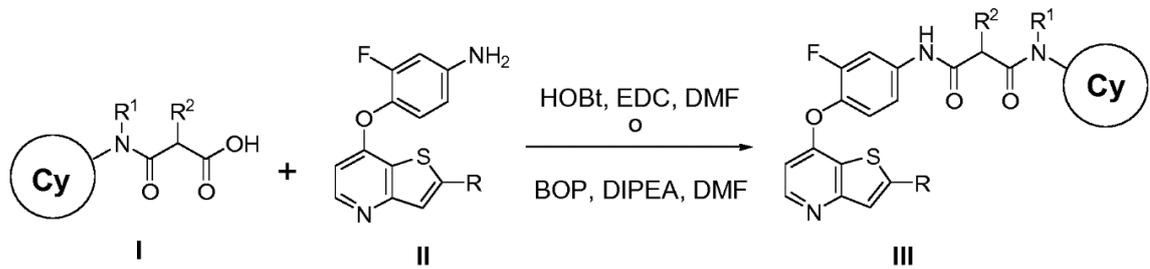
35 Los compuestos preferidos según la invención incluyen aquellos descritos en los ejemplos a continuación. Los compuestos se nombraron usando Chemdraw Ultra versión 6.0.2 o versión 8.0.3, que están disponibles mediante Cambridgesoft.com, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140, Namepro versión 5.09, que está disponible de ACD labs, 90 Adelaide Street West, Toronto, Ontario, M5H, 3V9, Canadá, o se derivaron de ellos.

40 Esquemas sintéticos y procedimientos experimentales

45 Los compuestos de la invención se pueden preparar según los esquemas de reacción y los ejemplos ilustrados a continuación, utilizando procedimientos conocidos por un experto en la materia. Estos esquemas sirven para ejemplificar algunos procedimientos que se pueden usar para obtener los compuestos de la invención. Un experto en la materia reconocerá que se pueden usar otros procedimientos sintéticos generales. Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de componentes de partida que están comercialmente disponibles. Se puede hacer cualquier tipo de sustituciones a los componentes de partida para obtener los compuestos de la invención según procedimientos que son bien conocidos por los expertos en la materia. Esos compuestos representados a continuación, que no están englobados por las reivindicaciones anejas, son ejemplos de referencia dados solamente para fines comparativos.

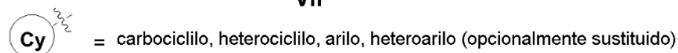
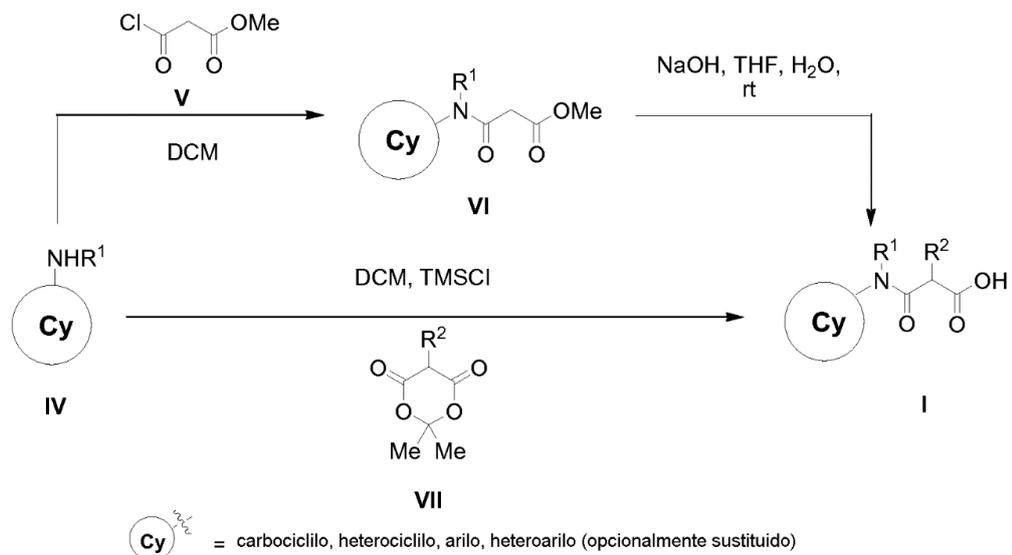
50 Los compuestos a base de tieno[3,2-*b*]piridina de fórmula A-1 se pueden preparar según un procedimiento general mostrado en el Esquema A, vía una reacción de acoplamiento de amida entre ácidos N-aril(heteroaril)-malonámico [ácidos 3-oxo-3-(arilamino)- o 3-oxo-3-(heteroarilamino)-propanoicos] (I) y derivados de tieno[3,2-*b*]piridina que poseen un grupo amino (II).

Esquema A



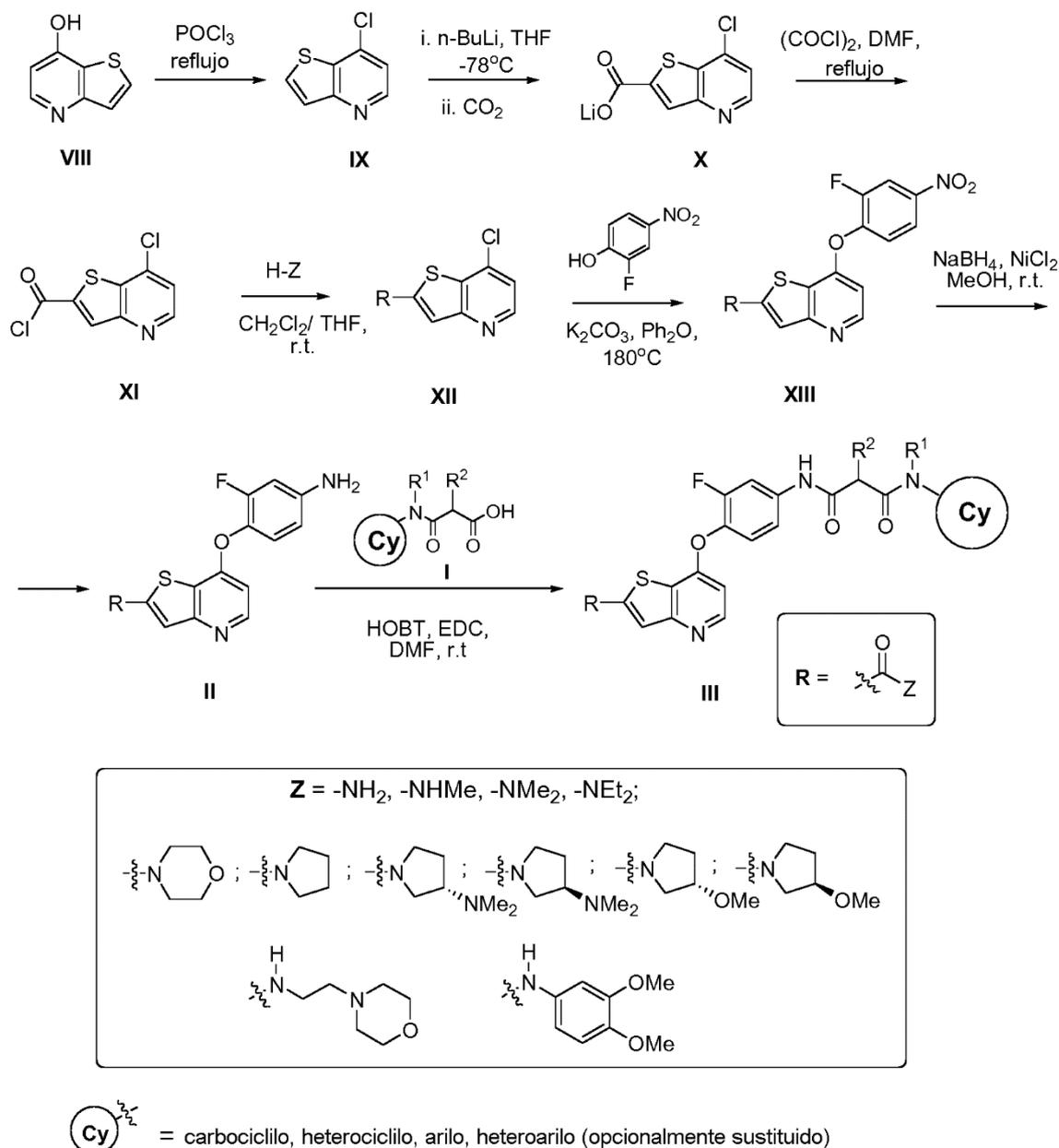
- 5 Los ácidos I se podrían preparar típicamente según el Esquema B haciendo reaccionar las aminas IV con 3-cloro-3-oxopropanoato (V) vía los aminoésteres intermedios VI que se han de hidrolizar (procedimiento en dos etapas), o con 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) (VII) en presencia de TMSCl, para formar el ácido deseado I en una etapa.

Esquema B



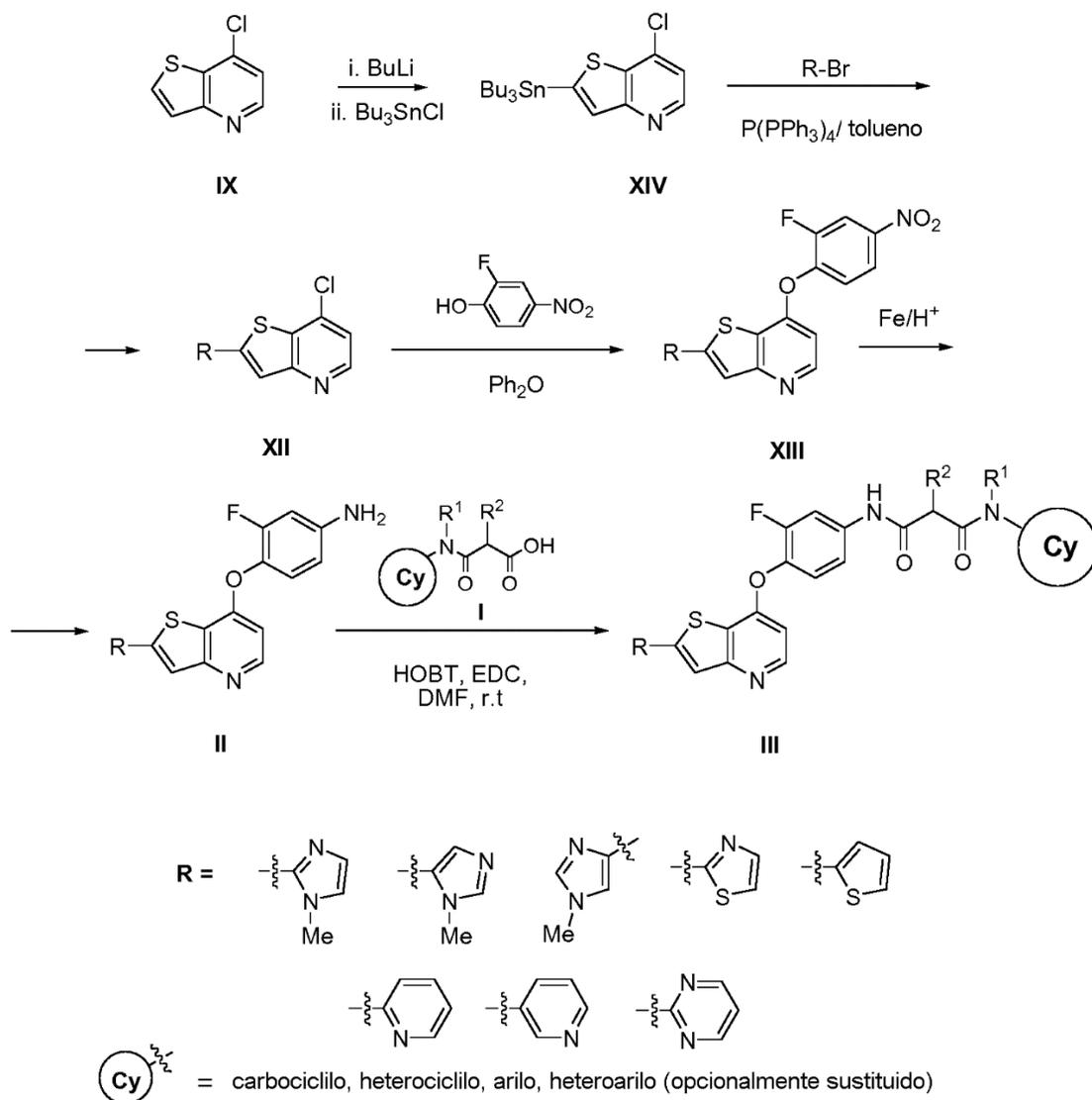
- 10 Los derivados de tieno[3,2-*b*]piridina que poseen un grupo amino (II) se podrían preparar de diferentes maneras dependiendo de la naturaleza del sustituyente R en el anillo tiofénico del sistema anular bicíclico de tienopiridina. Por ejemplo, cuando R es un resto amida, se puede emplear la secuencia sintética mostrada en el Esquema C.

Esquema C



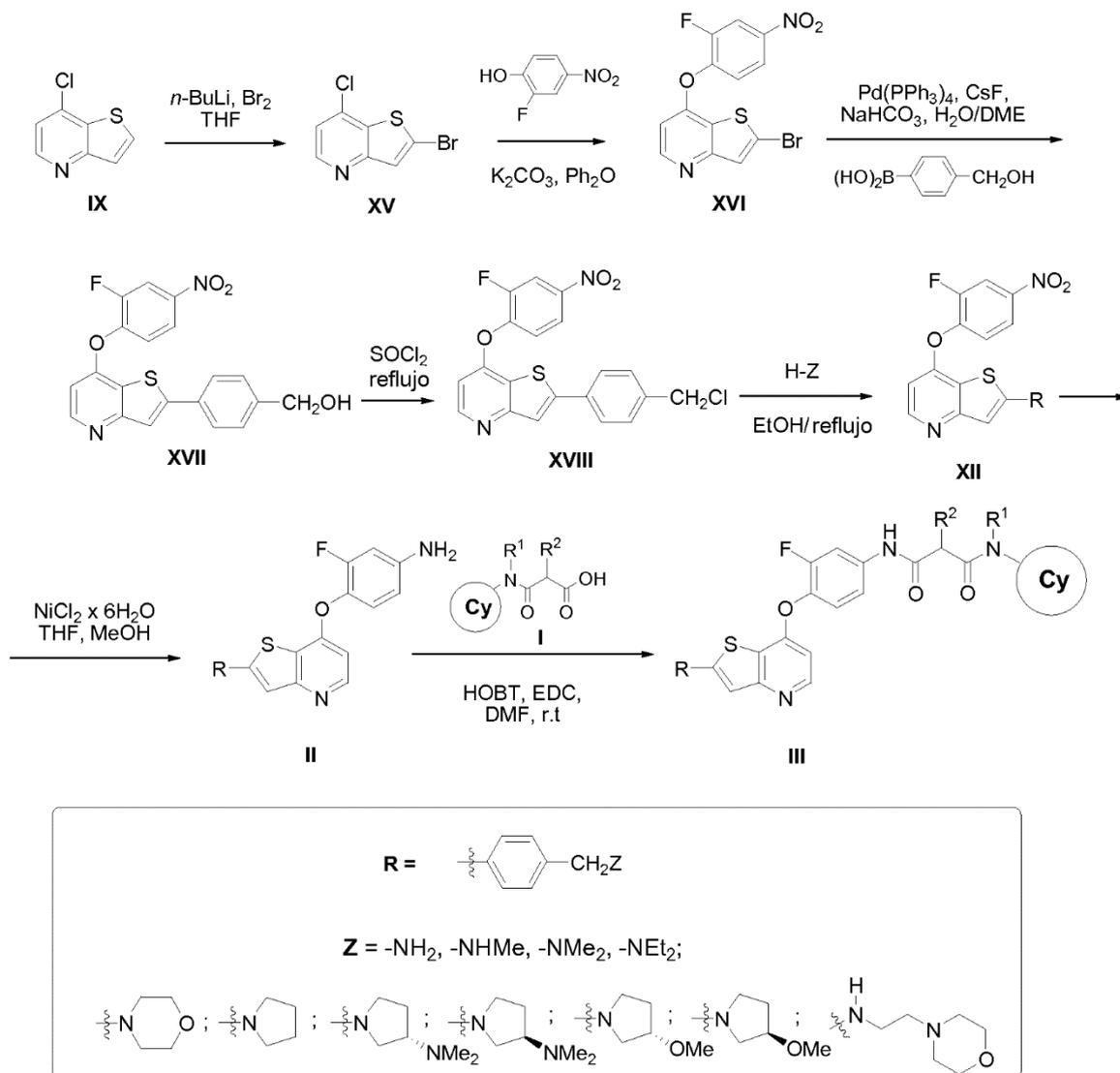
De este modo, tieno[3,2-*b*]piridin-7-ol (VIII), que reacciona con POCl₃, se convierte en el cloruro XI. El tratamiento de este material con una base fuerte tal como *n*-BuLi, seguido de la adición de dióxido de carbono, da el carboxilato X que se usa sin purificación en la siguiente etapa, proporcionando el cloruro de acilo XI con su reacción con cloruro de oxalilo. El cloruro de acilo XI se usa asimismo para la siguiente etapa sin purificación adicional: con su reacción con diferentes aminas primarias o secundarias, el compuesto XI se convierte en una variedad de amidas primarias y secundarias XII, que se pueden derivatizar posteriormente vía una sustitución del átomo de cloro del anillo de piridina. De este modo, XII, que reacciona con 2-fluoro-4-nitrofenol en un disolvente con alto punto de ebullición, tal como éter difenílico, en presencia de una base tal como carbonato potásico, produjo los nitroderivados XIII, que entonces se reducen a las aminas II al tratarlos con una mezcla de NiCl₂/NaBH₄. Las aminas II (se podrían usar para la siguiente etapa sin purificación adicional), con el tratamiento con ácidos N-*aril*(heteroaril)malonámicos (I), dan malonamidas III que poseen los sustituyentes amido en el anillo de tieno, tales como las mostradas en el Esquema C.

Esquema D



5 Las malonamidas a base de tieno[3,2-*b*]piridina de fórmula A-1, que poseen sustituyentes heteroarílicos en lugar de los restos amido, se pueden preparar usando procedimientos ilustrados en el Esquema D. De este modo, el tratamiento del cloruro IX con una base fuerte tal como *n*-BuLi, seguido de una adición de cloruro de tributilestaño, da el derivado tributilestannílico XIV. Este material, que reacciona con diferentes bromuros de heteroarilo en presencia de un catalizador de Pd (reacción de acoplamiento de Stille), produce tienopiridinas sustituidas con heteroarilo XII (R = heteroarilo), que se pueden derivatizar posteriormente vía una sustitución del átomo de cloro del anillo de pirdina del sistema anular de tienopiridina.

Esquema E



 = carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo (opcionalmente sustituido)

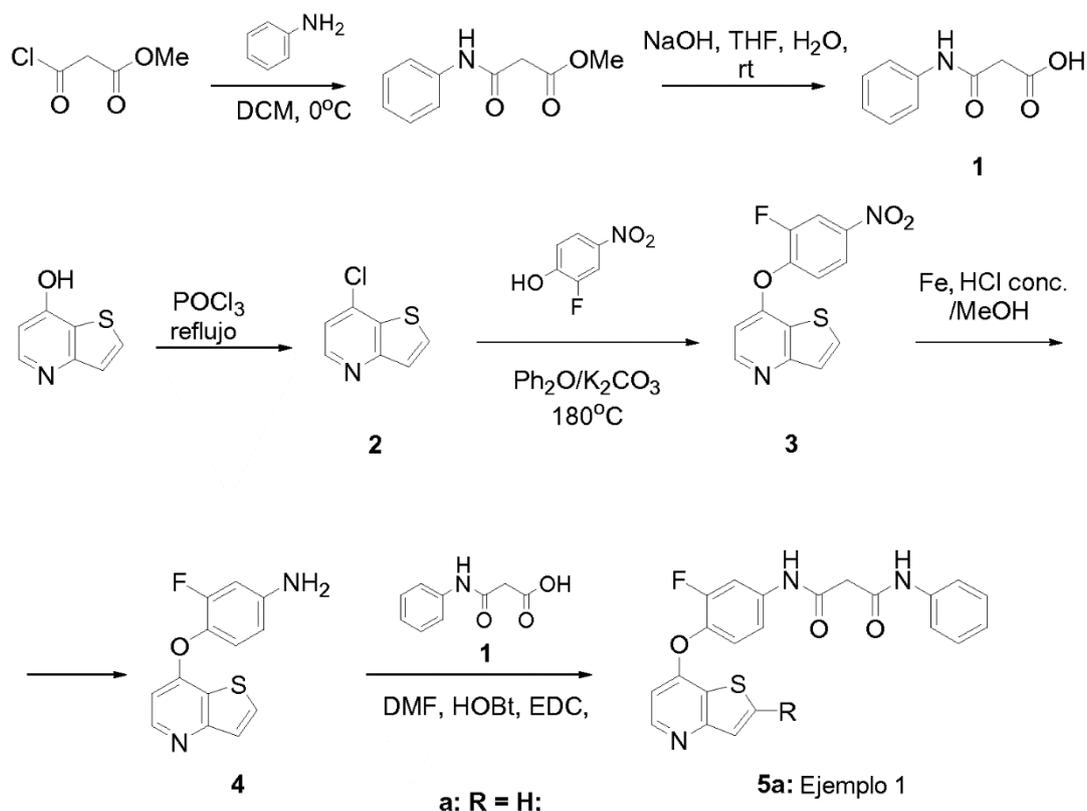
De este modo, XIV, que reacciona con 2-fluoro-4-nitrofenol en un disolvente con un punto de ebullición elevado, tal como éter difenílico, en presencia de una base tal como carbonato potásico, produjo los nitroderivados XIII, que entonces se reducen a las aminas II al tratarlos con hierro en un medio ácido. Las aminas II (se podrían usar para la siguiente etapa sin purificación adicional), al tratarlas con ácidos N-aril(heteroaril)malonámicos (I), dan malonamidas III que poseen sustituyentes heteroarílicos en el anillo de tiofeno, tales como las mostradas en el Esquema D.

Las malonamidas a base de tieno[3,2-*b*]piridina de fórmula A-1, que poseen sustituyentes arílicos en el anillo de tiofeno, particularmente sustituyentes arílicos con restos básicos, se pueden preparar usando procedimientos ilustrados en el Esquema E. De este modo, el tratamiento del cloruro IX con una base fuerte tal como *n*-BuLi, seguido de la bromación (por ejemplo, con bromo elemental), da el bromuro XV. Este material, que reacciona con 2-fluoro-4-nitrofenol en un disolvente con un punto de ebullición elevado, tal como éter difenílico, en presencia de una base tal como carbonato potásico, produjo el nitroderivado XVI, que sufrió una reacción con ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico en presencia de una base y un catalizador de Pd (reacción de acoplamiento de Suzuki) para proporcionar derivado sustituido con arilo XVII con un grupo hidroxilo libre. El grupo hidroxilo se sustituyó por un halógeno (por ejemplo, cloruro, usando el cloruro de tionilo) para formar el compuesto XVIII que, al tratarlo con aminas secundarias y primarias, se convirtió en una variedad de compuestos sustituidos con arilo XII (R = arilo sustituido). El grupo nitro de estas entidades básicas se redujo con $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ para formar las aminas II. Estos intermediarios (se podrían usar para la siguiente etapa sin purificación adicional), al tratarlos con ácidos N-aril(heteroaril)-malonámicos (I), dan malonamidas III que poseen sustituyentes arílicos con restos básicos, unidos al

anillo de tiofeno, tales como las mostradas en el Esquema E.

Ejemplos particulares

Esquema 1



Ejemplo 1

N^1 -(3-Fluoro-4-(tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -fenilmalonamida (5a)

Etapa 1: Ácido 3-oxo-3-(fenilamino)propanoico (1) (procedimiento de dos etapas)

A una disolución de 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (2,0 g, 14,7 mmoles) en DMC seco (100 ml) se le añadió anilina (2,68 g, 3,6 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, se evaporó, después se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl diluido, con NaHCO_3 , y con salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el disolvente se evaporó para producir 3-oxo-3-(fenilamino)propanoato de metilo como un aceite marrón, que se usó sin purificación adicional (2,8 g, 100%, bruto). A una disolución de este material (2,8 g, 14,5 mmoles) en THF (40 ml) y agua (20 ml) se añadió NaOH (1,16 g, 29 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó toda la noche, se evaporó (para eliminar el THF), y después se extrajo con Et_2O . La fase acuosa se acidificó hasta pH 1 y se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para producir el compuesto 1 del título como un sólido marrón, que se usó sin purificación adicional (2,0 g, 77% de rendimiento). MS (m/z): 18,0 (100%) (M+H), 202,0 (44%) (M+Na).

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

Una suspensión agitada de tieno[3,2-*b*]piridin-7-ol (5,0 g, 33,1 mmoles) en POCl_3 (15 ml) se calentó a 105°C en un baño de aceite durante 4 h. La disolución resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el POCl_3 se eliminó a presión reducida. El residuo se enfrió en un baño de hielo/agua, y se añadió agua fría. La mezcla se hizo básica con disolución concentrada de NH_4OH , y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir un aceite, que se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc-hexano, 1:4) para producir el compuesto del título como un sólido marrón (4,5 g, 72% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,60 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H).

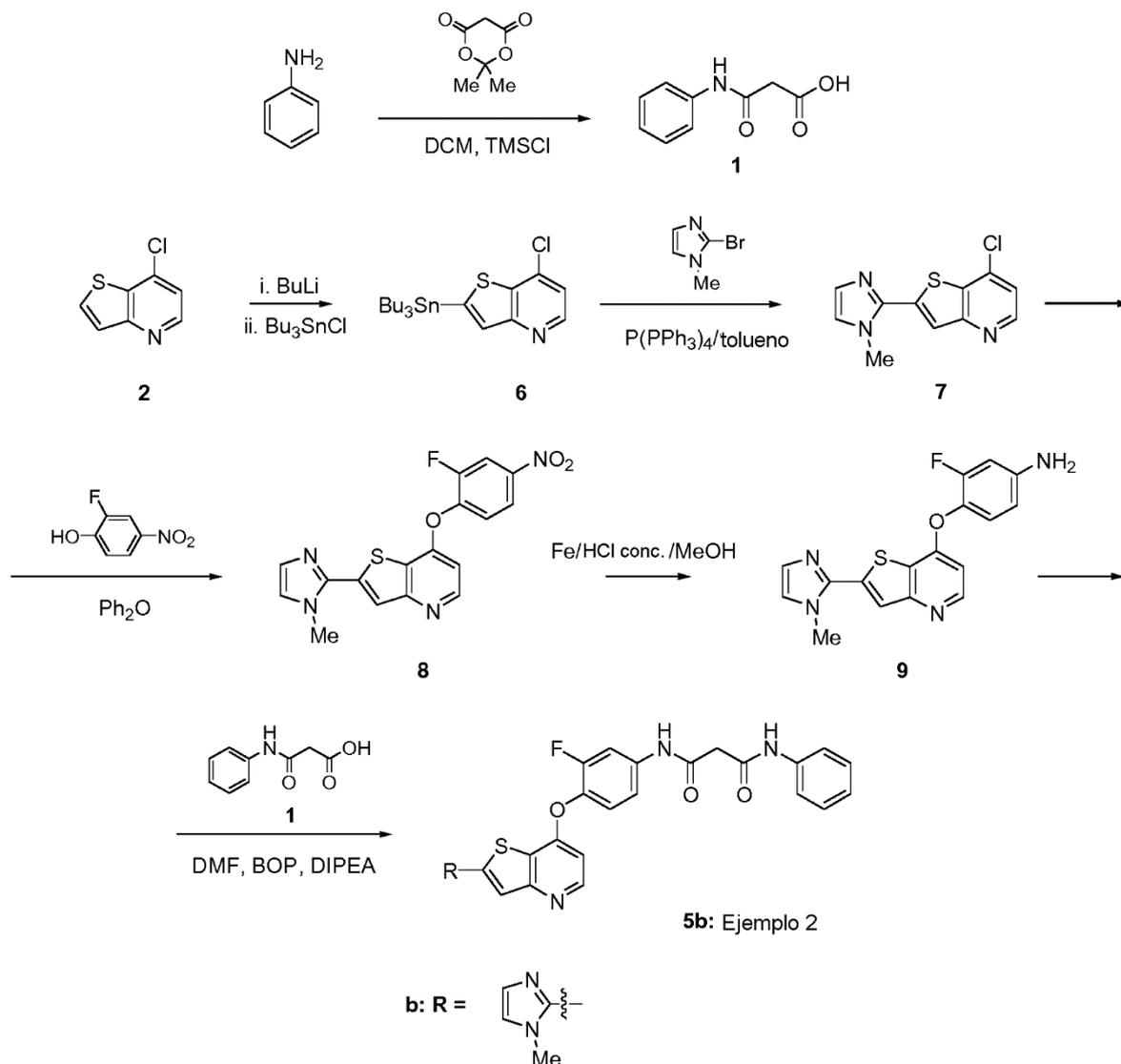
Etapa 3: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridina (3)

Una mezcla de 2 (500 mg, 2,95 mmoles), carbonato de potasio (1,62 g, 11,8 mmoles) y 2-fluoro-4-nitrofenol (603 mg, 3,85 mmoles) se calentó hasta 170°C en éter difenílico (10 ml) durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: gradiente EtOAc-hexano (9:1) hasta EtOAc) para producir el compuesto 3 del título (660 mg, 76% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,60 (d, *J* = 5,54 Hz, 1H), 8,14 (m, 3H), 7,80 (d, *J* = 5,47 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,63 Hz), 6,65 (m, 1H).

Etapa 4: *N*¹-(3-Fluoro-4-(tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida (5a)

A una disolución de 3 (660 mg, 2,27 mmoles) en MeOH (10 ml) se le añadió HCl conc. (1 ml) y Fe (1,91 g, 34,8 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h, se neutralizó con disolución acuosa de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc, produciendo 3-fluoro-4-(tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-fenilamina (4) como un aceite oscuro (500 mg, 83%), que se usó directamente en la etapa siguiente. A una disolución de la amina 4 (200 mg, 0,69 mmoles) en DMF (10 ml) se le añadió ácido 3-oxo-3-(fenilamino)propanoico (1, 155 mg, 0,89 mmoles), HOBT (121 mg, 0,89 mmoles) y EDC (198 mg, 1,035 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se evaporó hasta sequedad, y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc:hexano 3:1) para producir el compuesto 5a del título (30 mg, 10% de rendimiento) como un sólido blanco (tras triturar con Et₂O). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,5 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 2,35 y 13,01 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,30 (dt, *J* = 1,96 y 7,43 Hz, 2H), 7,05 (t, *J* = 7,24 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 5,28 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H).

Esquema 2

**Ejemplo 2**

5 N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -fenilmalonamida (5b)

Etapa 1: Ácido 3-oxo-3-(fenilamino)propanoico (1) (procedimiento de una etapa)

10 A una disolución de anilina (13 ml, 143 mmoles) en DCM (290 ml) se le añadió TMSCl (18,2 ml, 143 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. [Rigo, B.; Fasseur, D.; Cauliez, P. y Couturier, D.; Tetrahedron Lett.; 30; 23; 1989; 3073-3076]. Se añadió 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (20,6 g, 143 mmoles), y la mezcla de reacción combinada se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se vertió en disolución saturada de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se recogió, se acidificó con HCl conc. hasta pH ~3 mediante adición de HCl 2 N, y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida produciendo ácido 3-oxo-3-(fenilamino)propanoico (1, 16,82 g, 65% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (m/z): 180,0 (25%) (M+H), 202,0 (100%) (M+Na).

Etapa 2: 7-Cloro-2-(tributilestannil)tieno[3,2-*b*]piridina (6)

20 A una disolución de 7-clorotieno[3,2-*b*]piridina 2 (9,82 g, 57,89 mmoles) en THF (290 ml) se le añadió BuLi (2,5 N, 25 ml) a -78°C, y la mezcla se agitó durante 20 min. a la misma temperatura. Se añadió gota a gota cloruro de tributilestaño (63,68 mmoles, 17,3 ml), y la mezcla se agitó durante 2 h a -78°C. La mezcla homogénea así obtenida se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc/hex 1:4) para producir 7-cloro-2-(tributilestannil)tieno[3,2-*b*]piridina (6, 24,79 g, 93% de rendimiento) como un

25

jarabe. MS (m/z): agrupamiento de señales centrado alrededor de 460,1 (M+1).

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

5 A una disolución del derivado de estaño 6 (24,79 g, 54,05 mmoles) y 2-bromo-1-metil-1*H*-imidazol (10,4 g, 64,86 mmoles) [McCallum, P. W.; Weavers, R. T.; Grimmet, M. R.; Blackman, A. G.; Aust. J. Chem.; 52; 3; 1999; 159-166] en tolueno (180 ml) se le añadió Pd[PPh₃]₄ (5 g, 4,32 mmoles), y la mezcla se puso a reflujo bajo nitrógeno durante 2 días, y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se formó un precipitado que se recogió mediante filtración, se lavó con Et₂O y se secó, para producir el compuesto 7 del título como un sólido gris (12,72 g, 94% de rendimiento). MS (m/z): 250,0 (M+H).

Etapa 4: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridina (8)

15 Una mezcla de 7-cloro-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridina (7) (1,0 g, 4 mmoles), 2-fluoro-4-nitrofenol (0,942 g, 6 mmoles) y K₂CO₃ (1,1 g, 8 mmoles) en Ph₂O (20 ml) se agitó a 200°C durante 24 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (200 ml) y se extrajo con HCl 1 M (200 ml). La fase acuosa se filtró a través de un filtro de papel, se basificó (pH ~10) con NH₄OH conc. para producir una mezcla turbia que se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión para proporcionar el compuesto 8 del título como un sólido naranja (0,667 g, 45% de rendimiento). MS (m/z): 371,0 (M+H).

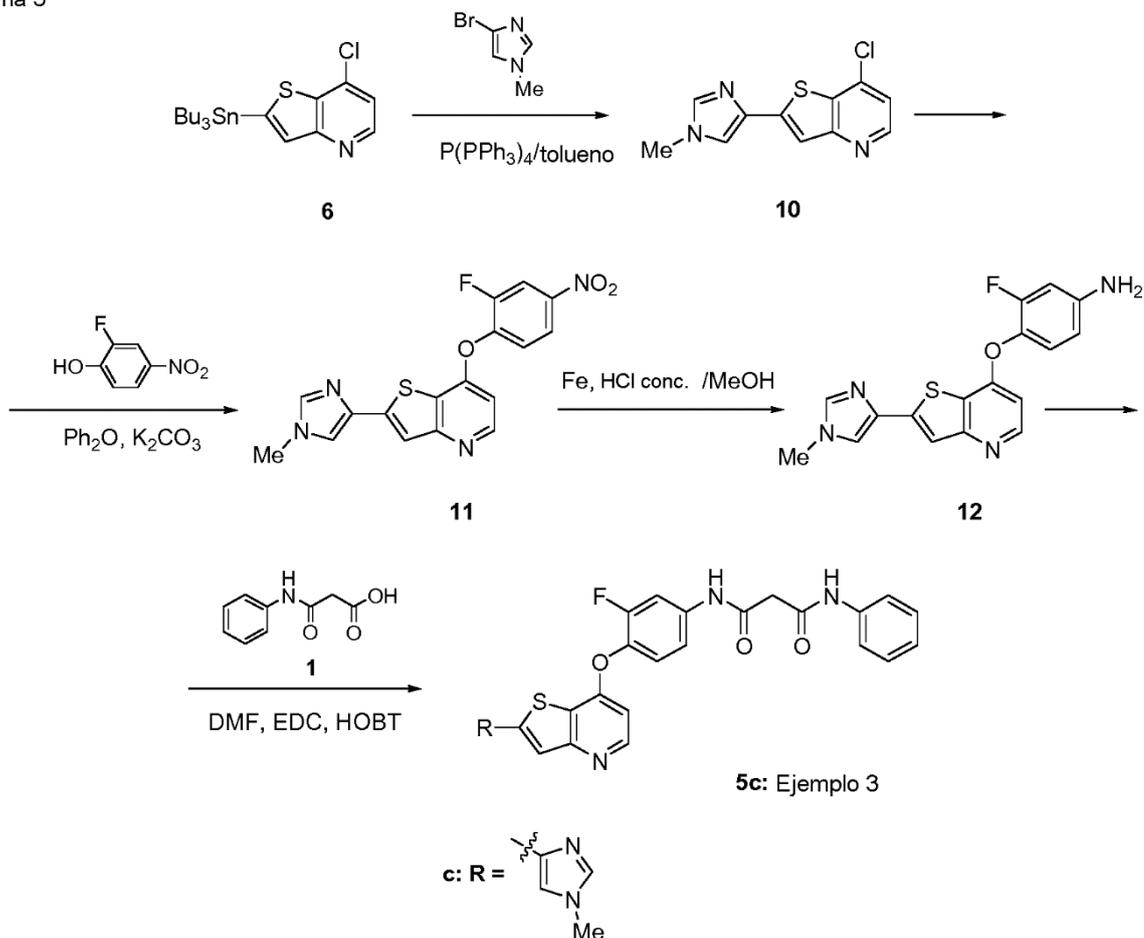
Etapa 5: 3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)bencenamina (9)

25 A una disolución del nitrocompuesto 8 y NiCl₂·6H₂O (2,02 g, 8,52 mmoles) en MeOH/THF (45 ml/68 ml) a 0°C se le añadió NaBH₄ (0,618 g, 16,3 mmoles) en porciones (1,50 g, 4,05 mmoles) con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C, y se concentró a presión reducida. El residuo negro resultante se suspendió en HCl 1 M (10 ml), y la mezcla se basificó (pH ~11) con NH₄OH conc.. La suspensión turbia se filtró, el residuo sólido se separó, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para producir el compuesto 9 del título como un sólido marrón (0,73 g, 52% de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (m/z): 341,1 (M+H).

Etapa 6: *N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida (5b)

35 A una disolución de la amina 9 (80 mg, 0,235 mmoles), ácido 3-oxo-3-(fenilamino)propanoico (1) (42 mg, 0,235 mmoles) y BOP (114,6 mg, 0,259 mmoles) en DMF (2,4 ml), se le añadió DIPEA (0,164 ml, 0,941 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió, se lavó con H₂O y con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/MeOH 95:5) seguido de cristalización (MeOH), para producir el compuesto 5b del título (11 mg, 9% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,55 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,5 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,49 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,69 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,52 (s, 2H). MS (m/z): 502,2 (M+H).

Esquema 3

**Ejemplo 3**

5 N^1 -{3-Fluoro-4-[2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi]-fenil}- N^3 -fenilmalonamida (5c)

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

10 Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 7 (ejemplo 2, etapa 3), pero sustituyendo 2-bromo-1-metil-1*H*-imidazol por 4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol [a] Begtrup, M.; Larsen, P.; Acta Chem. Scand. 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Betrup. M.; Bull. Soc. Chim. Belg.; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; Chem. Pharm. Bull. 42, 9; 1994; 1784-1790.], el compuesto 10 del título se obtuvo como un sólido blancuzco (29% de rendimiento). MS (m/z): 250,1 (M+H).

Etapa 2: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (11)

15 Siguiendo el procedimiento descrito para el nitrocompuesto 8 (ejemplo 2, etapa 4), pero sustituyendo el compuesto 7 por el compuesto 10, el compuesto 11 del título se obtuvo como un sólido rojo (46% de rendimiento). MS (m/z): 371,1 (M+H).

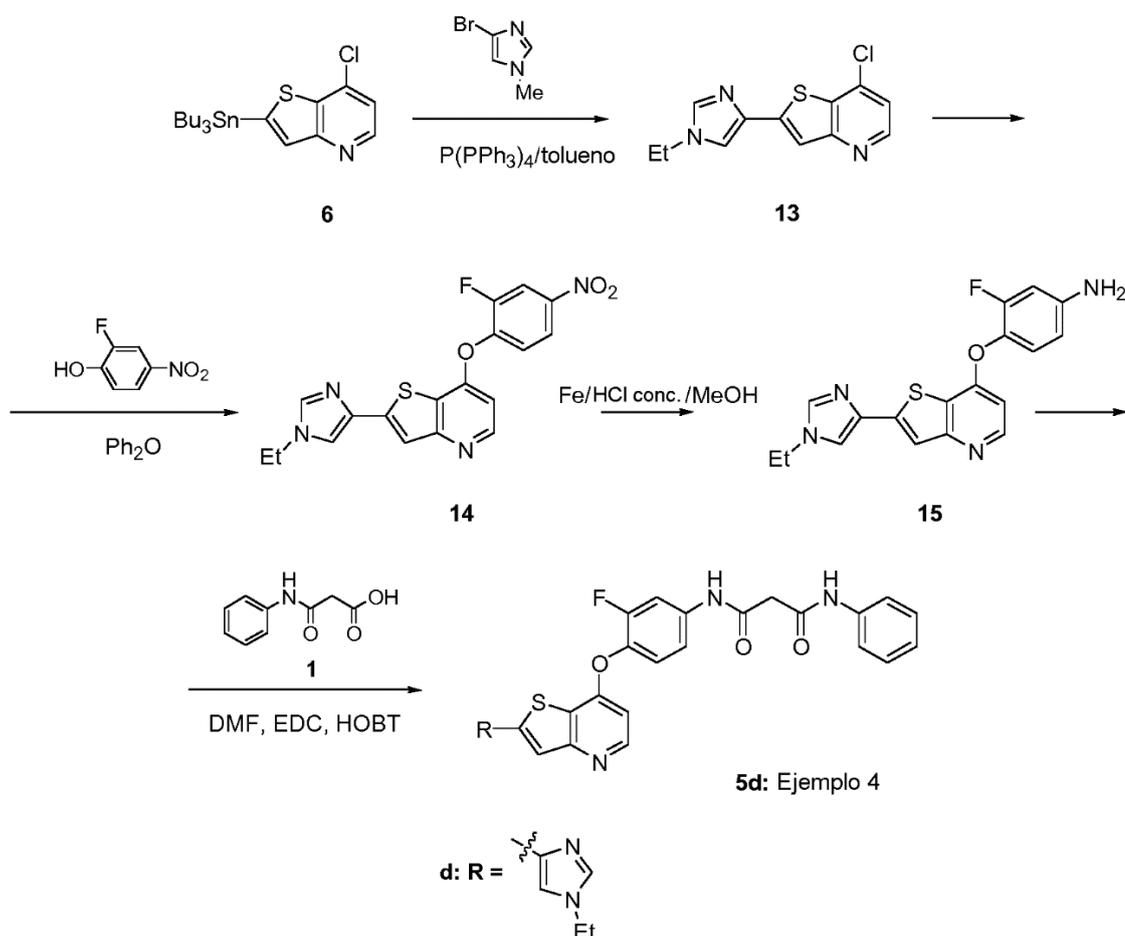
Etapa 3: 3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)bencenamina (12)

20 Siguiendo el procedimiento descrito para la amina 9 (ejemplo 2, etapa 5), pero sustituyendo el nitro-compuesto 8 por el compuesto 11, el compuesto 12 del título se obtuvo como un sólido rojo (82% de rendimiento). MS (m/z): 341,1 (M+H).

Etapa 4: N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -fenilmalonamida (5c)

30 Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 5b (ejemplo 2, etapa 6), pero sustituyendo la amina 9 por el compuesto 12, el compuesto 5c del título se obtuvo como un sólido blanco (78% de rendimiento). MS (m/z): 502,0 (M+H).

Esquema 4

**Ejemplo 4**

5

N^1 -(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -fenilmalonamida (5d)

Etapa 1: 7-Cloro-2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (13)

10 Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 7 (ejemplo 2, etapa 3), pero sustituyendo 2-bromo-1-metil-1*H*-imidazol por 4-bromo-1-etil-1*H*-imidazol [a) Begtrup, M.; Larsen, P.; Acta Chem. Scand. 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; Bull. Soc. Chim. Belg.; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; Chem. Pharm. Bull. 42, 9; 1994; 1784-1790], el compuesto 13 del título se obtuvo como un sólido amarillo (30% de rendimiento). MS (m/z): 263,9 (M+H).

15

Etapa 2: 2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridina (14)

20 Siguiendo el procedimiento descrito para 8 (ejemplo 2, etapa 4), pero sustituyendo el compuesto 7 por el compuesto 13, el compuesto 14 del título se obtuvo como un sólido amarillo (76% de rendimiento). MS (m/z): 384,9 (M+H).

20

Etapa 3: 4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorobencenamina (15)

25 Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 9 (ejemplo 2, etapa 5), pero sustituyendo el nitrocompuesto 8 por el compuesto 14, el compuesto 15 del título se obtuvo como un sólido amarillo (86% de rendimiento). MS (m/z): 402,1 (M+H).

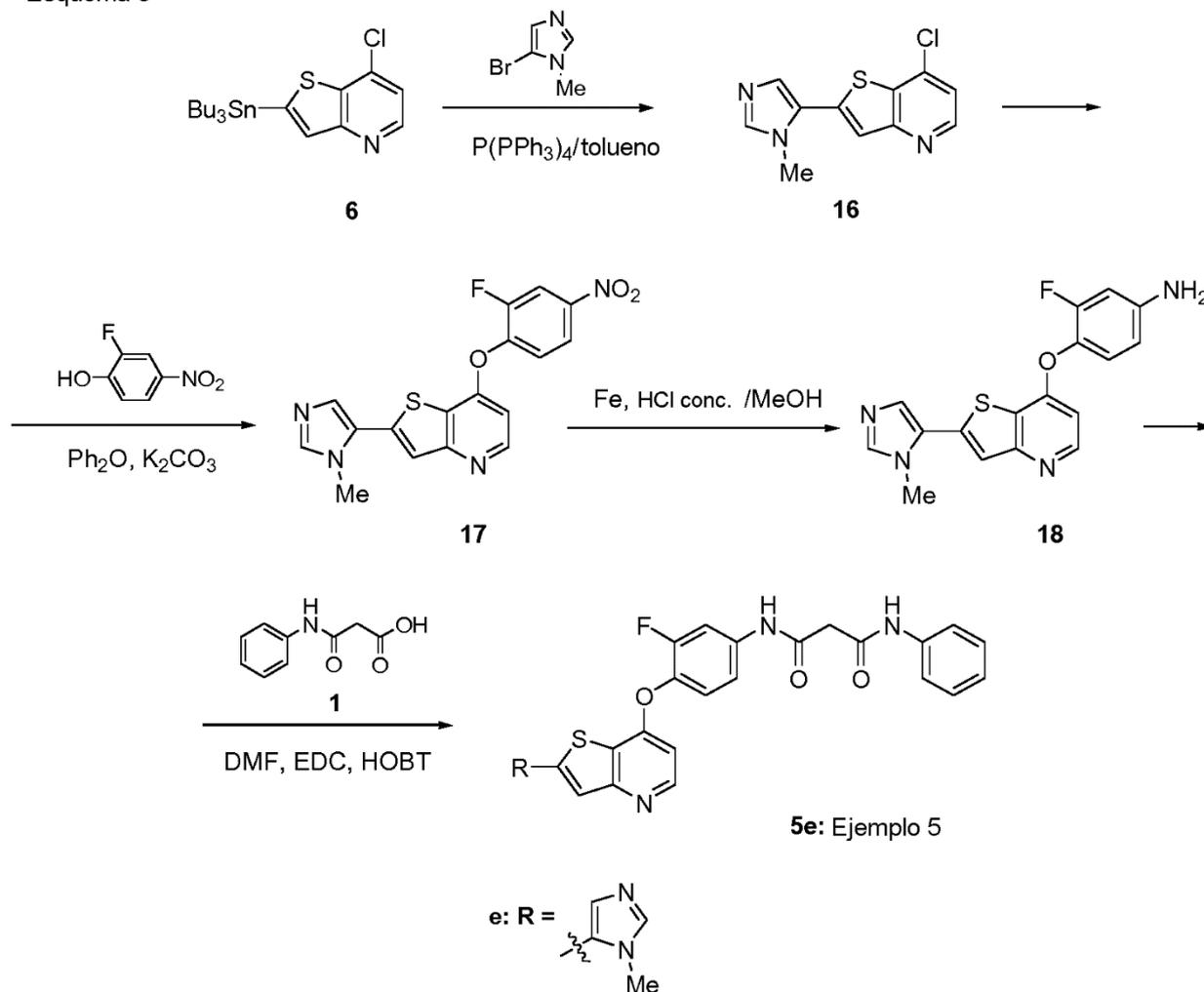
25

Etapa 4. N^1 -(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -fenilmalonamida (5d)

30 Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 5b (ejemplo 2, etapa 6), pero sustituyendo la amina 9 por el compuesto 15, el compuesto 5d del título se obtuvo con 57% de rendimiento. MS (m/z): 516,0 (M+H).

30

Esquema 5



Ejemplo 5

5 N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -fenilmalonamida (5e)

Etapa 1: 7-Cloro-2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridina (16)

10 Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla del derivado de estaño 6 (7,19 g, 15,7 mmoles) y 5-bromo-1-metil-1*H*-imidazol (2,02 g, 12,5 mmoles) [a) Begtrup, M.; Larsen, P.; Acta Chem. Scand. 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; Bull. Soc. Chim. Belg.; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; Chem. Pharm. Bull. 42, 9; 1994; 1784-1790.] en tolueno (20 ml) durante 5 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (1,50 g, 1,30 mmoles), y se burbujeó nitrógeno durante 5 minutos adicionales. Finalmente, la mezcla se puso a reflujo bajo nitrógeno toda la noche, la suspensión amarilla resultante se concentró a presión reducida, y después se purificó con cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc/MeOH 90:10), para producir el compuesto 16 del título como un sólido amarillo (2,48 g, 79% de rendimiento). MS (m/z): 250,0(M+H).

15

Etapa 2: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridina (17)

20 Una mezcla del compuesto 16 (1,52 g, 6,09 mmoles), 2-fluoro-4-nitrofenol (3,87 g, 24,6 mmoles) y K₂CO₃ (4,31 g, 31,2 mmoles) en Ph₂O (20 ml) se calentó a 190°C toda la noche. Se añadió DCM (250 ml) a la mezcla marrón oscura resultante, que se extrajo entonces con HCl 1 M acuoso. La capa acuosa se recogió, se lavó con DCM, y se basificó con NH₄OH. La mezcla turbia resultante se extrajo con DCM. La fase orgánica se combinó y se filtró; el filtrado se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró a presión reducida. El sólido amarillo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc/MeOH, 80:20) para producir el compuesto 17 del título como un sólido amarillo (0,96 g, 43% de rendimiento). MS (m/z): 371,0 (M+H).

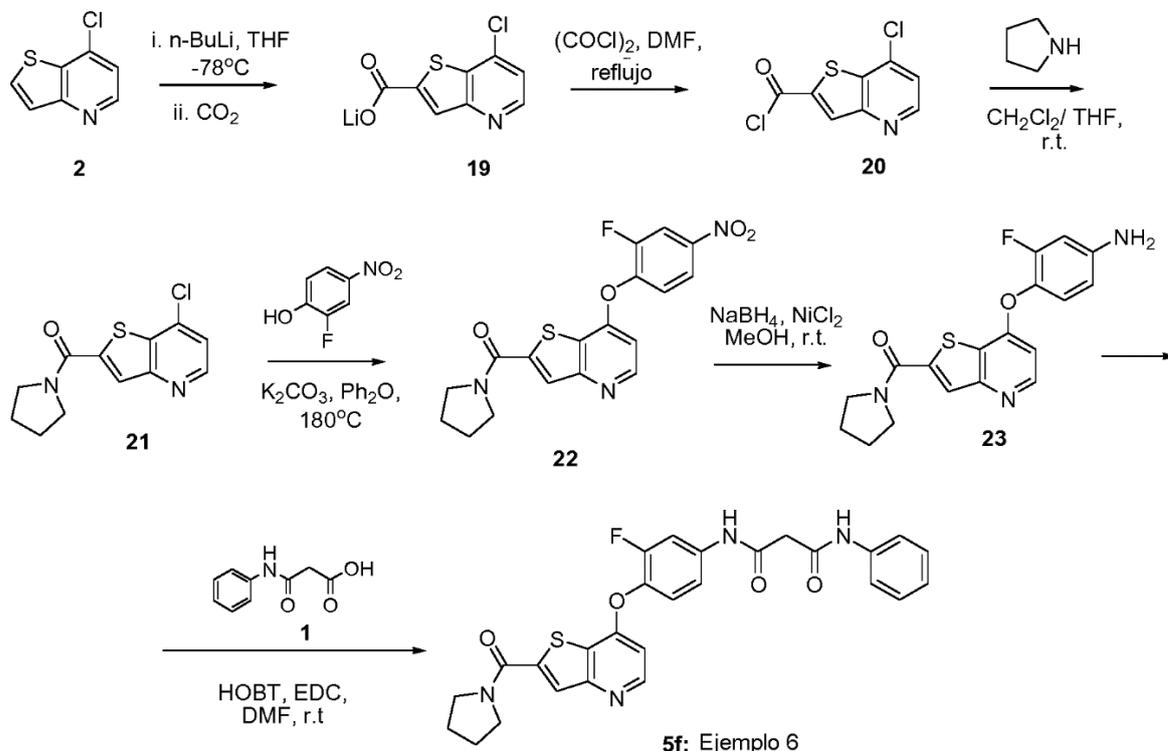
25

Etapa 3: 3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)bencenamina (18)

A una mezcla agitada del nitrocompuesto 17 (0,96 g, 2,59 mmoles) y NiCl₂·6H₂O (1,24 g, 5,22 mmoles) en MeOH/THF (26 ml/39 ml) a 0°C, se le añadió NaBH₄ (0,341 g, 9,01 mmoles) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, se paralizó con HCl 1 M (10 ml), y se concentró a presión reducida para formar un residuo verde, que se disolvió entonces en HCl 1 M (250 ml) y se basificó con NH₄OH. La suspensión turbia se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se recogió, se filtró, se lavó con agua, y después se secó sobre anhídrido Na₂SO₄. La evaporación de esta disolución produjo el compuesto 18 del título como un sólido marrón (0,46 g, 52% de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (m/z): 341,1 (M+H). Etapa 4: N¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-fenilmalonamida (5e)

Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 5b (ejemplo 2, etapa 6), pero sustituyendo la amina 9 por el compuesto 18, el compuesto 5e del título se obtuvo con 5% de rendimiento. MS (m/z): 502,0 (M+H).

Esquema 6

**Ejemplo 6**

N¹-(3-Fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-fenilmalonamida (5f)

Etapas 1-3: (7-Clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (21)

A una disolución agitada de 2 (11,91 g, 70,22 mmoles) en THF seco (200 ml) a -78°C se le añadió n-BuLi (33,70 ml, 84,26 mmoles, disolución 2,5 M en hexanos), y la suspensión resultante se agitó durante 1 h. Se añadió dióxido de carbono sólido (exceso), y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante un período de 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el carboxilato de litio 19 resultante se usó sin purificación adicional (16,43 g, cuantitativo). A una suspensión agitada de 19 (15,41 g, 70,22 mmoles) en DMC seco (150 ml) se le añadió (COCl)₂ (12,25 ml, 140,44 mmoles) y DMF seca (5 gotas). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Los disolventes se evaporaron para producir 20, que se usó directamente en la etapa siguiente. Se suspendió cloruro de acilo 20 (8,14 g, 35,11 mmoles) en DMC seco (300 ml) a 0°C, se añadió pirrolidina (3,22 ml, 38,62 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se filtró y se concentró a presión reducida para producir un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: MeOH-CH₂Cl₂, 2:98, 5:95) para producir el compuesto 21 del título como un sólido marrón (16,07 g, 86% de rendimiento). MS (m/z): 267,1 (M+H).

Etapa 4: (7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (22)

Una mezcla de 21 (2,4 g, 8,89 mmoles), K₂CO₃ (4,97 g, 35,96 mmoles) y 2-fluoro-4-nitrofenol (1,55 g, 9,89 mmoles) se calentaron a 150°C en éter difenílico (40 ml) durante 2 días. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (eluyentes: EtOAc-hexano 5:95, 2:8, después MeOH-EtOAc 2:98, 5:95) para proporcionar el compuesto 22 del título como un sólido amarillo (3,23 g, 93% de rendimiento). MS (m/z): 388,2 (M+H).

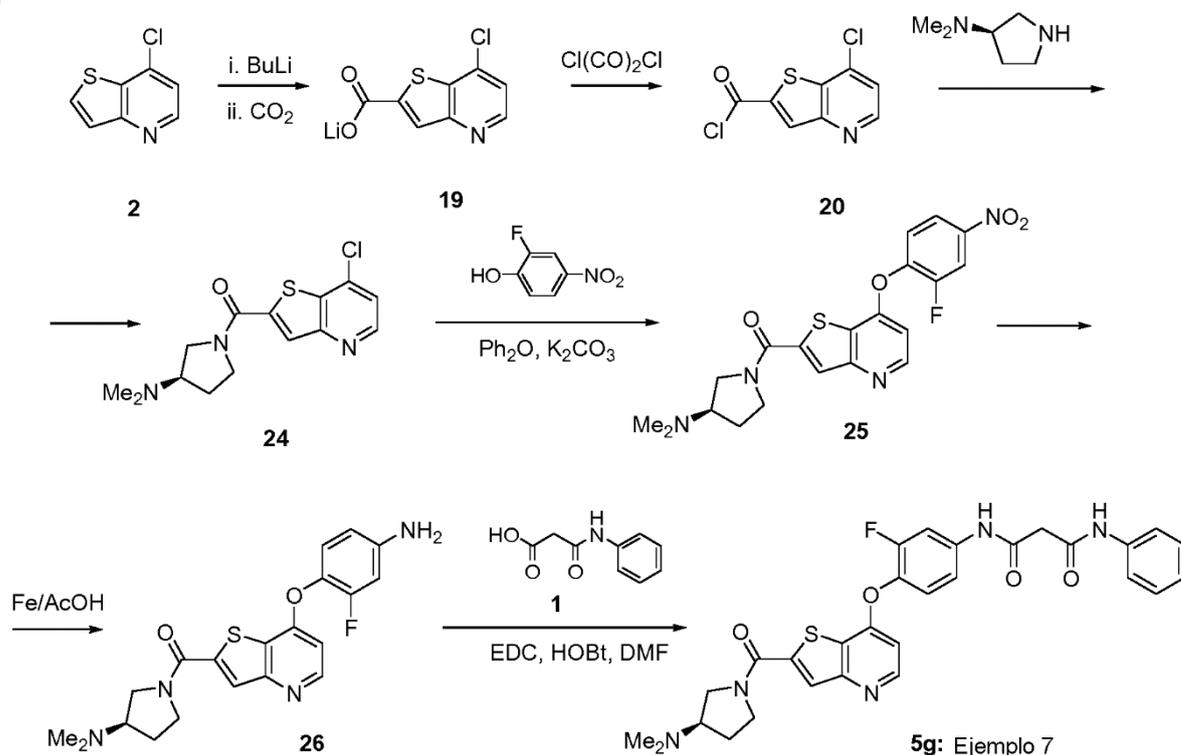
Etapa 5: (7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (23)

A una disolución de 22 (3,23 g, 8,33 mmoles) y NiCl₂·6H₂O (3,96 g, 16,66 mmoles) en MeOH/THF (100/100 ml) se le añadió NaBH₄ (1,24 g, 33,32 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se concentró hasta sequedad, y el sólido resultante se disolvió en HCl al 10%. La disolución acuosa se hizo básica entonces con disolución concentrada de NH₄OH, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para producir 23 como un sólido negro (2,72 g, 91% de rendimiento). MS (m/z): 358,2 (M+H).

Etapa 6: N¹-(3-Fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-fenilmalonamida (5f)

A una disolución de 23 (100 mg, 0,28 mmoles), HOBT (49 mg, 0,36 mmoles) y EDC (80 mg, 0,41 mmoles) en DMF (5 ml) se le añadió ácido 3-oxo-3-(fenilamino)propanoico (1) (65 mg, 0,36 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 día, y se diluyó con EtOAc. La disolución resultante se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (eluyentes: MeOH-CH₂Cl₂, 2:98, 5:95) para producir un material sólido, que tras triturar con EtOAc/hexano, produjo 5f como un sólido blanco (74 mg, 51% de rendimiento). MS (m/z): 519,2 (M+H).

Esquema 7

**Ejemplo 7**

(R)-N¹-(4-(2-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-fenilmalonamida (5g)

Etapas 1-3: (R)-(7-Clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metanona (24)

Si siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para el compuesto 21 (ejemplo 5f, etapas 1-3), pero sustituyendo la pirrolidina en la etapa 3 por (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina, el compuesto 24 del título se obtuvo como un sólido blanco (58% de rendimiento). MS (m/z): 310,0 (M+H).

Etapa 4: (R)-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)metanona (25)

Una mezcla de la amida 24 (1,44 g, 4,65 mmoles), 2-fluoro-4-nitrofenol (2,21 g, 14,1 mmoles) y K_2CO_3 (2,56 g, 18,5 mmoles) en Ph_2O (5,0 ml) se calentó a $190^\circ C$ durante 3 h. Se añadió $CHCl_3$ (100 ml) a la mezcla marrón oscura resultante, y después la mezcla se extrajo con HCl 1 M. La fase acuosa se lavó con $CHCl_3$, y se basificó con NH_4OH (pH 11). La mezcla turbia resultante se extrajo con $CHCl_3$, y la fase orgánica se recogió, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y después se concentró a presión reducida. El material sólido amarillo que queda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: $CHCl_3/MeOH$, 95:5, después 80:20) para producir el compuesto 25 del título como un sólido blanco (1,41 g, 3,28 mmoles, 71% de rendimiento). MS (m/z): 431,0 (M+H).

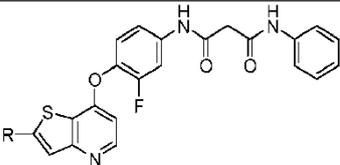
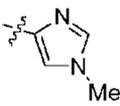
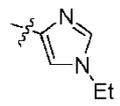
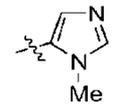
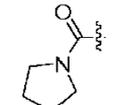
Etapa 5: (R)-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metanona (26)

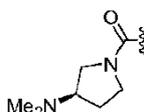
A una disolución del nitrocompuesto 25 (708 mg, 1,64 mmoles) en AcOH (16 ml) a $90^\circ C$, se le añadió hierro en polvo (928 mg, 16,6 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 20 min. La suspensión gris se disolvió en HCl 1 N (50 ml) y se lavó con $CHCl_3$ (50 ml). La fase acuosa se basificó con NH_4OH hasta pH ~10, y se extrajo con $CHCl_3$. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 26 del título (506 mg, 77%) como un sólido blanco. MS (m/z): 401,1 (M+H).

Etapa 6: (R)-N¹-(4-(2-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-fenilmalonamida (5g)

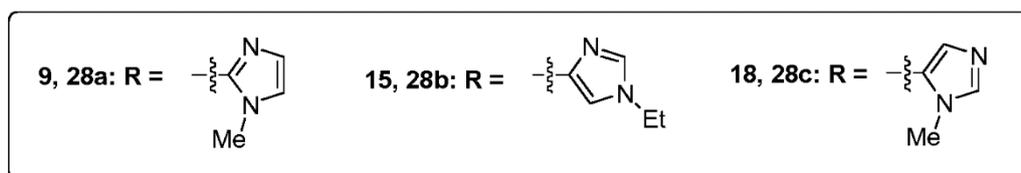
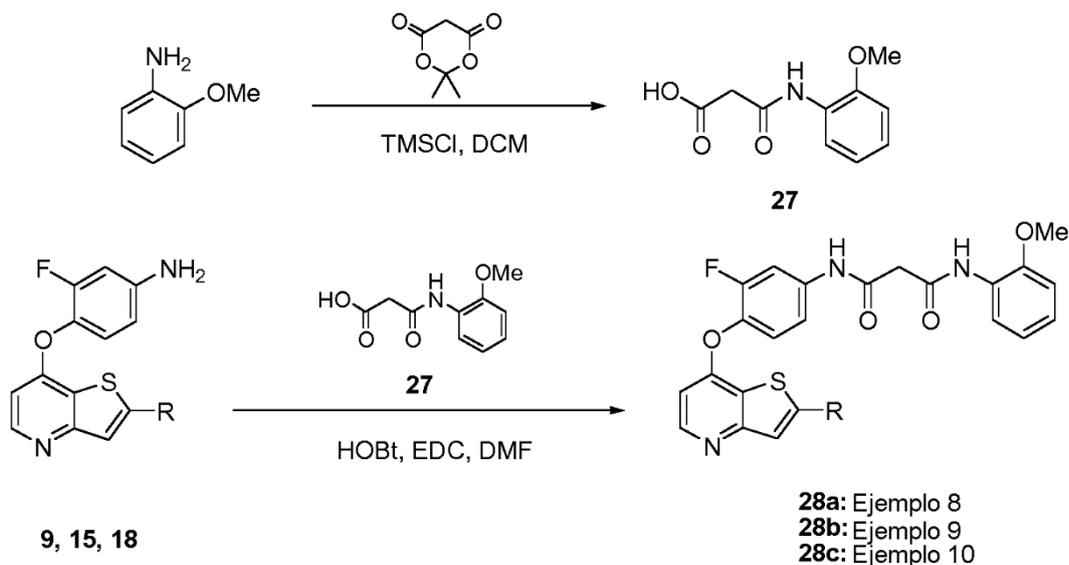
Si siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 5b (ejemplo 2, etapa 6), pero sustituyendo la amina 9 por el compuesto 26, el compuesto 5g del título se obtuvo con 38% de rendimiento. MS (m/z): 562,0 (M+H).

Tabla 1

				
5c-f: Ejemplos 3-7				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
5c	3		N-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-oxo-3-fenilpropanamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,78 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,23 (ancho, s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61-7,48 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,55 (s, 2H). MS (m/z): 501,1 (M+H).
5d	4		N ¹ -(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N ³ -fenilmalonamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,82 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,38 (ancho, s, 1H), 8,34 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,62-7,51 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,43 (t, 3H). MS (m/z): 516,0 (M+H).
5e	5		N ¹ -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N ³ -(piridin-3-il)malonamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,52 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,92 (ancho, s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,26 (t, 2H), 7,00 (t, 1H), 6,59 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,46 (s, 2H). MS (m/z): 502,4 (M+H).
5f	6		N ¹ -(3-Fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N ³ -fenilmalonamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,65 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, J = 13,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,20 (m, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,97 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H). MS (m/z): (M+1)

5g	7		(<i>R</i>)- <i>N</i> ¹ -(4-(2-(3-Dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida	519,2 (100%). RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,31 (m, 2H)), 7,05 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,91-3,76 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,47 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,80 (m, 1H). MS (m/z): 562,1 (M+H).
----	---	---	---	---

Esquema 8



4

5 **Ejemplo 8**

*N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (28a)

Etapa 1: Ácido 3-(2-metoxifenilamino)-3-oxopropanoico (27)

10 A una disolución de 2-metoxibencenoamina (1,1 g, 8,93 mmoles) en DCM (90 ml) se le añadió TMSCl (1,1 ml, 8,93 mmoles) a temperatura ambiente [Rigo, B.; Fasseur, D.; Cauliez, P. y Couturier, D., Tetrahedron Lett.; 30; 23; 1989; 3073-3076]. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. antes de la adición de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1,29 g, 8,93 mmoles), y después la agitación de la mezcla se continuó durante 2 horas adicionales. Se añadió agua (1 ml), y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se recogió, se acidificó con HCl conc. hasta pH ~4, se extrajo con EtOAc, el extracto se secó sobre anhidro Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: CHCl₃/MeOH/AcOH 9:1:0,1) para producir el compuesto 27 (0,56 g, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,62 (bs, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,46 (s, 2H). MS (m/z): 210,1 (M+H).

15

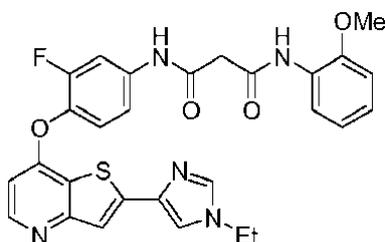
20

Etapa 2: N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (28a)

5 A una disolución del ácido (27) (75 mg, 0,36 mmoles) y HOBt (54 mg, 0,40 mmoles) en DMF (6 ml) se le añadió la amina 9 (135 mg, 0,40 mmoles). Tras agitar durante 5 min., se añadió EDC (84 mg, 0,42 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una disolución de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc; la fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Aquasil C-18 columna, gradiente: MeOH/agua desde 60:40 hasta 95:5) para producir 28a (105 mg, 55% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,80 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,66 (s, 2H). MS (m/z): 532,0 (M+H).

Ejemplo 9

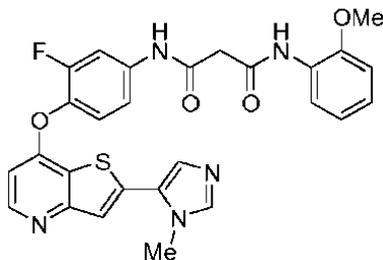
15 N^1 -(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (28b)



20 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 28a (ejemplo 8, etapa 2), pero sustituyendo la amina 9 por la amina 15, el compuesto 28b del título se obtuvo con 69% de rendimiento. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,78 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,37 (ancho, s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,42 (t, 3H). MS (m/z): 546,0 (M+H).

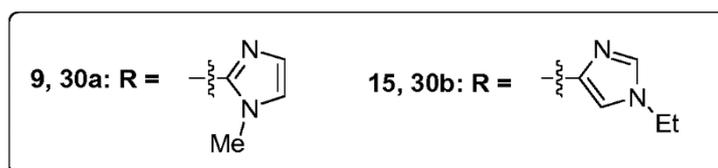
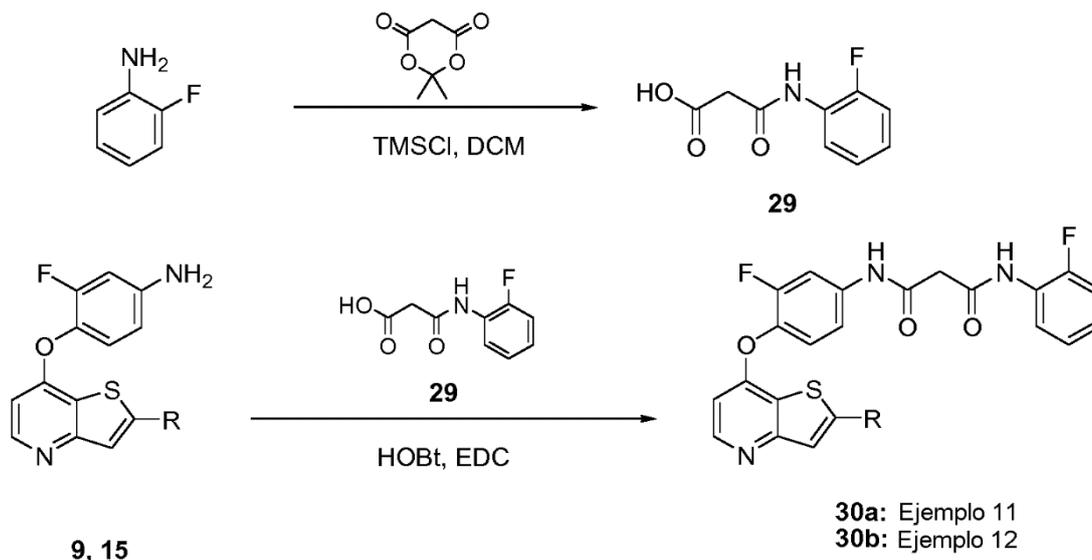
Ejemplo 10

N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (28c)



30 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 28a (ejemplo 8, etapa 2), pero sustituyendo la amina 9 por la amina 18, el compuesto 28c del título se obtuvo con 24% de rendimiento. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,63 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,63 (s, 2H). MS (m/z): 531,8 (M+H).

Esquema 9

**Ejemplo 11**

5 N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -(2-fluorofenil)malonamida (30a)

Etapa 1: Ácido 3-(2-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (29)

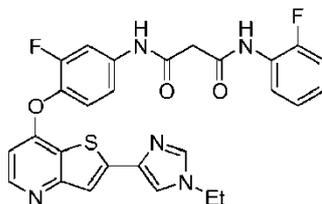
10 A una suspensión de 2-fluorobencenoamina (1 ml, 7,80 mmoles) en DCM (78 ml) se le añadió TMSCl (0,99 ml, 7,80 mmoles) a RT [Rigo, B.; Fasseur, D.; Cauliez, P. y Couturier, D.; Tetrahedron Lett.; 30; 23; 1989; 3073-3076.]. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min., después se añadió 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1,12 g, 7,80 mmoles), y la mezcla combinada se agitó toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en disolución de NaHCO_3 , que se lavó con EtOAc. La fase orgánica se desechó, y la fase acuosa se acidificó con HCl conc. hasta pH ~3 y se extrajo con EtOAc; el extracto se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ 8:1:0,1) para producir el ácido 29 (0,4 g, 26% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 12,67 (s, ancho, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 3,43 (s, 2H). MS (m/z): 198,0 ($M+H$).

20 Etapa 2: N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -(2-fluoroxifenil)malonamida (30a)

Partiendo de la amina 9 y siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 28a (ejemplo 8, etapa 2), pero sustituyendo el ácido 27 por el ácido 29, el compuesto 30a del título se obtuvo como un sólido blanco con 5% de rendimiento. RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,56 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,99-7,95(m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,64 (s, 2H). MS (m/z): 520,1 ($M+H$).

Ejemplo 12

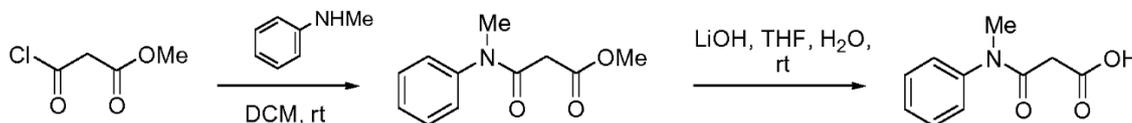
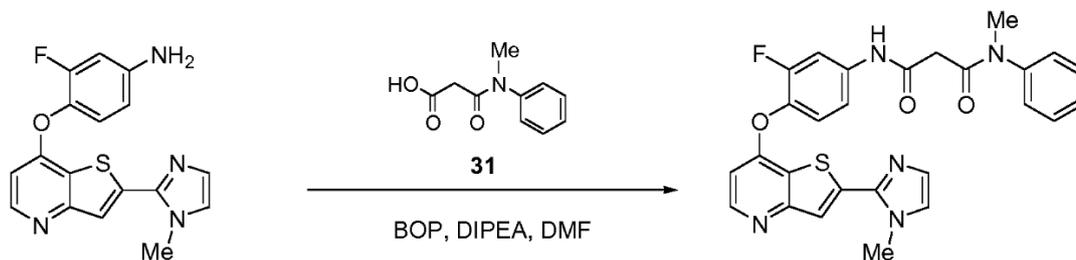
N^1 -(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-fluorofenil)malonamida (30b)



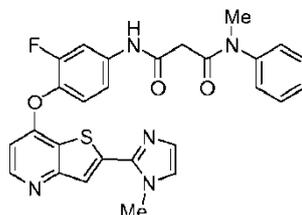
5

Si siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 30a (ejemplo 11, etapa 2), pero sustituyendo la amina 9 por la amina 15, el compuesto 30b del título se obtuvo con 42% de rendimiento. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,55 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,38 (t, 3H). MS (m/z): 534,0 (M+H).

10

Esquema 10**31****9****32: Ejemplo 13****Ejemplo 13**

N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -metil- N^3 -fenilmalonamida (32)



20

Etapa 1: Ácido 3-(metil(fenil)amino)-3-oxopropanoico (31)

25

Una disolución de 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (1 ml, 9,32 mmoles) y N-metilanilina (1,01 ml, 9,32 mmoles) en DCM (18,6 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo (éster metílico del ácido *N*-metil-*N*-fenil-malonámico, 2,55 g) se disolvió en THF (9 ml). Se añadió una disolución de LiOH x H₂O (0,782 g, 18,64 mmoles) en agua (9 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El THF se eliminó a presión reducida, y la disolución acuosa que queda se acidificó con HCl 1 N (hasta pH ~3), y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró a presión reducida para producir el ácido 31 (1,67 g, 93% de rendimiento) como una espuma marrón. MS (m/z): 194,0 (M+H).

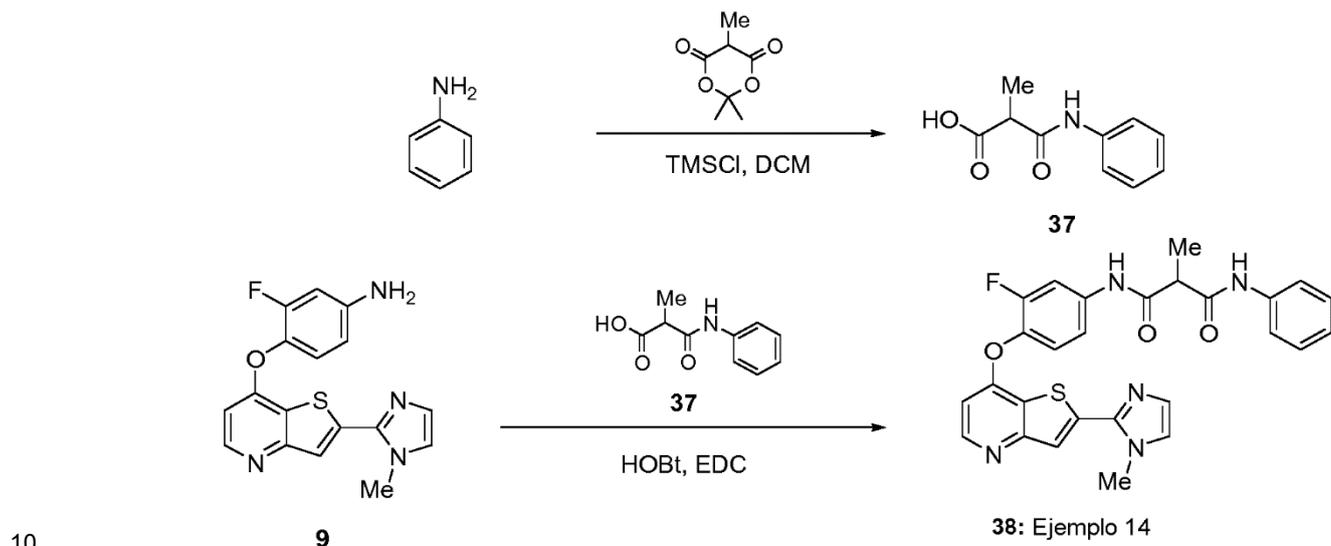
30

Etapa 2: N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -metil- N^3 -fenilmalonamida (32)

A una disolución de la amina 9 (80 mg, 0,235 mmoles), ácido 31 (47 mg, 0,235 mmoles), y BOP (114,6 mg, 0,254

5 mmoles) en DMF (2,4 ml), se le añadió DIPEA (0,164 ml, 0,941 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se añadió agua (50 ml), y la mezcla se filtró a través de un filtro de papel. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml) y con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4 anhidro), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc/MeOH 10:1) para producir el compuesto 32 del título (36,2 mg, 30% de rendimiento) como un sólido cremoso. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,29 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,46-7,30 (m, 8H), 7,03 (s, 1H), 6,66 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 2,52 (3H, s). MS (m/z): 516,3 (M+H).

Esquema 11

**Ejemplo 14**

15 N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-2-metil- N^3 -fenilmalonamida (38)

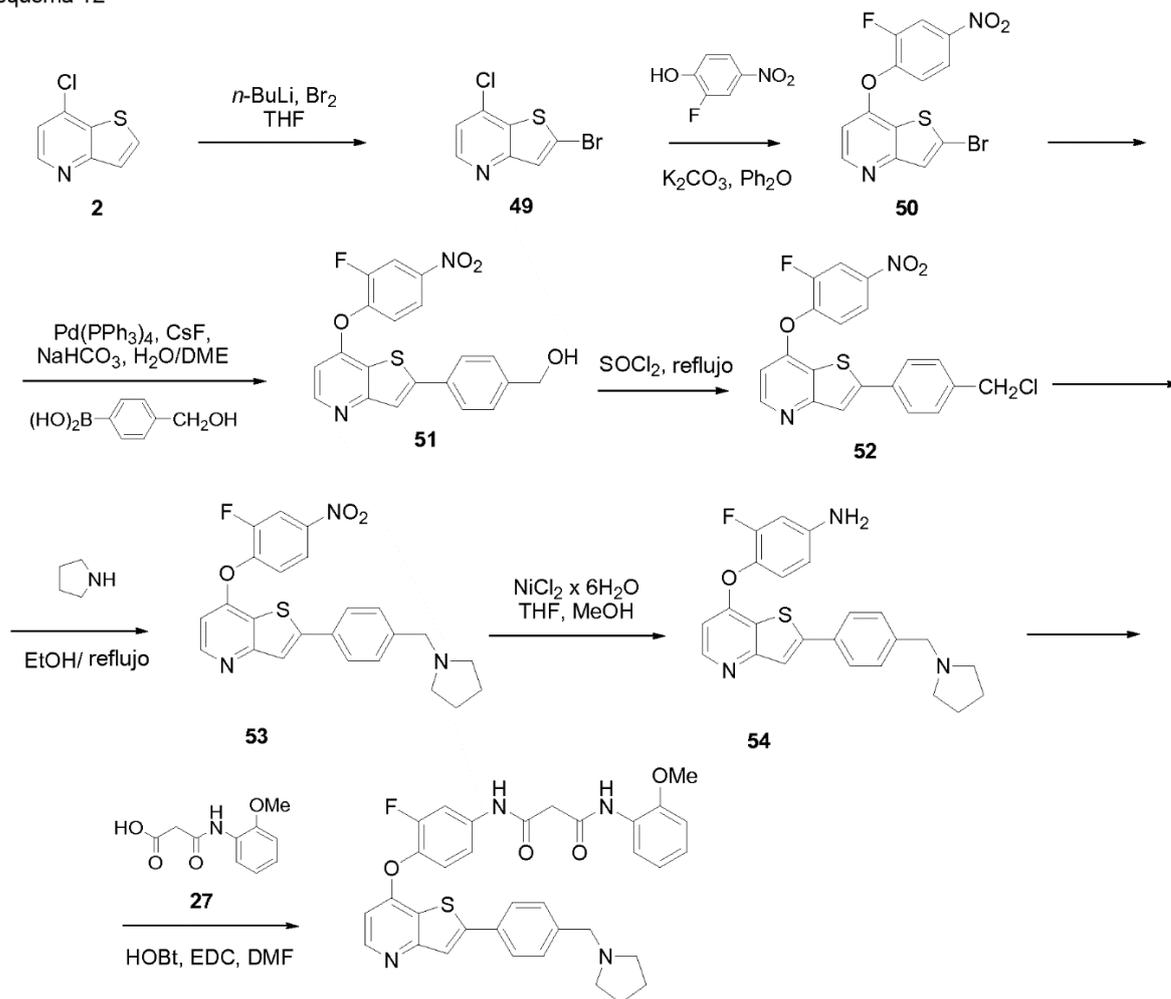
Etapa 1: Ácido 2-metil-3-oxo-3-(fenilamino)propanoico (37)

20 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 1 (ejemplo 2, etapa 1, Esquema 2), el compuesto 37 del título se obtuvo como un sólido blanco (58% de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,61 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 4,47 (q, 1H), 1,31 (d, 3H). MS (m/z): 194,1 (M+H).

Etapa 2: N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-2-metil- N^3 -fenilmalonamida (38)

25 Partiendo de la amina 9 y siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 28a (ejemplo 8, etapa 2), pero sustituyendo el ácido 27 por el ácido 37, el compuesto 38 del título se obtuvo como un sólido blanco (20% de rendimiento). RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,99 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,28 (t, 2H), 7,03 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,18 (s, 3H). MS (m/z): 516,1 (M+H).

Esquema 12



48: Ejemplo 15

Ejemplo 15

5 N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (48)

Etapas: 2-Bromo-7-cloro-tieno[3,2-*b*]piridina (49)

10 A una disolución agitada de 2 (10,12 g, 5,59 mmoles) en THF seco (200 ml) a -78°C se le añadió *n*-BuLi (24 ml, 76,7 mmoles, disolución 2,5 M en hexanos), y la suspensión resultante se agitó durante 15 minutos. Se añadió lentamente bromo (18,9 g, 120 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales, se paralizó con agua, y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/hexano 9:1) produjo el compuesto 49 del título (10,5 g, 71% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm): 8,62 (d, $J = 5,09$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 5,09$ Hz, 1H).

Etapas: 2-Bromo-7-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-tieno[3,2-*b*]piridina (50)

20 Una mezcla de 49 (5,1 g, 20,5 mmoles), carbonato de potasio (5,65 g, 4 mmoles) y 2-fluoro-4-nitrofenol (4,82 g, 30,7 mmoles) se calentó a 190°C en Ph₂O (25 ml) durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: etilo acetato de/hexano 3:1) para producir el compuesto 50 del título como un sólido amarillo (5,4 g, 71% de rendimiento). RMN ^1H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,55 (d, $J = 5,28$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 2,5$ y $10,4$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (t, $J = 8,4$ Hz), 6,99 (d, $J = 5,47$ Hz, 1H).

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

A una disolución de 50 (1,0 g, 2,71 mmoles) en DME seco (20 ml) se le añadió ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (823 mg, 5,4 mmoles), NaHCO₃ (682 mg, 8,13 mmoles), CsF (820 mg, 5,4 mmoles) y agua (10 ml), y la mezcla de reacción se puso a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. Tras enfriar hasta LA temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc, y la disolución resultante se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó, y el sólido resultante se trituró con Et₂O para producir el compuesto 51 del título como un sólido blanco (880 mg, 82% de rendimiento). MS (m/z): 397,1 (M+H).

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

El alcohol 51 (880 mg, 2,22 mmoles) se suspendió en SOCl₂ (10 ml), y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 1 hora, se enfrió y se vertió cuidadosamente en una mezcla de hielo/agua. Se formó un precipitado, que se recogió mediante filtración y se lavó con agua fría adicional. El material se secó a presión reducida y se usó directamente en la etapa siguiente (producto bruto, >100% de rendimiento). MS (m/z): 415,1 (M+H)

Etapa 5: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridina (53)

A una suspensión de 52 (444 mg, 0,98 mmoles, material bruto procedente de la etapa anterior) en iPrOH (10 ml) se le añadió pirrolidina (210 mg, 2,96 mmoles), y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en EtOAc. La disolución se lavó con agua, y la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó, y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna (eluyentes: EtOAc hasta 30% de MeOH en EtOAc) para producir el compuesto 53 del título (200 mg, 45% de rendimiento) como un sólido naranja. MS (m/z): 450,2 (M+H).

Etapa 6: 3-Fluoro-4-[2-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi]-fenilamina (54)

A una disolución del nitrocompuesto 53 (256 mg, 0,57 mmoles) en una mezcla de MeOH (12 ml) y THF (4 ml) a 0°C se le añadió NiCl₂·6H₂O (279 mg, 1,14 mmoles), seguido de la adición de NaBH₄ en porciones (87 mg, 2,27 mmoles). La mezcla de reacción se volvió negra después de 15 min., y se filtró a través de una almohadilla de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en HCl 2 N, y los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se basificó con NH₄OH hasta pH ~10, y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró para producir el compuesto 54 del título (260 mg, bruto, >100% de rendimiento, puro mediante HPLC) como una espuma amarillenta. MS (m/z): 420,1 (M+H).

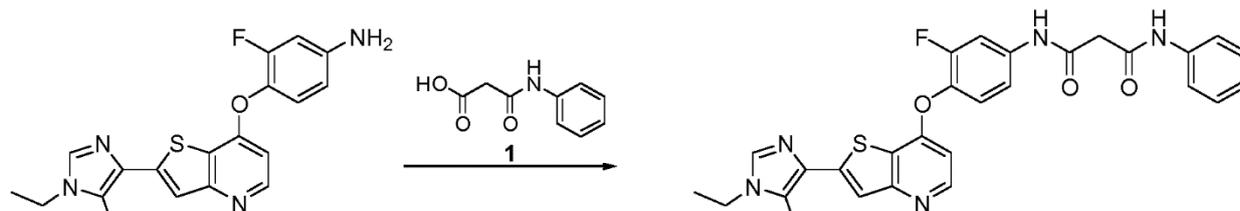
Etapa 7: *N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (48)

A una disolución de la amina 54 (260 mg, 0,57 mmoles, bruta) en DMF (6 ml) se le añadieron ácido 27 (108 mg, 0,52 mmoles) y HOBt (77 mg, 0,57 mmoles). Tras agitar durante 5 min., se añadió EDC (120 mg, 0,63 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas adicionales y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Aquasil C-18; gradiente: MeOH 60% hasta MeOH al 95% en agua) para producir el compuesto 48 del título (160 mg, 46% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,87 (bs, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (m, 3H), 7,89 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,06 (m, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 2H). MS (m/z): 610,0 (M+H).

Ejemplo 16

*N*¹-(4-(2-(1-Etil-5-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-fenilmalonamida (55)

Esquema 13



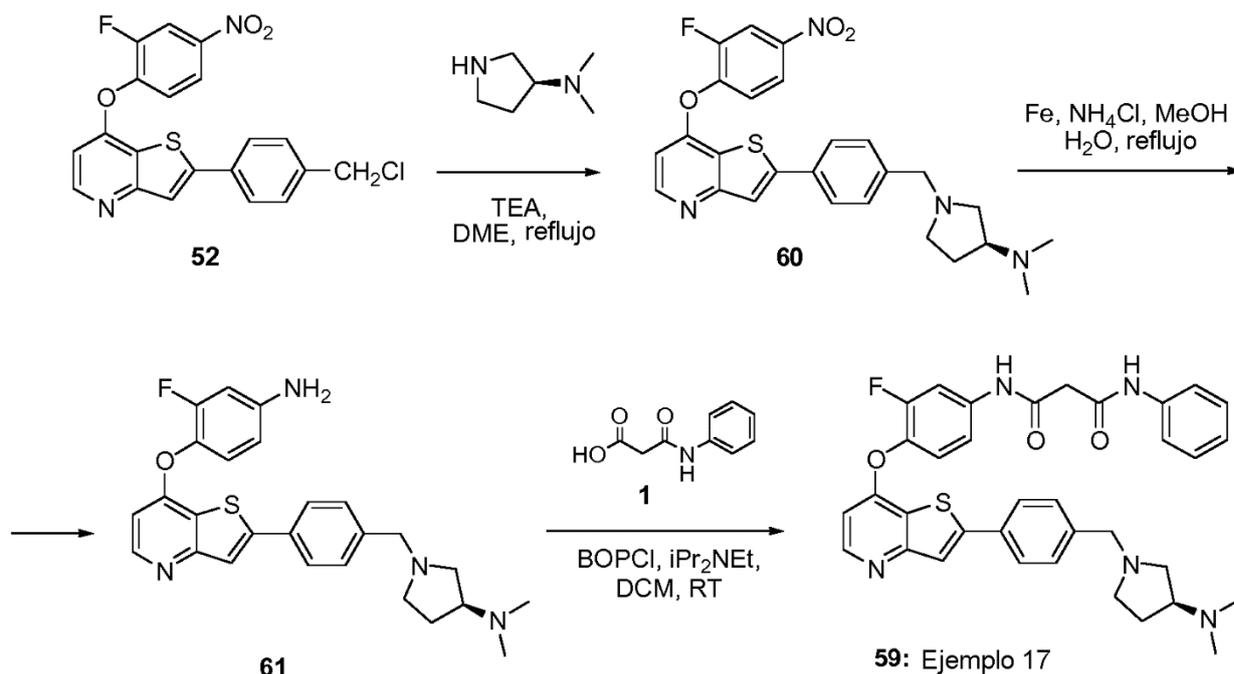
56

55: Ejemplo 16

A una disolución de la amina 56 (documento WO 2006/010264) (189 mg, 0,513 mmoles) en DMF (10 ml) se le

añadió el ácido 1 (184 mg, 2 eq., 1,03 mmoles), HOBT (139 mg, 2 eq., 1,03 mmoles) y EDC (197 mg, 2 eq., 1,03 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se concentró hasta sequedad y se repartió entre EtOAc/MeOH y agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (10% de MeOH en Et₂O hasta 20% de MeOH en Et₂O) para producir el compuesto 55 del título (80 mg, 29% de rendimiento) como un sólido esponjoso amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,55 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,44 y 13,11 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,61 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,30 (dt, J = 2,15 y 6,65 Hz, 1H), 7,07 (dt, J = 1,17 y 2,35 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 0,78 y 5,52 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 7,24 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,24 Hz, 3H). MS (m/z): 530,0 (M+H).

Esquema 14

**Ejemplo 17**

15 (S)-N¹-(4-(2-(4-((3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-fenilmalonamida (59)

Etapa 1: (S)-1-(4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)encil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (60)

20 A una suspensión de 52 (1,0 g, 2,41 mmoles) en DME (~20 ml) se le añadió (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (413 mg, 3,62 mmoles) y TEA (486 mg, 2 eq., 4,82 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a refluxo durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se filtró, y después se concentró. La mezcla se repartió entre EtOAc/H₂O, y el sistema bifásico se filtró, y el sólido amarillo resultante se recogió mediante filtración para producir el compuesto 60 del título (450 mg, 38% de rendimiento). La fase orgánica se separó del sistema bifásico; después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (9:1 EtOAc:MeOH + 1% de disolución conc. de NH₄OH) para producir una cantidad adicional de 60 (82 mg, 7% de rendimiento). MS (m/z): 493 (M+H).

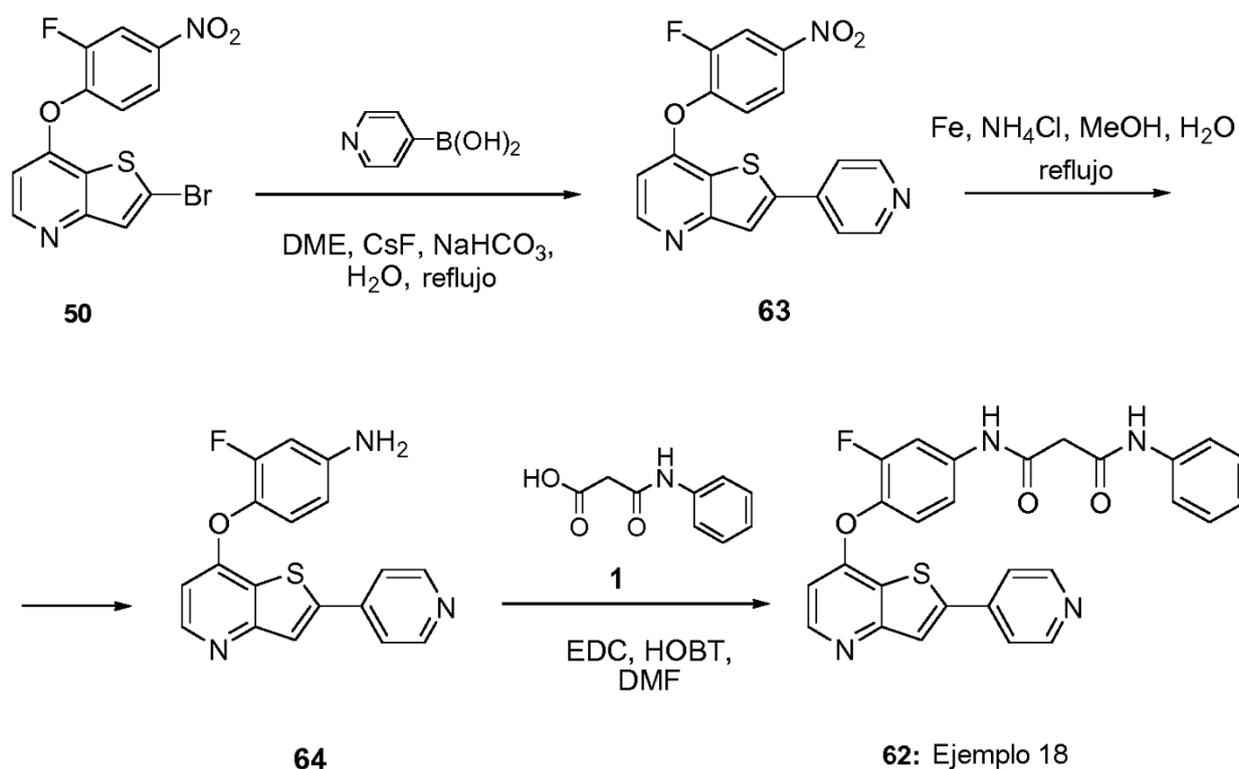
30 Etapa 2: (S)-N¹-(4-(2-(4-((3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-fenilmalonamida (59)

35 A una suspensión de 60 (200 mg, 0,41 mmoles) en MeOH (~5 ml) y agua (~2 ml) se le añadió cloruro de amonio (18 mg, 0,84 eq., 0,34 mmoles) y Fe (207 mg, 9 eq., 3,69 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a refluxo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se filtró a través de celita y después se concentró. La mezcla se repartió entre DCM/H₂O, y el DCM se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir la amina 61, que se usó directamente en la etapa siguiente (189 mg, 100%).

A una disolución del ácido 1 (148 mg, 2 eq., 0,826 mmoles) en DMC seco (7 ml), a 0°C, se le añadió BOPCI (210

5 mg, 2 eq., 0,826 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Después se añadió una disolución de la amina 61 (189 mg, 0,409 mmoles) y iPr_2NEt (316 mg, 6 eq., 2,45 mmoles) en DMC seco (~7 ml), y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se repartió entre EtOAc y dis. sat. de $NaHCO_3$, la fase orgánica se lavó dos veces con dis. sat. de $NaHCO_3$, después se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el bruto se purificó mediante cromatografía en columna (2:8 MeOH/EtOAc + dis. al 1% de NH_4OH) para producir el producto deseado 59 como un sólido blancuzco (54 mg, 21% de rendimiento). RMN 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,73 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (dd, $J = 2,15$ y $13,1$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,21$ Hz, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,30 (t, $J = 8,41$ Hz, 2H), 7,03 (t, $J = 7,43$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 0,78$ y $5,48$ Hz, 1H), 3,60 (m, 10H), 2,64 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,61 (m, 1H). MS (m/z): 624,0 (M+H). (Formiato)

Esquema 15

**Ejemplo 18**

15 N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(piridin-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -fenilmalonamida (62)

Etapa 1: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(piridin-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (63)

20 Una mezcla del nitrocompuesto 50 (890 mg, 2,41 mmoles), ácido piridin-4-ilborónico (593 mg, 2 eq., 4,82 mmoles), CsF (1,1 g, 3 eq., 7,23 mmoles) y $Pd(PPh_3)_4$ (278 mg, 0,1 eq., 0,241 mmoles) se suspendieron en DME (30 ml), y se añadió $NaHCO_3$ (607 mg, 3 eq., 7,23 mmoles), disuelto en la cantidad mínima de agua. La mezcla se desairó burbujeando N_2 a través de la disolución durante 10 min., se calentó a reflujo durante 4 h, y se concentró hasta sequedad. El residuo formado se disolvió en DCM y se lavó con agua. El DCM se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el DCM se eliminó mediante evaporación. El sólido resultante se trituró con Et_2O para producir el compuesto 63 del título (660 mg, 75% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 368,0 (M+H).

25

Etapa 2: N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(piridin-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -fenilmalonamida (62)

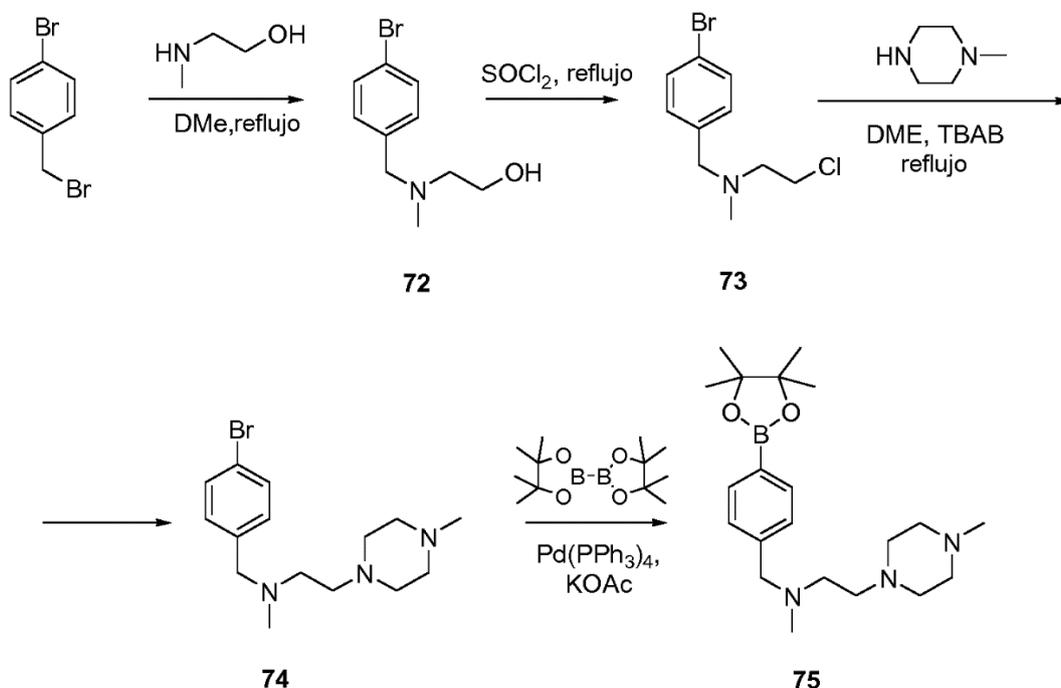
30 A una suspensión de 63 (660 mg, 1,80 mmoles) en MeOH (15 ml) y agua (3 ml) se le añadió cloruro de amonio (81 mg, 0,84 eq., 1,51 mmoles) y Fe (907 mg, 9 eq., 16,2 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se filtró a través de celita y después se concentró. La mezcla se repartió entre DCM/ H_2O , y el DCM se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para producir la amina 64, que se usó directamente en la etapa siguiente (607 mg, 100%). A una disolución de la amina 64 (607 mg, 1,80 mmoles) en DMF seca (~7 ml) se añadió el ácido 1 (644 mg, 2 eq., 3,6 mmoles), HOBT (365 mg, 1,5 eq., 2,7 mmoles) y EDC (690 mg, 2 eq., 3,6 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a RT toda la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se repartió entre EtOAc y agua, la fase orgánica se recogió, se secó sobre

35

sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc) para producir el compuesto 62 del título como un sólido blanco (150 mg, 17% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,55 (d, J = 5,28 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,30 (dt, J = 1,96 y 7,43 Hz, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 0,78 y 5,28 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H). MS (m/z): 499,1 (M+H).

5

Esquema 16



N-Metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)etanamina (75)

10

Etapa 1: 2-((4-Bromobencil)(metil)amino)etanol (72)

A una disolución de 1-bromo-4-(bromometil)benceno (5,0 g, 20,0 mmoles) en DME (30 ml) se le añadió el alcohol 2-(metilamino)etanol (3,76 g, 2,5 eq., 50,0 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 40°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se concentró. El bruto se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, y la fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (EtOAc) produjo 72 como un aceite amarillo (4,88 g, 100% de rendimiento). MS (m/z): 245/247 (M+H).

15

Etapa 2: *N*-(4-Bromobencil)-2-cloro-*N*-metiletanamina (73)

20

A una disolución de 72 (2,9 g, 11,9 mmoles) en tolueno (20 ml) a RT se le añadió SOCl₂ (2,83 g, 2 eq., 23,8 mmoles), y la mezcla se calentó hasta 60°C durante 3 h. El disolvente se eliminó, y el bruto se disolvió en EtOAc, y después se repartió entre agua y dis. sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna (20% de EtOAc en hexano) para producir 73 como un aceite marrón (2,9 g, 93% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,45 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 3,57 (t, J = 6,85 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,74 (t, J = 6,85 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H).

25

Etapa 3: *N*-(4-Bromobencil)-*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina (74)

30

A una disolución de 73 (3,5 g, 13,3 mmoles) en DME (20 ml) se le añadió *N*-metilpiperazina (3,33 g, 2,5 eq., 33,3 mmoles) y bromuro de tetrabutilamonio (cat). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, después se enfrió hasta RT y se concentró. El bruto se disolvió en EtOAc, se lavó bien con agua, y la fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró, y después se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (20% de MeOH en EtOAc + 1% de TEA) produjo 74 como un aceite incoloro (3,0 g, 69% de rendimiento). MS (m/z): 326,0/328,0 (M+H).

35

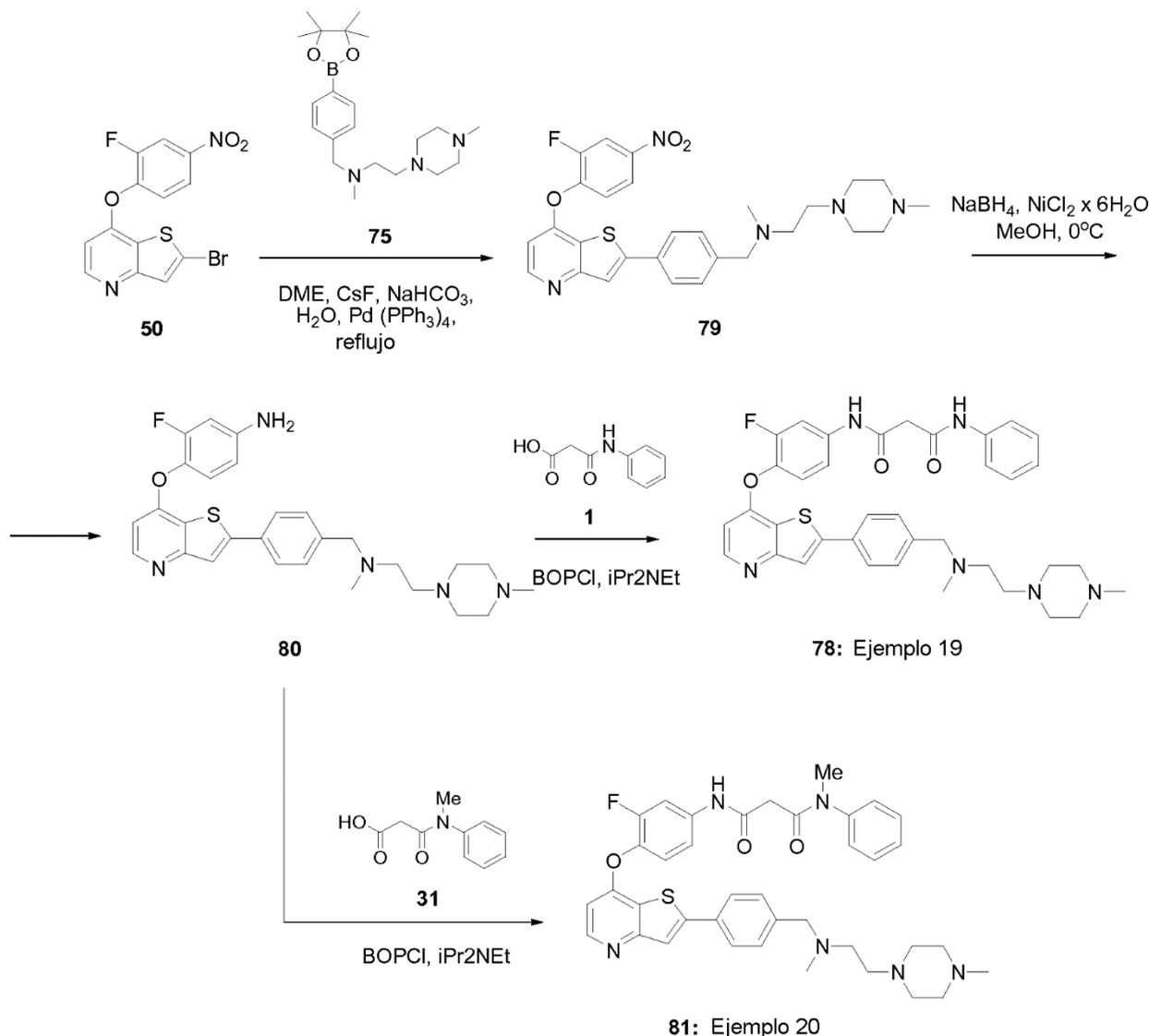
Etapa 4: *N*-Metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)etanamina (75)

5 A una disolución de 74 (600 mg, 1,84 mmoles) en tolueno (20 ml) se le añadió reactivo de boro (700 mg, 1,5 eq., 2,76 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (214 mg, 0,1 eq., 0,184 mmoles) y KOAc (541 mg, 3 eq., 5,52 mmoles). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ y se calentó a reflujo durante 3 h bajo N₂. La mezcla se enfrió hasta RT, se diluyó con EtOAc y agua, y después la fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto 75 del título como un aceite negro, que se usó bruto en la etapa siguiente (686 mg, 100% de rendimiento). MS (m/z): 374,2 (M+H).

10 Tabla 2

Boronatos de arilo 76-77 preparados según el Esquema 16				
Comp.	Boronato de arilo	Nombre químico	Caracterización MS (m/z)	Reactivos de bromuro usados para obtener los boronatos de arilo
76		<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -Trimetil- <i>N</i> ² -(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)etano-1,2-diamina	319,2 (M+H)	
77		<i>N</i> -Metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)- <i>N</i> -(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)etanamina	374,2 (M+H)	

Esquema 17

5 **Ejemplo 19**

*N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(4-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida (78)

10 **Etapa 1: *N*-(4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)bencil)-*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina (79)**

A una mezcla del nitrocompuesto 50 (440 mg, 1,19 mmoles) en DME (20 ml) se le añadió el boronato 75 (667 mg, 1,5 eq., 1,79 mmoles), se suspendieron CsF (542 mg, 3 eq., 3,57 mmoles), y Pd(PPh₃)₄ (139 mg, 0,1 eq., 0,19 mmoles) en DME (30 ml), y se añadió NaHCO₃ (100 mg, 3 eq., 3,57 mmoles), disuelto en la cantidad mínima de agua. La mezcla se desaireó burbujeando N₂ a través de la disolución durante 10 min., y se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y agua, y después la fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (20% de MeOH en EtOAc + 1% de TEA) para producir el compuesto 79 del título como un aceite marrón (248 mg, 39% de rendimiento). MS (m/z): 536,1 (M+H).

20

Etapas 2-3: N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(4-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -fenilmalonamida (78)

A una disolución de 79 (200 mg, 0,37 mmoles) en MeOH (10 ml) a 0°C se le añadió $NiCl_2 \times 6H_2O$ (176 mg, 2 eq., 0,74 mmoles) y $NaBH_4$ (55 mg, 4 eq., 1,48 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h, se concentró hasta sequedad, y el sólido resultante se disolvió en HCl 2 M. Esta disolución se hizo básica entonces con hidróxido de amonio acuoso concentrado y se extrajo con DCM. El extracto de DCM se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar la amina 80 (188 mg, 100% de rendimiento), que se usó sin caracterización ni purificación adicionales.

A una disolución del ácido 1 (165 mg, 2 eq., 0,92 mmoles) en DMC seco (~5 ml), a 0°C, se le añadió BOPCl (234 mg, 2 eq., 0,92 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Después se le añadió una disolución de 80 (232 mg, 0,46 mmoles) y iPr_2NEt (356 mg, 6 eq., 2,76 mmoles) en DMC seco (~7 ml), y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se repartió entre EtOAc y dis. sat. de $NaHCO_3$, la fase orgánica se lavó dos veces con $NaHCO_3$ saturado, después se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el bruto se purificó mediante cromatografía en columna (1:1 MeOH/EtOAc +1% de TEA) para producir el compuesto 78 del título como un sólido beige (36 mg, 12% de rendimiento). RMN 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 2,4$ y 13,0 Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,61 (dd, $J = 1,1$ y 8,7 Hz, 2H), 7,51 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,07 (tt, $J = 1,2$ y 7,3 Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 1,0$ y 5,5 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,46-2,29 (m, 12H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

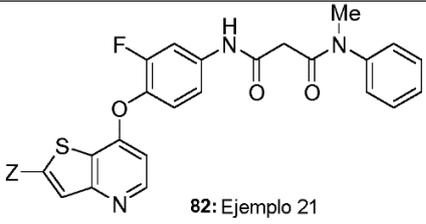
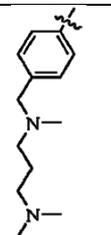
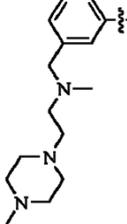
Ejemplo 20

N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(4-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -metil- N^3 -fenilmalonamida (81)

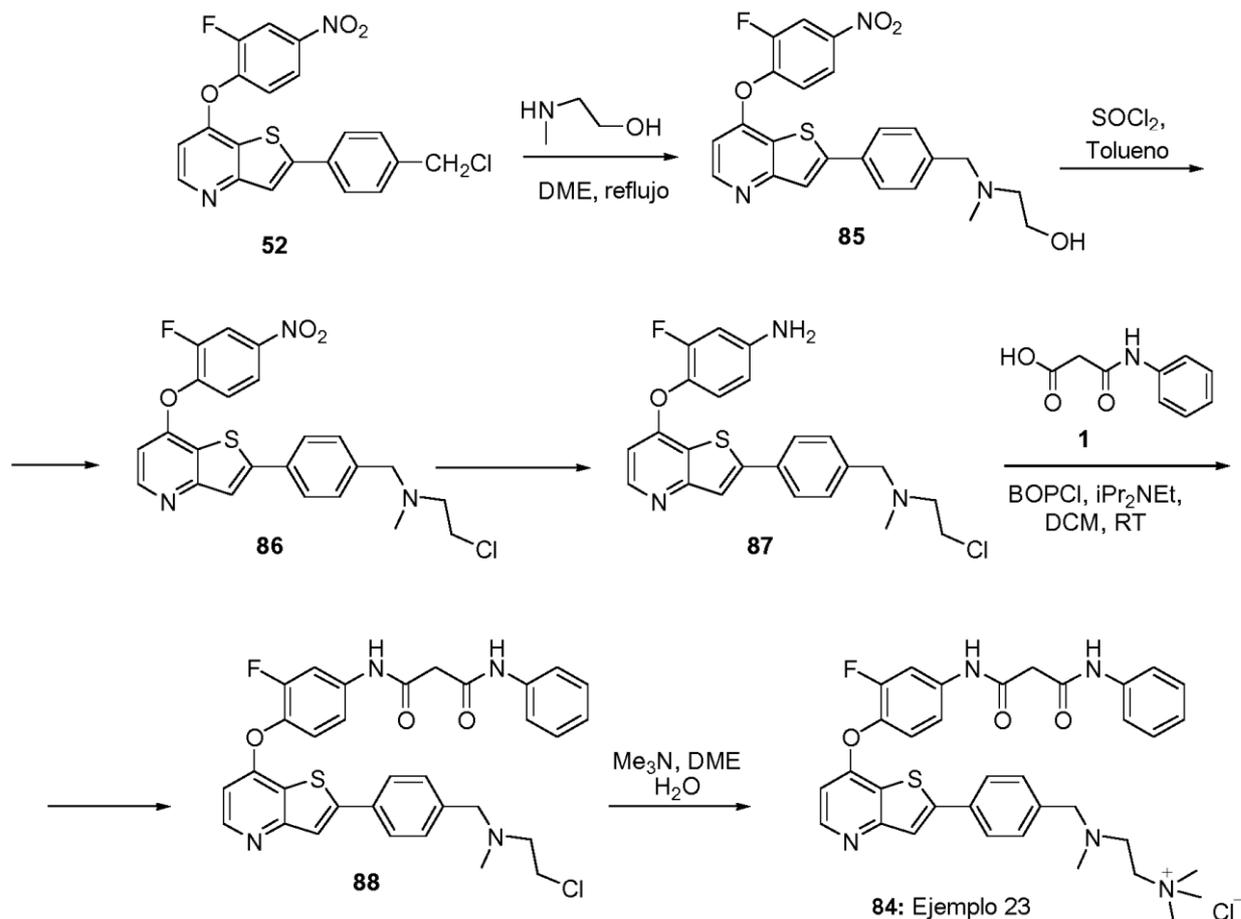
El compuesto del título se obtuvo partiendo de la amina 80 (232 mg, 0,46 mmoles) según el procedimiento descrito para 78 (ejemplo 19), pero sustituyendo ácido 1 por el ácido 31 (178 mg, 2 eq., 0,92 mmoles). Tras purificar mediante cromatografía en columna (40% de MeOH en EtOAc + dis. de NH_4OH al 1%) el compuesto 81 del título (26 mg, 8% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

Los compuestos 82 (ejemplo 21) y 83 (ejemplo 22) se sintetizaron de forma similar al compuesto 78 según el Esquema 17, partiendo de los boronatos 76 y 77, respectivamente.

Tabla 3

Ej.	Comp.	Z	Nombre químico	Caracterización
			 <p>82: Ejemplo 21 83: Ejemplo 22</p>	
21	82		N^1 -(4-(2-(4-(((3-(Dimetilamino)propil)(metil)amino)metil)fenil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -metil- N^3 -fenilmalonamida	RMN 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,33 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (m, 4H), 7,30 (m, 11H), 6,60 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,19 (m, 5H), 2,21 (m, 5H), 2,10 (s, 3H), 1,63 (m, 2H). MS (m/z): 640,2 (M+H). (formiato)
22	83		N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(3-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)metil)fenil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -metil- N^3 -fenilmalonamida	RMN 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,32 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,35 (m, 11H), 6,60 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,37 (m, 11H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS (m/z): 681,1 (M+H). (formiato)

Esquema 18

**Ejemplo 23**

- 5 Cloruro de 2-((4-(7-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)encil)(metil)amino)-*N,N,N*-trimetiletanaminio (84)

Etapa 1: 2-((4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)encil)(metil)amino)etanol (85)

- 10 A una suspensión de 52 (1,2 g, 2,89 mmoles) en DME (30 ml) se le añadió 2-(metilamino)etanol (2,17 g, 10 eq., 28,9 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, después se repartió entre EtOAc/H₂O, y el EtOAc se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna (8:2 EtOAc:MeOH) para producir el compuesto 85 del título (813 mg, 45% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,57 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,02 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 8,61 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,22 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 5,48 Hz, 1H), 3,53 (m, 4H), 2,42 (t, *J* = 6,46 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H).
- 15

Etapa 2: 2-Cloro-*N*-(4-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)encil)-*N*-metiletanamina (86)

- 20 A una disolución de 85 (500 mg, 1,1 mmoles) en tolueno/diclorometano (1:1, 30 ml) se le añadió SOCl₂ (262 mg, 2 eq., 2,29 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 2 h, después se concentró hasta sequedad, y el compuesto 86 del título se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional (519 mg, 100% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,57 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,22 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,02 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 3,70 (t, *J* = 6,65 Hz, 2H), 3,58 (s, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).
- 25

Etapas 3-4: *N*¹-(4-(2-(4-(((2-Cloroetil)(metil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-fenilmalonamida (88)

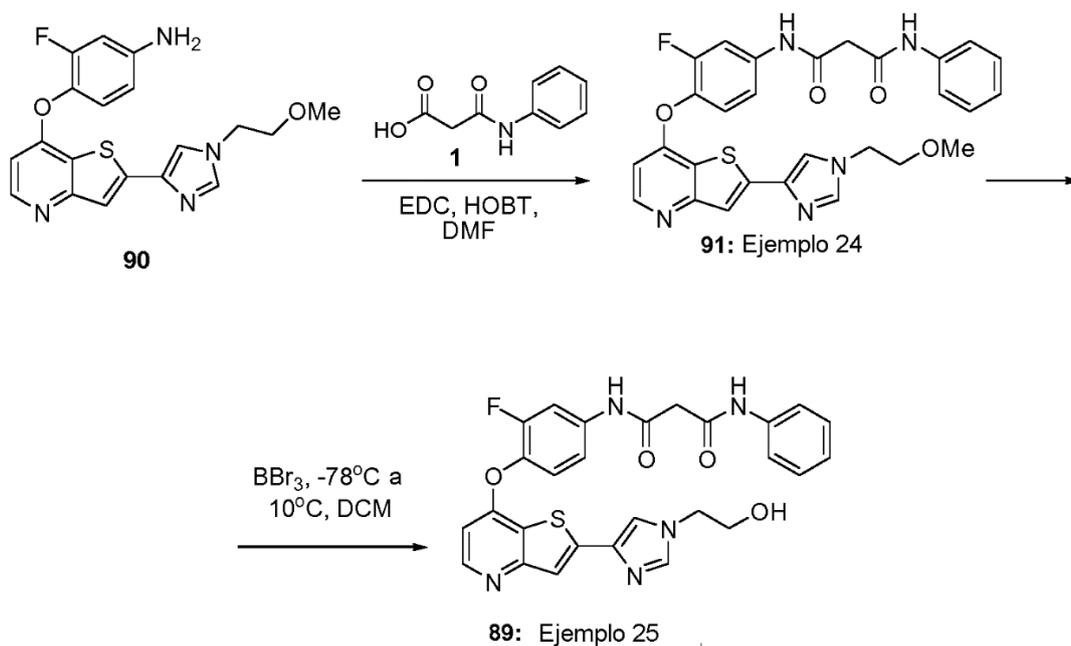
- 30 A una disolución de 86 (375 mg, 0,79 mmoles) en MeOH (15 ml) se le añadió SnCl₂ × 2H₂O (891 mg, 5, eq., 3,95 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta RT y se vertió en

hielo/agua, y después se basificó hasta pH 9. La mezcla se filtró, y la disolución acuosa se extrajo con EtOAc, y el EtOAc se lavó con disolución de salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, y la 4-(2-(4-(((2-cloroetil)(metil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorobencenamina (87) (348 mg, 100% de rendimiento) se usó inmediatamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

A una disolución del ácido 1 (142 mg, 2 eq., 1,58 mmoles) en DMC seco (10 ml), a 0°C, se le añadió BOPCl (502 mg, 2 eq., 0,826 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Después se le añadió una disolución de la amina 87 (348 mg, 0,79 mmoles) y iPr₂NEt (610 mg, 6 eq., 4,72 mmoles) en DMC seco (7 ml), y la mezcla de reacción se agitó a RT toda la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se repartió entre EtOAc y dis. sat. de NaHCO₃, la fase orgánica se lavó dos veces con NaHCO₃ saturado, después se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc) para producir el producto deseado 88 como un sólido blancuzco (102 mg, 21% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,28 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 7,05 (t, *J* = 7,43 Hz, 1H), 6,61 (m, 1H), 3,70 (t, *J* = 6,65 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). Etapa 5: Cloruro de 2-((4-(7-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)encil)(metil)amino)-*N,N,N*-trimetiletanaminio (84)

A una disolución de 88 (80 mg, 0,133 mmoles) en DME (1 ml) se le añadió NMe₃ (15,7 mg, 2 eq., 0,27 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante una hora. La mezcla se enfrió hasta RT y se concentró. La purificación (Gilson, 45 min., 40% de MeOH en agua hasta 80% de MeOH en agua) produjo el compuesto 84 del título (20 mg, 9% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,85 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,47 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,42 (m, 5H), 7,32 (m, 2H), 7,05 (t, *J* = 7,43 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 5,67, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,1 (s, 9H), 2,81 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). MS (*m/z*) 626,1 (M+H).

Esquema 19

**Ejemplo 24**

*N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida (91) y

Ejemplo 25

*N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida (89)

Etapa 1: *N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida (91)

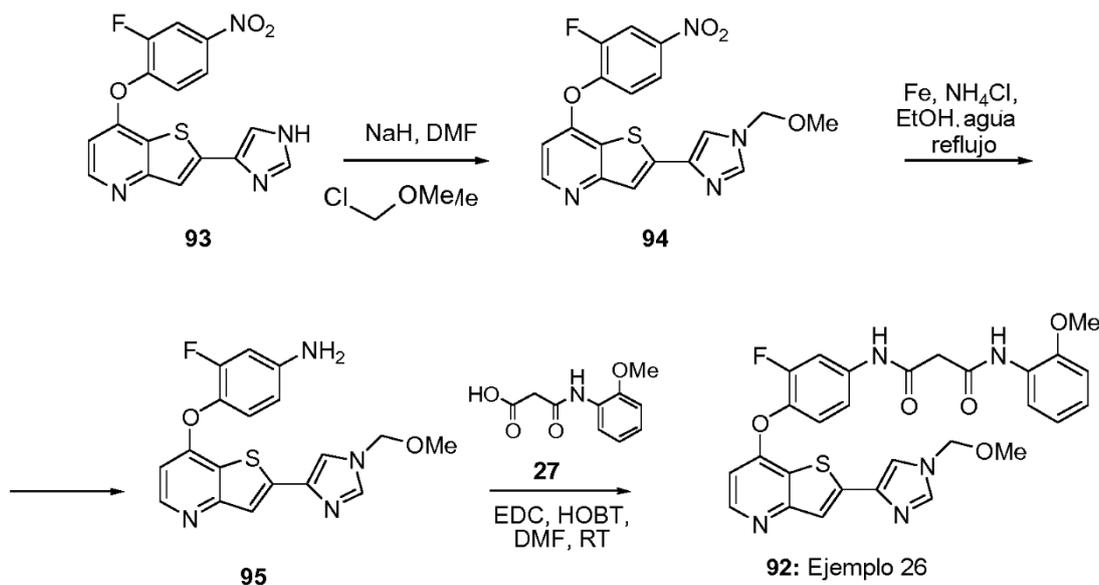
A una disolución de 3-fluoro-4-(2-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)bencenamina (90) (documento WO 2006/010264) (135 mg, 0,35 mmoles) en DMF seca (7 ml) se le añadió el ácido 1 (192 mg, 4,5 eq., 1,56 mmoles), HOBT (72 mg, 1,5 eq., 0,63 mmoles) y EDC (306 mg, 4,5 eq., 1,56 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a RT toda la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se repartió entre EtOAc y dis. sat. de NaHCO₃, la fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se

eliminó a presión reducida, y el bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc hasta 15% de MeOH en EtOAc) para producir el compuesto 91 del título (150 mg, 58% de rendimiento). MS (m/z): 546,1 (M+H).

Etapa 2: *N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida (89)

5 A una disolución de 91 (85 mg, 0,156 mmoles) en DMC seco (2 ml) se añadió, a -78°C, BBr₃ (0,6 ml, 4 eq., 0,62 mmoles, dis. 1 M en DCM), y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 0°C y se dejó agitar a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se paralizó con MeOH, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (Gilson, 25% de MeOH en agua hasta 75% de MeOH en agua) produjo el compuesto 89 del título (26 mg, 27% de rendimiento). MS (m/z): 532,1 (M+H).

Esquema 20



Ejemplo 26

15 *N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-(metoximetil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (92)

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

20 A una disolución de 7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (93) (documento WO 2006/010264) (300 mg, 0,84 mmoles) en DMF seca (3 ml) a 0°C se le añadió NaH (40 mg, dispersión al 60% en aceite, 1,0 mmoles). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 0,5 h, y después se volvió a enfriar hasta 0°C. Se añadió MOMCl (74 mg, 1,1 eq., 0,92 mmoles), y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 20 horas, se concentró y se repartió entre EtOAc y agua. La fase de EtOAc se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna (100% hexano hasta 100% de acetona) para producir el compuesto 94 del título (126 mg, 36% de rendimiento). MS (m/z): 401,0 (M+H).

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

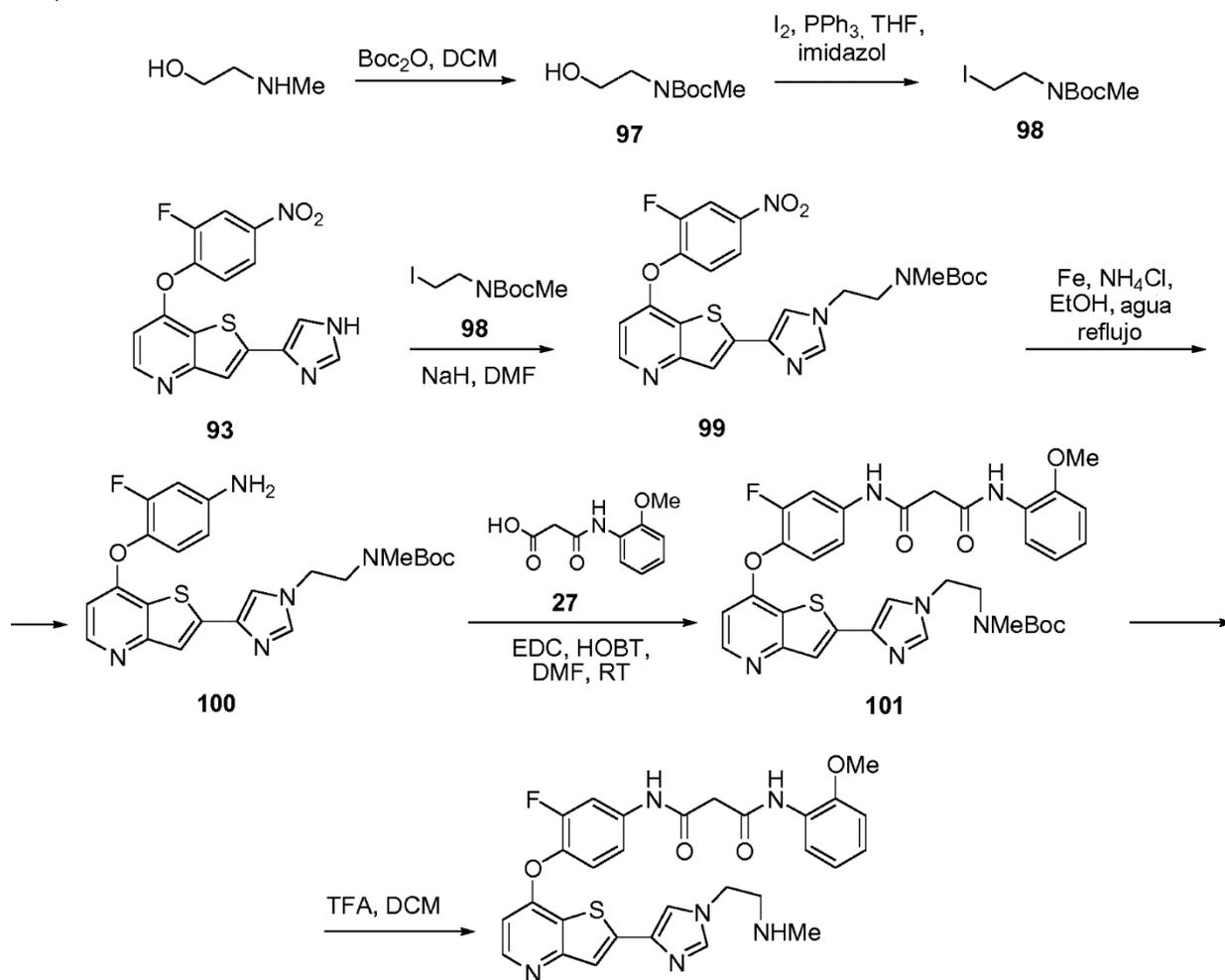
30 A una suspensión de 94 (132 mg, 0,33 mmoles) en EtOH (7 ml) y agua (3 ml) se le añadió cloruro de amonio (16 mg, 0,9 eq., 0,3 mmoles) y Fe (157 mg, 8,5 eq., 0,28 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se filtró a través de celita, y después se concentró. La mezcla se repartió entre DCM/agua, y el DCM se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. La 95 bruta se usó directamente en la etapa siguiente (122 mg, 100% de rendimiento). MS (m/z): 371,1 (M+H).

Etapa 3: *N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-(metoximetil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (92)

40 A una disolución de 95 (136 mg, 0,37 mmoles) en DMF seca (7 ml) se le añadió el ácido 27 (300 mg, 3,0 eq., 1,1 mmoles), HOBT (74 mg, 1,5 eq., 0,55 mmoles) y EDC (210 mg, 3,0 eq., 1,1 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a RT toda la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se repartió entre EtOAc y dis. sat. de NaHCO₃, la fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el bruto se trituró con Et₂O para producir el compuesto 92 del título (150 mg, 72% de

rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,84 (m, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,25 (s, 3H). MS (m/z): 562,1 (M+H).

Esquema 21



5

96: Ejemplo 27

Ejemplo 27

10 N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-(metilamino)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (96)

Etapa 1: 2-Hidroxietil(metil)carbamato de *terc*-butilo (97) (J. Med. Chem., 1999, 42, 11, 2008)

15 A una disolución de 2-(metilamino)etanol (5,0 g, 67 mmoles) en THF (50 ml) a RT se le añadió Boc_2O (15,7 g, 72 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, y el compuesto 97 del título se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional (11,74 g, 100% de rendimiento). MS (m/z): 176,2 (M+H).

Etapa 2: 2-Yodoetil(metil)carbamato de *terc*-butilo (98) (J. Med. Chem., 1999, 42, 11, 2008)

20 A una disolución de 97 (520 mg, 3,0 mmoles) en THF (50 ml) se le añadió PPh_3 (1,25 g, 1,6 eq., 4,75 mmoles), imidazol (306 mg, 1,5 eq., 4,5 mmoles) y yodo (571 mg, 1,5 eq., 4,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante una hora, y el disolvente se eliminó. El bruto se disolvió en EtOAc, se lavó con dis. sat. de NaHCO_3 , y la fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. La purificación mediante cromatografía en columna (hexano hasta 20% EtOAc en hexano) produjo el compuesto 98 del título (500 mg, 39% de rendimiento). MS (m/z): 308,1 (M+Na).

25

Etapa 3: 2-(4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)etil(metil)carbamato de *tert*-butilo (99)

5 A una disolución de 7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (93) (documento WO 2006/010264) (150 mg, 0,42 mmoles) en DMF seca (2 ml) a 0°C se le añadió NaH (34 mg, dispersión al 60% en aceite, 2 eq., 0,84 mmoles). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 0,5 h, y después se volvió a enfriar hasta 0°C. Se añadió compuesto 98 (132 mg, 1,1 eq., 0,46 mmoles), y la mezcla se dejó agitar a RT toda la noche, después se concentró y se repartió entre EtOAc y agua. La fase de EtOAc se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna (100% hexano hasta 100% de acetona) para producir el compuesto 99 del título (30 mg, 14% de rendimiento). MS (m/z): 514,0 (M+H).

Etapa 4: 2-(4-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)etil(metil)carbamato de *tert*-butilo (100)

15 A una suspensión de 99 (30 mg, 0,058 mmoles) en EtOH (1,6 ml) y agua (0,6 ml) se le añadió cloruro de amonio (3 mg, 0,9 eq., 0,053 mmoles) y Fe (28 mg, 8,5 eq., 0,49 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se filtró a través de celita, y después se concentró para producir el compuesto 100 del título (30 mg, 100% de rendimiento). MS (m/z): 484,1 (M+H).

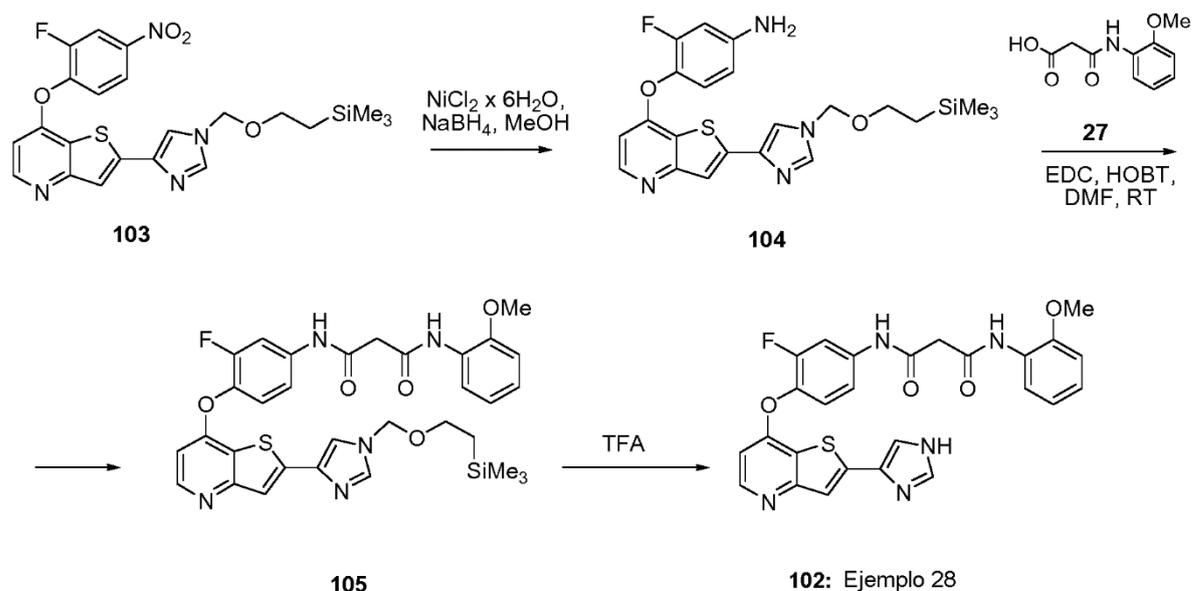
Etapa 5: 2-(4-(7-(2-Fluoro-4-(3-(2-metoxifenilamino)-3-oxopropanamido)fenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)etil(metil)carbamato de *tert*-butilo (101)

25 A una disolución de 100 (145 mg, 0,30 mmoles) en DMF seca (7 ml) se le añadió el ácido 27 (125 mg, 2,0 eq., 0,6 mmoles), HOBT (45 mg, 1,5 eq., 0,33 mmoles) y EDC (115 mg, 2,0 eq., 0,6 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a RT toda la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se repartió entre EtOAc y dis. sat. de NaHCO₃, la fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el bruto se purificó mediante cromatografía en columna (70% de acetona en hexano) para producir el compuesto 101 del título (48 mg, 24% de rendimiento). MS (m/z): 675,1 (M+H).

Etapa 6: N¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-(metilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (96)

35 A una disolución de 101 (31 mg, 0,046 mmoles) en tolueno (1 ml) se le añadió TFA (exceso), y la mezcla de reacción se agitó a RT durante una hora. Los disolventes se eliminaron, y el compuesto 96 del título (47 mg, 100% de rendimiento) se obtuvo tras triturar el sólido resultante. MS (m/z): 575,1 (M+H).

Esquema 22



Ejemplo 28

*N*¹-(4-(2-(1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (102)

5 Etapas 1-2: *N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (105)

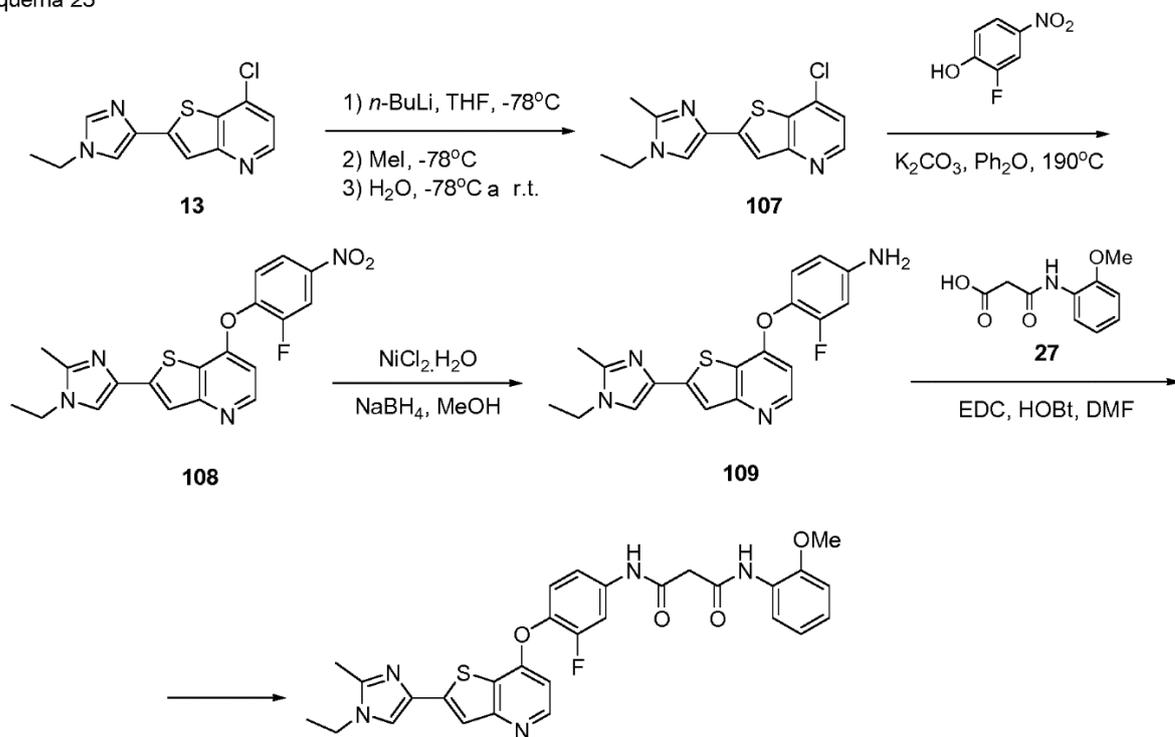
10 A una disolución de 7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (103) (documento WO 2006/010264) (400 mg, 0,82 mmoles) en MeOH (10 ml) a 0°C se le añadió NiCl₂ x 6H₂O (650 mg, 2,5 eq., 2,73 mmoles) y NaBH₄ (165 mg, 4 eq., 4,4 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h, se concentró hasta sequedad, y el sólido resultante se disolvió en HCl 2 M. Esta disolución se hizo básica entonces con hidróxido de amonio acuoso concentrado y se extrajo con DCM. El extracto de DCM se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar 3-fluoro-4-(2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)bencenamina (104) (350 mg, 100% de rendimiento).

15 A una disolución del ácido 27 (59 mg, 2 eq., 0,28 mmoles) y HOBT (19 mg, 1 eq., 0,14 mmoles) en DMF (3 ml) se le añadió la amina 104 (64 mg, 0,14 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se añadió EDC (54 mg, 2 eq., 0,28 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a RT toda la noche. Los disolventes se eliminaron, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (20% de acetona en hexano hasta 100% de acetona) produjo el compuesto 105 del título (53 mg, 58% de rendimiento). MS (m/z): 648,2 (M+H).

20 Etapas 3: *N*¹-(4-(2-(1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (102)

25 Una disolución de 105 (42 mg, 0,0648 mmoles) en TFA (1 ml) se agitó a RT durante 30 min. El TFA se eliminó mediante evaporación, y después se añadió HCl 4 N en dioxano (0,5 ml), y la mezcla se concentró hasta sequedad. El sólido residual se trituró con éter dietílico para producir el compuesto 102 del título (38 mg, 100% de rendimiento). MS (m/z): 518,1 (M+H).

Esquema 23



Ejemplo 29

N^1 -(4-(2-(1-Etil-2-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (106)

5 Etapa 1: 7-Cloro-2-(1-etil-2-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (107)

Se añadió *n*-butil-litio a una disolución a -78°C de 7-cloro-2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (13, Esquema 4) en tetrahidrofurano y se agitó durante alrededor de 15 minutos. Se añadió lentamente yoduro de metilo, y la mezcla de reacción se agitó a -78°C hasta la terminación de la reacción. La mezcla se paralizó con agua, y después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La disolución acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y con salmuera, después se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: 100% de DCM hasta 2% de MeOH/98% de DCM) para producir el compuesto 107 del título (como una mezcla con alrededor de 15% del material de partida 13) como un sólido amarillo (190 mg, 80% de rendimiento). MS (*m/z*): 278,0 (M+H).

15 Etapa 2: 2-(1-Etil-2-metil-1*H*-imidazol-4-il)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridina (108)

Partiendo del cloruro 107 y 2-fluoro-4-nitrofenol, y siguiendo el mismo procedimiento como se describió anteriormente para la síntesis del compuesto 14 (Esquema 4), el compuesto 108 del título se obtuvo con 31% de rendimiento. MS (*m/z*): 399,0 (M+H).

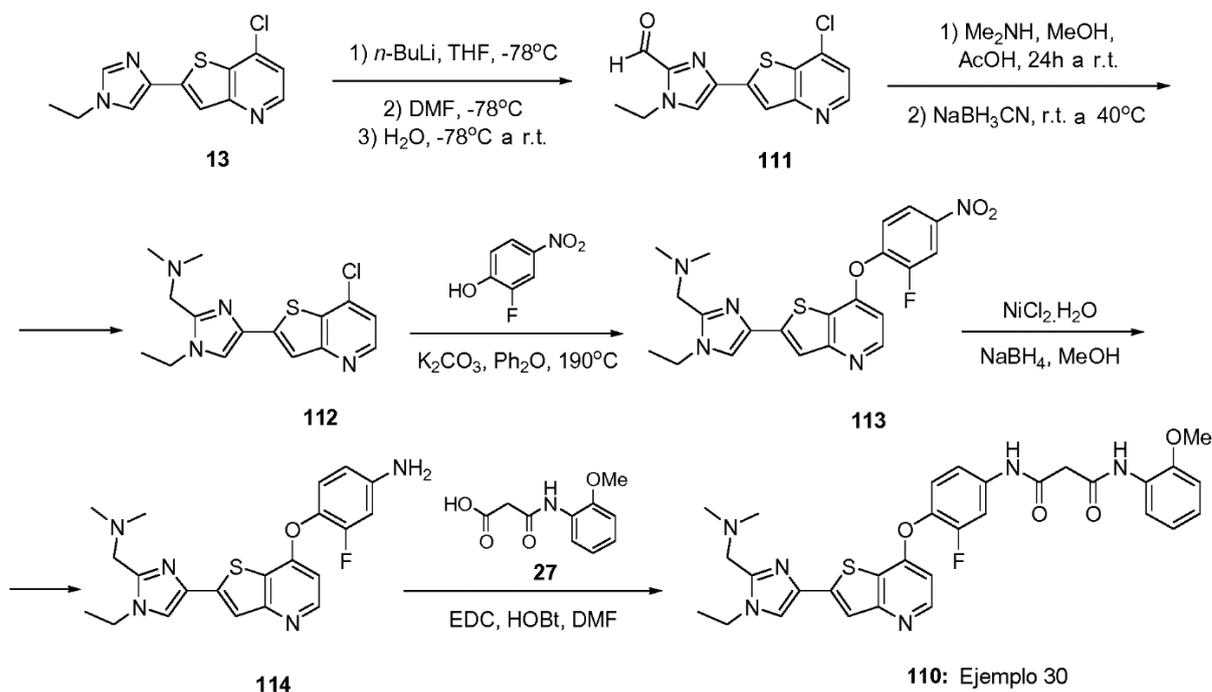
25 Etapa 3: 4-(2-(1-Etil-2-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluoroanilina (109)

Partiendo del nitrocompuesto 108, y siguiendo el mismo procedimiento como se describió anteriormente para la síntesis del compuesto 23 (Esquema 6), el compuesto 109 del título se obtuvo con 16% de rendimiento MS (*m/z*): 369,0 (M+H).

30 Etapa 4: N^1 -(4-(2-(1-Etil-2-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (106)

Partiendo de la amina 109 y del ácido 27, y siguiendo el mismo procedimiento como se describió para la síntesis del compuesto 5d (Esquema 4), el compuesto 106 del título se obtuvo con 9% de rendimiento. RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,60 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 1,2 y 8,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 2,3 y 13,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,57 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,96 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (*m/z*): 560,0 (M+H).

Esquema 24



Ejemplo 30

N^1 -(4-(2-(2-((Dimetilamino)metil)-1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (110)

5

Etapa 1: 4-(7-Clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1-etil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (111)

10

A una disolución de 7-cloro-2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridina (13, Esquema 4) (1,50 g, 5,69 mmoles) en tetrahidrofurano a -78°C (1,3 ml) se le añadió *n*-butil-litio (3,4 ml, 8,53 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 15 minutos. Se añadió lentamente dimetilformamida (0,66 ml, 8,53 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a -78°C hasta la terminación de la reacción. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se paralizó con agua. El precipitado se eliminó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó bien. El producto bruto se purificó mediante trituración con diclorometano, se filtró, se lavó con diclorometano adicional, y se secó para producir el compuesto 111 del título como un sólido amarillo (682 mg, 41 % de rendimiento). MS (m/z): 291,9 (M+H).

15

Etapa 2: 1-(4-(7-Clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1-etil-1*H*-imidazol-2-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (112)

20

Una mezcla del aldehído 111 (344 mg, 1,18 mmoles) y dimetilamina (0,7 ml, 1,41 mmoles) en metanol (24 ml) y acético ácido (pocas gotas) se agitaron a RT toda la noche. Se añadió cianoborohidruro de sodio (237 mg, 3,77 mmoles), y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta la terminación de la reacción. Los disolventes se evaporaron, y se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: 2,5% de MeOH/97,5% de DCM hasta 10% de MeOH/90% de DCM) para producir el compuesto 112 del título como un sólido amarillo (129 mg, 34% de rendimiento). MS (m/z): 321,1 (M+H).

25

Etapa 3: 1-(1-Etil-4-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (113)

30

Partiendo del cloruro de 112 y 2-fluoro-4-nitrofenol, y siguiendo el mismo procedimiento como se describió anteriormente para la síntesis del compuesto 14 (Esquema 4), el compuesto 113 del título se obtuvo como un sólido amarillo con 48% de rendimiento. MS (m/z): 442,1 (M+H).

Etapa 4: 4-(2-(2-((Dimetilamino)metil)-1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluoroanilina (114)

35

Partiendo del nitrocompuesto 113, y siguiendo el mismo procedimiento como se describió anteriormente para la síntesis del compuesto 23 (Esquema 6), el compuesto 114 del título se obtuvo como un sólido amarillo oscuro con 78% de rendimiento. MS (m/z): 412,2 (M+H).

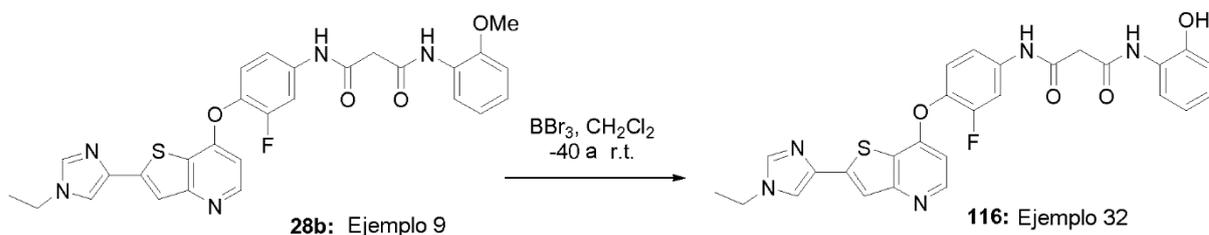
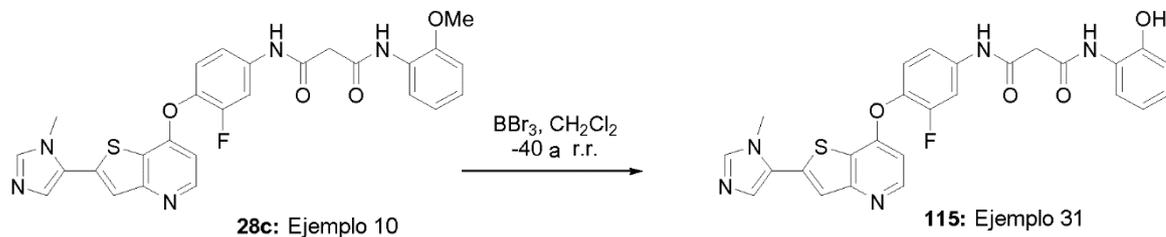
Etapa 5: N^1 -(4-(2-(2-((Dimetilamino)metil)-1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (110)

40

Partiendo de la amina 114 y del ácido 27, y siguiendo el mismo procedimiento como se describió para la síntesis del compuesto 5d (Esquema 4), el compuesto 110 del título se obtuvo como un sólido blanco con 22% de rendimiento. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,4 y 7,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 2,2 y 12,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,94-6,90 (m 1H), 6,57 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,38 (t, 3H). MS (m/z): 603,2 (M+H).

45

Esquema 25

**Ejemplo 31**

5 N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -(2-hidroxifenil)malonamida (115)

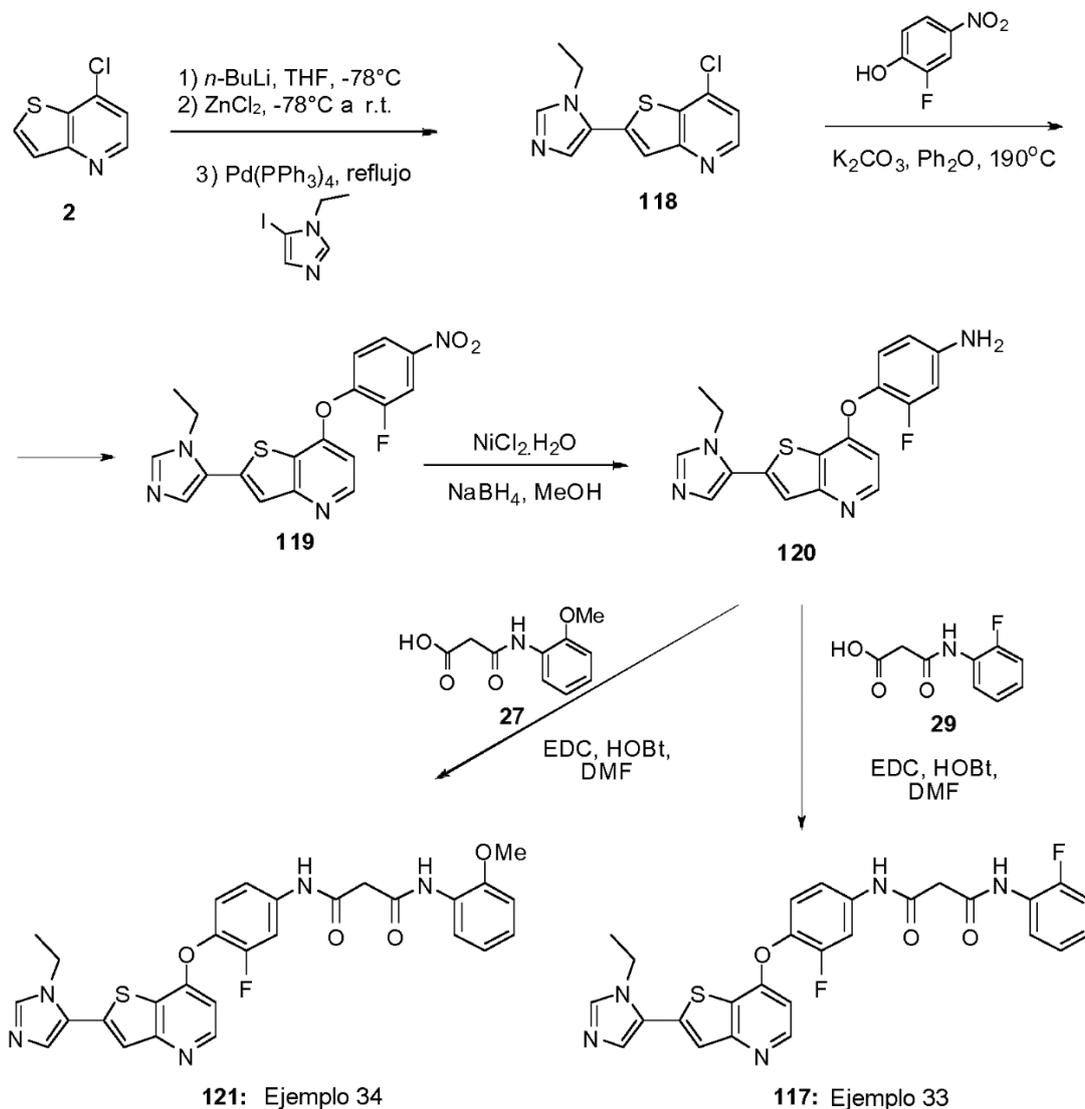
10 A una disolución de compuesto 28c (ejemplo 10, Esquema 8) (115 mg, 0,21 mmoles) en DCM (10 ml) a -40°C se le añadió BBr_3 (1,0 M, 0,86 ml, 0,86 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h, después se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (1 ml) y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Thermo C-18; gradiente: MeOH/agua desde 95:5 hasta 60:40) para producir el compuesto 115 del título (30 mg, 27% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 12,7$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,93-6,84 (m, 2H), 6,75 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,61 (s, 2H). MS (m/z): 518,1 (M+H).

Ejemplo 32

20 N^1 -(4-(2-(1-Étil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-hidroxifenil)malonamida (116)

25 Partiendo del compuesto 28b (ejemplo 10, Esquema 8), y siguiendo el mismo procedimiento como se describió anteriormente para la síntesis del compuesto 115, el compuesto 116 del título se obtuvo como un sólido beige claro con 23% de rendimiento. RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 1,6$ y 8,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 2,0$ y 12,8 Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 6,87 (dd, $J = 1,2$ y 8,0 Hz, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 6,58 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,06 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (m/z): 532,1 (M+H).

Esquema 26

**Ejemplo 33**

5 N^1 -(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-fluorofenil)malonamida (117)

Etapa 1: 7-Cloro-2-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)tieno[3,2-*b*]piridina (118)

10 A una disolución de cloruro de 2 (Esquema 1) (4,77 g, 28,12 mmoles) en THF (120 ml) a -78°C se le añadió lentamente *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 14,06 ml, 35,15 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a -78°C, seguido de la adición lenta de ZnCl₂ (0,5 M en THF, 70,3 ml, 35,15 mmoles). Después de unos pocos minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una hora.

15 A una disolución de 1-etil-5-yodo-1*H*-imidazol (2,04 g, 8,65 mmoles) (Tet. Lett. 2004, 45, 5529) en THF (5 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,81 g, 0,70 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se diluyó con hidróxido de amonio acuoso. La disolución se extrajo con EtOAc, y el extracto se lavó con agua y con salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyentes: DCM, después DCM-MeOH, 97:3, 95:5, 9:1) para producir el compuesto 118 del título (4 g, 54% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (*m/z*): 264,1 (M+H).

20

Etapa 2: 2-(1-Etil-1*H*-imidazol-5-il)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridina (119)

25 A una disolución de 118 (4 g, 15,16 mmoles) en Ph₂O (60 ml) se le añadió 2-fluoro-4-nitrofenol (4,76 g, 30,33 mmoles) y carbonato de potasio (8,38 g, 60,66 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 195°C durante 18

h, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyentes: EtOAc/hex (9/1 hasta 5/5) después MeOH/CH₂Cl₂ (98/2)), para producir el compuesto 119 del título (3,05 g, 52% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (m/z): 385,0 (M+H).

5 Etapa 3: 4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluoroanilina (120)

10 A una disolución del nitrocompuesto 119 (3,05 g, 7,93 mmoles) en MeOH/THF (50 ml/50 ml) se le añadió NiCl₂ x 6H₂O (3,77 g, 15,86 mmoles) y NaBH₄ (1,18 g, 31,73 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h, se concentró hasta sequedad, y el sólido resultante se disolvió en HCl 2 M. La disolución ácida se hizo básica entonces con disolución acuosa de hidróxido de amonio y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyentes: DCM-MeOH, 98:2, 95:5, 9:1) para producir el compuesto 120 del título (2,00 g, 71% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (m/z): 355,1 (M+H).

15 Etapa 4: N¹-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-(2-fluorofenil)malonamida (117)

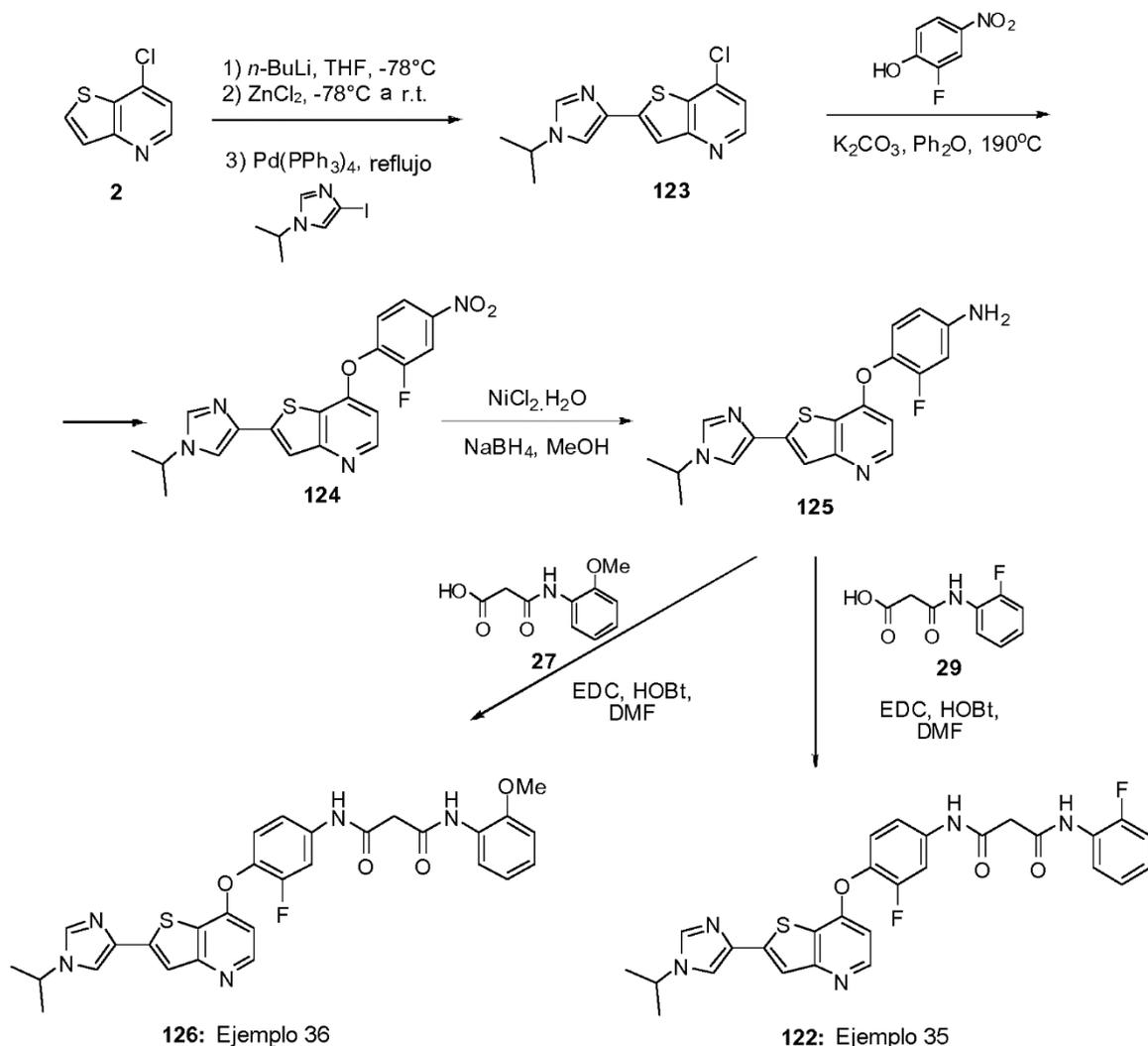
20 A una disolución del aminocompuesto 120 (400 mg, 1,08 mmoles) en DMF (10 ml), se añadieron ácido 3-(2-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (444 mg, 2,25 mmoles), EDC (519 mg, 2,70 mmoles) y HOBt (364 mg, 2,70 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h. La disolución se extrajo con EtOAc, y el extracto se lavó con agua, con cloruro de amonio acuoso y con salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyentes: DCM-MeOH, 98:2, 95:5) para producir el compuesto 117 del título (348 mg, 58% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,10-7,76 (m, 1H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,4 y 13,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,6 y 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (m/z): 534,1 (M+H).

Ejemplo 34

30 N¹-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (121)

35 El compuesto 121 del título (Esquema 26) se obtuvo de forma similar al compuesto 117 (ejemplo 33, Esquema 26), partiendo de la amina 120 y sustituyendo el ácido 29 por el ácido 27. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,4 y 13,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,6 y 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,12-7,4 (m, 2H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Esquema 27

**Ejemplo 35**

5 N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)- N^2 -2-fluorofenil)malonamida (122)

Etapa 1: 7-Cloro-2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridina (123)

10 A una disolución de cloruro 2 (Esquema 1) (2,93 g, 17,31 mmoles) en THF (120 ml) a -78°C se le añadió lentamente $n\text{-BuLi}$ (2,5 M en hexano, 8,66 ml, 21,64 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a -78°C , seguido de la adición lenta de ZnCl_2 (1 M en THF, 21,6 ml, 21,64 mmoles). Después de unos pocos minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una hora.

15 A una disolución de 4-yodo-1-isopropil-1H-imidazol (2,04 g, 8,65 mmoles) [Tet. Lett. 2004, 45, 5529] en THF (5 ml) se le añadió $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,500 g, 0,43 mmoles), y la mezcla de reacción, que se calentó a reflujo durante 5 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con hidróxido de amonio acuoso. La disolución se extrajo con EtOAc, y el extracto se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyentes: DCM, después DCM-MeOH, 97:3, 95:5, 9:1) para producir el compuesto 123 del título (1,16 g, 24% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (m/z): 278,0 (M+H).

20

Etapa 2: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridina (124)

25 A una disolución de 123 (1,16 g, 4,18 mmoles) en Ph_2O (20 ml) se le añadió 2-fluoro-4-nitrofenol (1,31 g, 8,37 mmoles) y carbonato de potasio (2,31 g, 16,72 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 195°C durante 18 h, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

(eluyentes: EtOAc/hex (9/1 hasta 5/5), después MeOH/CH₂Cl₂ (98/2)) para producir el compuesto 124 del título (1,47 g, 88% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (m/z): 399,0 (M+H).

Etapa 3: 3-Fluoro-4-(2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)anilina (125)

5 A una disolución del nitrocompuesto 124 (1,47 g, 3,68 mmoles) en MeOH/THF (50 ml/50 ml) se le añadió NiCl₂ x 6H₂O (1,75 g, 7,37 mmoles) y NaBH₄ (550 mg, 14,75 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h, después se concentró hasta sequedad, y el sólido resultante se disolvió en HCl 2 M. La disolución ácida se hizo
10 básica entonces con disolución acuosa de hidróxido de amonio, y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyentes: DCM-MeOH, 98:2, 95:5, 9:1) para producir el compuesto 125 del título (3,31 g, 88% de rendimiento) como un sólido rosa. MS (m/z): 368,1 (M+H).

15 Etapa 4: N¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-2-fluorofenil)malonamida (122)

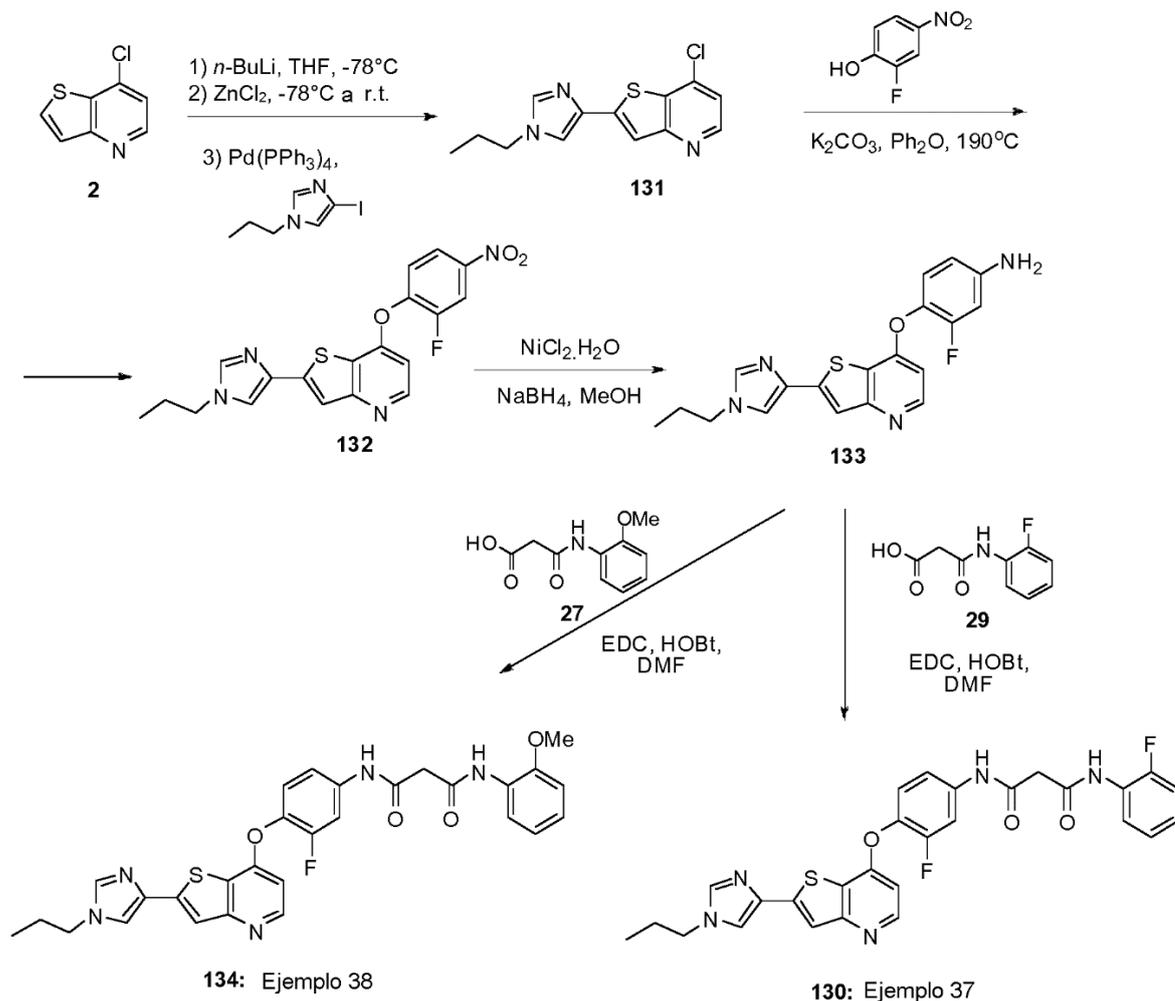
A una disolución del aminocompuesto 125 (400 mg, 1,08 mmoles) en DMF (20 ml), se añadieron ácido 3-(2-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (427 mg, 2,17 mmoles), EDC (352 mg, 2,60 mmoles) y HOBt (499 mg, 2,60 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h. La disolución se extrajo con EtOAc, y el extracto se lavó
20 con agua, con cloruro de amonio acuoso y con salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyentes: DCM-MeOH, 98:2, 95:5) para producir el compuesto 122 del título (384 mg, 65% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,6 y 7,2 Hz, 1H),
25 8,04-7,96 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 2,4 y 12,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 1,6 y 8,8 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 2H), 6,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,48 (quin, J = 6,4 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 3,62 (s, 2H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (m/z): 548,1 (M+1).

Ejemplo 36

30 N¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (126)

El compuesto 126 del título (Esquema 27) se obtuvo de forma similar al compuesto 122 (ejemplo 35, Esquema 27), partiendo de la amina 125 y sustituyendo el ácido 29 por el ácido 27. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,58 (s, 1H),
35 9,64 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,6 y 7,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,4 y 12,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,6 y 8,8 Hz, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,92 (ddd, J = 2,4, 7,2 y 8,8 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,48 (quin, J = 6,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS (m/z): 559,2 (M+H).

Esquema 28

**Ejemplo 37**

5 N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -(2-fluorofenil)malonamida (130)

Etapas 1: 7-Cloro-2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridina (131)

10 A una disolución de cloruro 2 (Esquema 1) (4,38 g, 25,84 mmoles) en THF (120 ml) a -78°C se le añadió lentamente n -BuLi (2,5 M en hexano, 12,9 ml, 32,31 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a -78°C , seguido de la adición lenta de ZnCl_2 (0,5 M en THF, 64,6 ml, 32,31 mmoles). Después de unos pocos minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una hora.

15 A una disolución de 4-yodo-1-propil-1H-imidazol (3,05 g, 12,92 mmoles)[Tet. Lett. 2004, 45, 5529] en THF (5 ml) se añadió $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,74 g, 0,64 mmoles), y la mezcla de reacción que se calentó a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se diluyó con hidróxido de amonio acuoso. La disolución se extrajo con EtOAc, el extracto se lavó con agua y con salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyentes: DCM, después DCM-MeOH, 97:3, 95:5) para producir el compuesto 131 del título (3,37 g, 47% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (m/z): 278,0 (M+H).

Etapas 2: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridina (132)

25 A una disolución de 131 (3,37 g, 12,13 mmoles) en Ph_2O (40 ml) se le añadió 2-fluoro-4-nitrofenol (3,81 g, 24,26 mmoles) y carbonato de potasio (6,70 g, 48,52 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 195°C durante 20 h, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyentes: EtOAc/hex (9/1 hasta 5/5), después MeOH/DCM (98/2)), para producir el compuesto 132 del título (4,13 g, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (m/z): 399,0 (M+H).

Etapas 3: 3-Fluoro-4-(2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)anilina (133)

A una disolución del nitrocompuesto 132 (4,13 g, 10,36 mmoles) en MeOH/THF (100 ml/100 ml) se le añadió NiCl₂ x 6H₂O (4,92 g, 20,73 mmoles) y NaBH₄ (1,54 mg, 41,44 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h, se concentró hasta sequedad, y el sólido resultante se disolvió en HCl 2 M. La disolución ácida se hizo básica entonces con disolución acuosa de hidróxido de amonio y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyentes: DCM-MeOH, 98:2, 95:5) para producir el compuesto 133 del título (3,31 g, 86% de rendimiento) como un sólido rosa. MS (m/z): 368,1 (M+H).

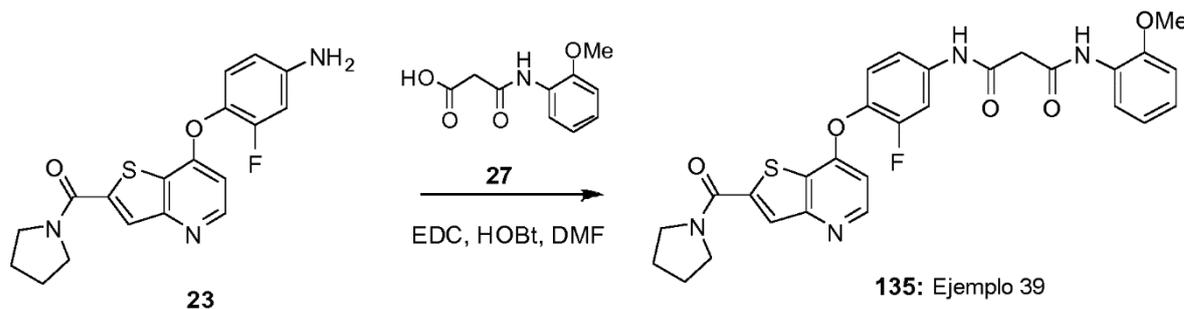
Etapas 4: N¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-(2-fluorofenil)malonamida (130)

A una disolución del aminocompuesto 133 (400 mg, 1,08 mmoles) en DMF (20 ml), se añadieron ácido 3-(2-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (29) (427 mg, 2,17 mmoles), EDC (352 mg, 2,60 mmoles) y HOBt (499 mg, 2,60 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h. La disolución se extrajo con EtOAc, y el extracto se lavó con agua, con cloruro de amonio acuoso y con salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyentes: DCM-MeOH, 98:2, 95:5) para producir el compuesto 130 del título (215 mg, 36% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,56 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,10-7,96 (m, 1H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,6 y 12,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,0 y 8,8 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 6,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,78 (sex, J = 7,2 Hz, 2H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (m/z): 548,1 (M + H).

Ejemplo 38N¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (134)

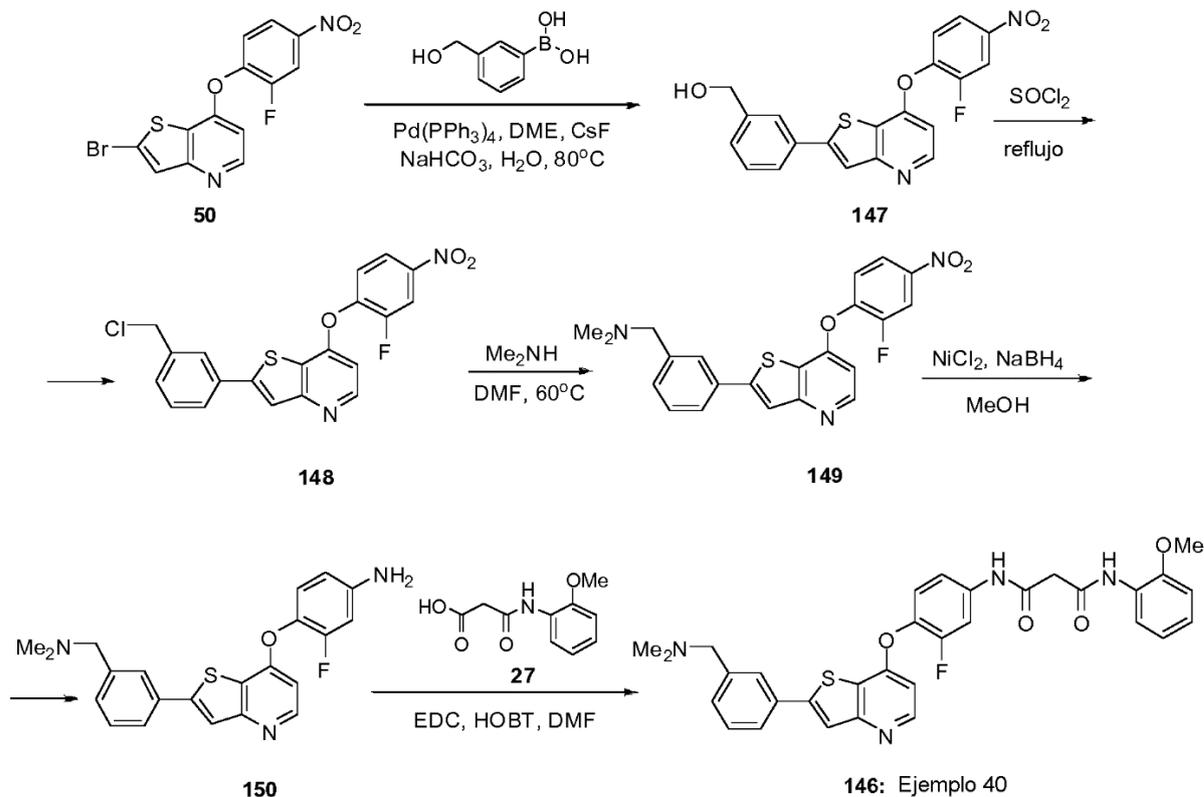
El compuesto 134 del título (Esquema 28) se obtuvo de forma similar al compuesto 130 (ejemplo 37, Esquema 28) partiendo de la amina 133 y sustituyendo el ácido 29 por el ácido 27. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,2 y 8,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,6 y 12,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,0 y 8,8 Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,92 (ddd, J = 2,4, 6,4 y 8,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 1,78 (sex, J = 7,2 Hz, 2H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (m/z): 559,2 (M+H).

Esquema 29

**Ejemplo 39**N¹-(3-Fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (135)

Partiendo de (7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (23, Esquema 6) y del ácido 27, y siguiendo el mismo procedimiento como se describió anteriormente para la síntesis del compuesto 130 (Esquema 28, ejemplo 37), el compuesto 135 del título se obtuvo como un sólido blanco con 51% de rendimiento. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,65 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, J = 13,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,20 (m, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,97 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H). MS (m/z): 549,2 (M+H).

Esquema 30

**Ejemplo 40**

- 5 *N*¹-(4-(2-(3-((Dimetilamino)metil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (146)

Etapa 1: (3-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)fenil)metanol (147)

- 10 Partiendo del nitrocompuesto 50 y ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico, y siguiendo el mismo procedimiento como se describió para la síntesis del compuesto 63 (Esquema 15), el compuesto 147 del título se obtuvo como un sólido marrón-beige con 71% de rendimiento. MS (m/z): 397,0 (M+H).

Etapa 2: 2-(3-(Clorometil)fenil)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridina (148)

- 15 El hidroxi-compuesto 147 (685 mg, 1,73 mmoles) se suspendió en cloruro de tionilo (8,6 ml), y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante alrededor de una hora. La mezcla se enfrió hasta RT, y después se vertió en una mezcla de hielo/agua. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bien para producir el compuesto 148 del título como un sólido amarillo (730 mg, 93% de rendimiento). MS (m/z): 415,0 (M+H).

Etapa 3: 1-(3-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (149)

- 25 A una suspensión del cloruro 148 (3,8 g, 8,42 mmoles) en dimetilformamida (42 ml) se le añadió dimetilamina (8,4 ml, 16,84 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C. Después de pocas horas, la reacción se terminó y la dimetilformamida se evaporó. El residuo se trituró con acetato de etilo, se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó para producir el compuesto 149 del título como un sólido amarillo (1,71 g, 48% de rendimiento). MS (m/z): 424,0 (M+H).

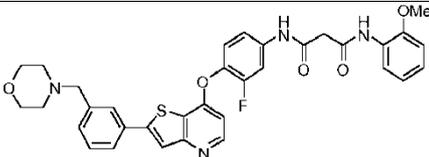
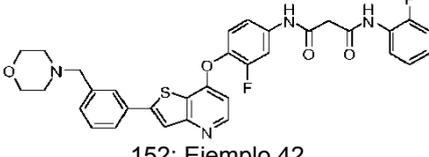
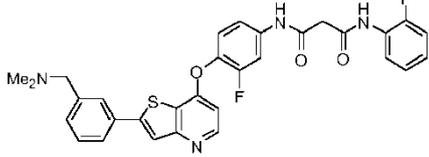
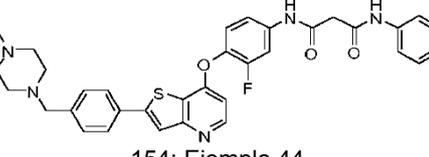
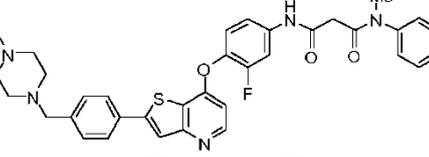
Etapa 4: 4-(2-(3-((Dimetilamino)metil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluoroanilina (150)

- 30 Partiendo del compuesto 149, y siguiendo el mismo procedimiento como se describió anteriormente para la síntesis del compuesto 23 (Esquema 6), el compuesto 150 del título se obtuvo con 44% de rendimiento. MS (m/z): 394,0 (M+H).

Etapas 5: N^1 -(4-(2-(3-((Dimetilamino)metil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (146)

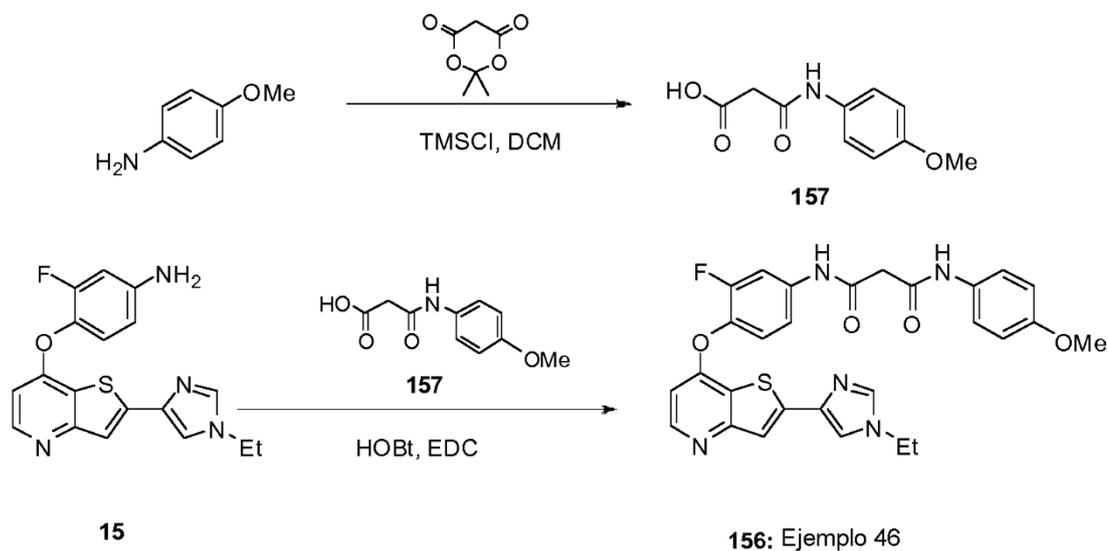
- 5 A una disolución de la amina 150 (334 mg, 0,85 mmoles), ácido 3-(2-metoxifenilamino)-3-oxopropanoico (27) (355 mg, 1,70 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (275 mg, 2,04 mmoles) en dimetilformamida (8,5 ml) se le añadió hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (391 mg, 2,04 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la terminación de la reacción. La dimetilformamida se evaporó, y el residuo se paralizó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto 146 del título como un sólido blanco (180 mg, 36% de rendimiento). RMN 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,52-8,50 (m, 1H), 8,08-8,06 (m, 2H), 7,88 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,51-7,38 (m, 4H), 7,07 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,18 (s, 6H). MS (m/z): 585,2 (M+H).
- 15 Los compuestos 151 (ejemplo 41), 152 (ejemplo 42), 153 (ejemplo 43), 154 (ejemplo 44) y 155 (ejemplo 45) se prepararon según el Esquema 30.

Tabla 4

Comp.	Ejemplo	Estructura	Caracterización
151	41	 <p>151: Ejemplo 41 N^1-(3-Fluoro-4-(2-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)-N^3-(2-metoxifenil)malonamida</p>	RMN 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,61 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,51 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,08-8,06 (m, 2H), 7,89 (d, $J=13,1$ Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,54-7,40 (m, 4H), 7,07 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,65-3,56 (m, 8H), 2,40 (s, 4H).
152	42	 <p>152: Ejemplo 42 N^1-(3-Fluoro-4-(2-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)-N^3-(2-fluorofenil)malonamida</p>	RMN 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,51 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01-7,90 (m, 1H), 7,87 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,53-7,40 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,02-7,15 (m, 2H), 6,65 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 3,63-3,56 (m, 8H), 2,40 (s, 4H).
153	43	 <p>153: Ejemplo 43 N^1-(4-(2-(3-((Dimetilamino)metil)fenil)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N^3-(2-fluorofenil)malonamida</p>	RMN 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,51 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,89 (dd, $J=12,9 / 2,3$ Hz, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,53-7,38 (m, 4H), 7,31-7,20 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,65 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,19 (s, 6H).
154	44	 <p>154: Ejemplo 44 N^1-(3-Fluoro-4-(2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)-N^3-fenilmalonamida</p>	RMN 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,63 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,50 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (dd, $J=13,0/2,3$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,53-7,42 (m, 3H), 7,33 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,64 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,38-2,17 (m, 8H), 2,15 (s, 3H).
155	45	 <p>155: Ejemplo 45 N^1-(3-Fluoro-4-(2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)-N^3-(2-metilfenil)malonamida</p>	RMN 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,32 (s, 1H), 8,50 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 3H), 7,50-7,13 (m, 9H), 6,62 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,23-3,21 (m, 5H), 2,49-2,20 (m, 8H), 2,15 (s, 3H).

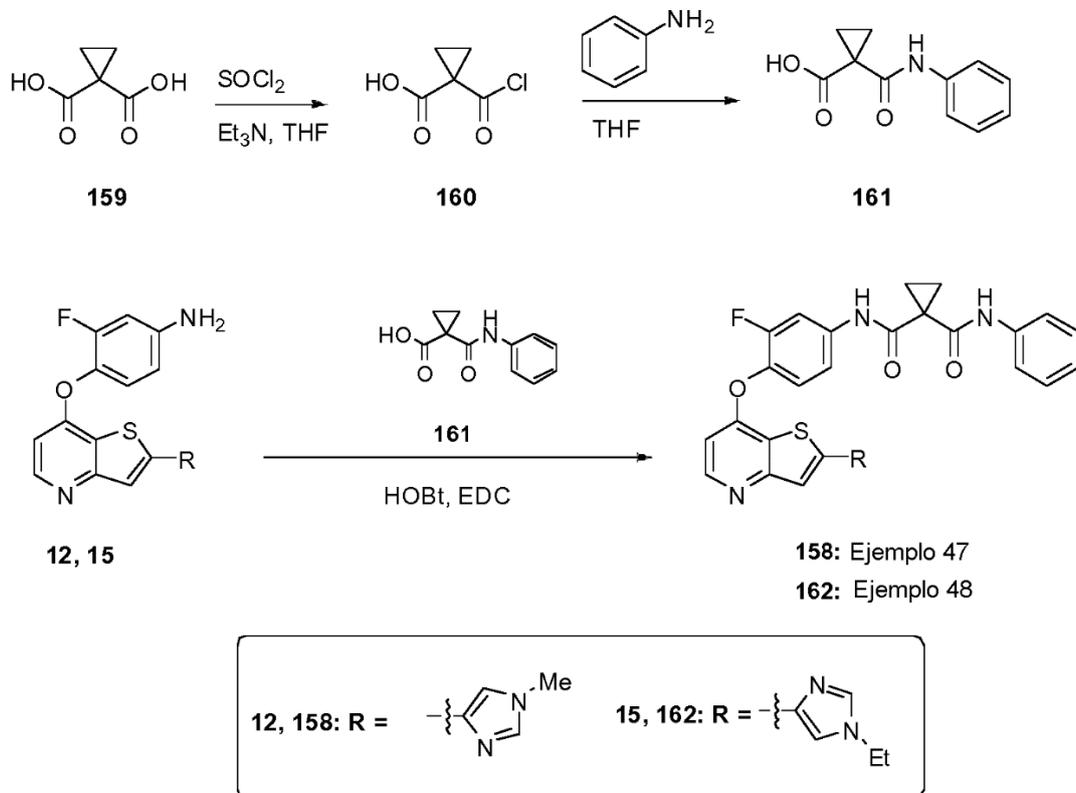
Comp.	Ejemplo	Estructura	Caracterización
		il)metil)fenil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)- <i>N</i> ³ -metil- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida	

Esquema 31

**Ejemplo 46**

- 5 *N*¹-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(4-metoxifenil)malonamida (156)
- Etapa 1: Ácido 3-(4-metoxifenilamino)-3-oxopropanoico (157)
- 10 Partiendo de 4-metoxianilina, y siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 27 (ejemplo 8, Esquema 8), el compuesto 157 del título se obtuvo con 56% de rendimiento. MS (m/z): 210,0 (M+H).
- Etapa 2: *N*¹-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluoro fenil)-*N*³-(4-metoxifenil)malonamida (156)
- 15 Partiendo de la amina 15 (Esquema 4), y siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 28a (ejemplo 8, etapa 2, Esquema 8), el compuesto 156 del título se obtuvo con 42% de rendimiento. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,54 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,2Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,4 y 13,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 1,0 y 9,0 Hz, 1H), 6,89-6,87 (m, 2H), 6,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 1,42 (t, 3H). MS (m/z): 546,0 (M+H).
- 20

Esquema 32

**Ejemplo 47**

5 *N*-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (158)

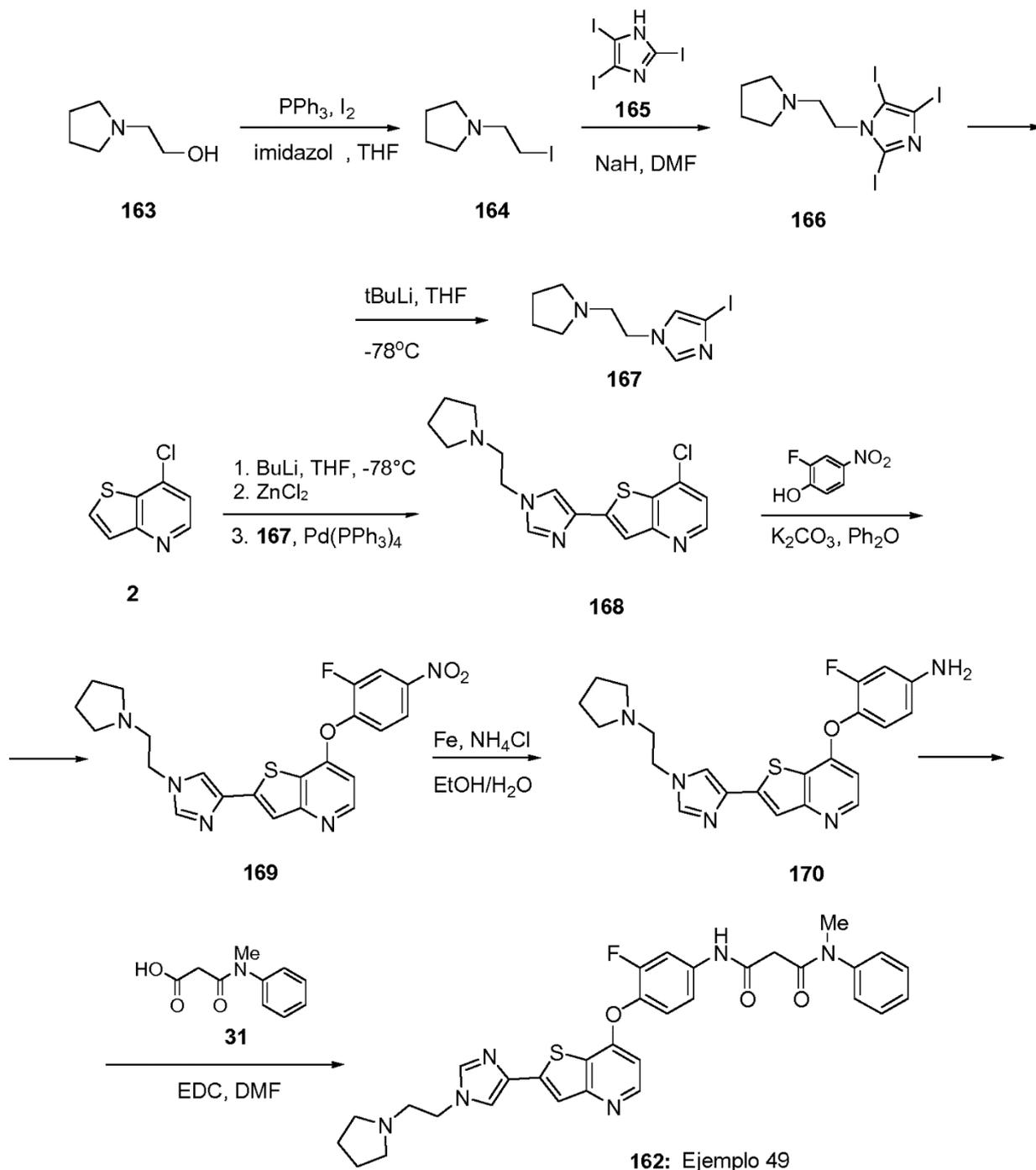
Etapa 1: Ácido 1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (161)

10 A una disolución de diácido 159 (2,5 g, 19,2 mmoles) en THF (500 ml), se le añadió gota a gota Et_3N (1,40 ml, 19,2 mmoles) bajo nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 30 min. a 0°C antes de añadir cloruro de tionilo (2,68 ml, 19,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. adicionales a 0°C [para generar *in situ* el cloruro de acilo 160], seguido de la adición de una disolución de anilina (2,22 ml, 21,2 mmoles) en THF (25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 0°C , después se diluyó con EtOAc, y se extrajo tres veces con disolución 2 N de NaOH. La fase acuosa se valoró con disolución 2 N de HCl hasta pH ~1-2, y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto (161) del título (2,86 g, 72% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (m/z): 206,0 (M+H).

Etapa 2: *N*-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (158)

20 Partiendo de la amina 15 y del ácido 161, y siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 28a (ejemplo 8, etapa 2, Esquema 8), el compuesto 158 del título se obtuvo con 65% de rendimiento. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,35 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,1 y 14,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 2,2 y 8,8 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 1,9 y 8,8 Hz, 2H), 7,45 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,05 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 6,52 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,04 (q, 2H), 1,40 (s, 4H), 1,38 (t, 3H). MS (m/z): 542,1 (M+H).

Esquema 33

**Ejemplo 49**

- 5 N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazo1-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -metil- N^3 -fenilmalonamida (162)

Etapa 1: 1-(2-Yodoetil)pirrolidina x HI (164)

- 10 Una suspensión de trifetilfosfina (4,46 g, 17,7 mmoles), imidazol (1,2 g, 17,7 mmoles) y yodo (4,50 g, 17,7 mmoles) en THF (90 ml) se agitó durante 5 min. antes de añadir gota a gota 2-(pirrolidin-1-il)etanol (163) (2 ml, 17,7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó varias veces con EtOAc, y se secó toda la noche para producir el compuesto 164 del título (4,85 g, 76%) como un sólido blanco. MS (m/z): 226,0 (M+H).

Etapa 2: 2,4,5-Triyodo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol (166)

5 A una disolución de 2,4,5-triyodo-1H-imidazol (165) (4,08 g, 9,1 mmoles) en DMF (28ml) a 0°C, se le añadió NaH (1,46 g, 36,4 mmoles) en porciones durante 30 min., después se le añadió 1-(2-yodoetil)pirrolidina x HI 164 (4,85 g, 13,65 mmoles) a 0°C, y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante un período de 4 h. Se añadió EtOAc (50 ml), y la mezcla se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃. La fase orgánica se separó y se extrajo con disolución de ácido cítrico (3%), el extracto acuoso ácido se basificó con disolución de 2 N NaOH hasta pH ~10, el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto 166 del título (1,75 g, 35%) como un sólido marrón claro. MS (m/z): 543,5 (M+H).

Etapa 3: 4-Yodo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol (167)

15 A una disolución de 2,4,5-triyodo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol (166) (1,75 g, 3,22 mmoles) en THF (32 ml) a -78°C se le añadió tBuLi (7,57 ml, 12,88 mmoles) gota a gota durante un período de una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto 167 del título (0,9 g, 96% de rendimiento) como un jarabe amarillo oscuro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,59 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,02 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 1,63 (m, 4H). MS (m/z): 292,1 (M+H).

Etapa 4: 7-Cloro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridina (168)

25 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 123 (Esquema 27), pero sustituyendo 4-yodo-1-isopropil-1H-imidazol por el compuesto 167, el compuesto 168 del título se obtuvo con 47% de rendimiento como un sólido amarillo. MS (m/z): 333,0 (M+H).

Etapa 5: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridina (169)

30 Partiendo del compuesto 168, y siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 124 (Esquema 27), el compuesto 169 del título se obtuvo con 61% de rendimiento como un sólido amarillo. MS (m/z): 454,0 (M+H).

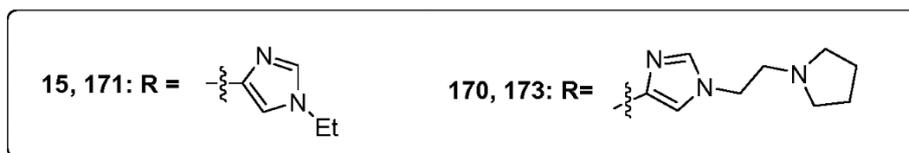
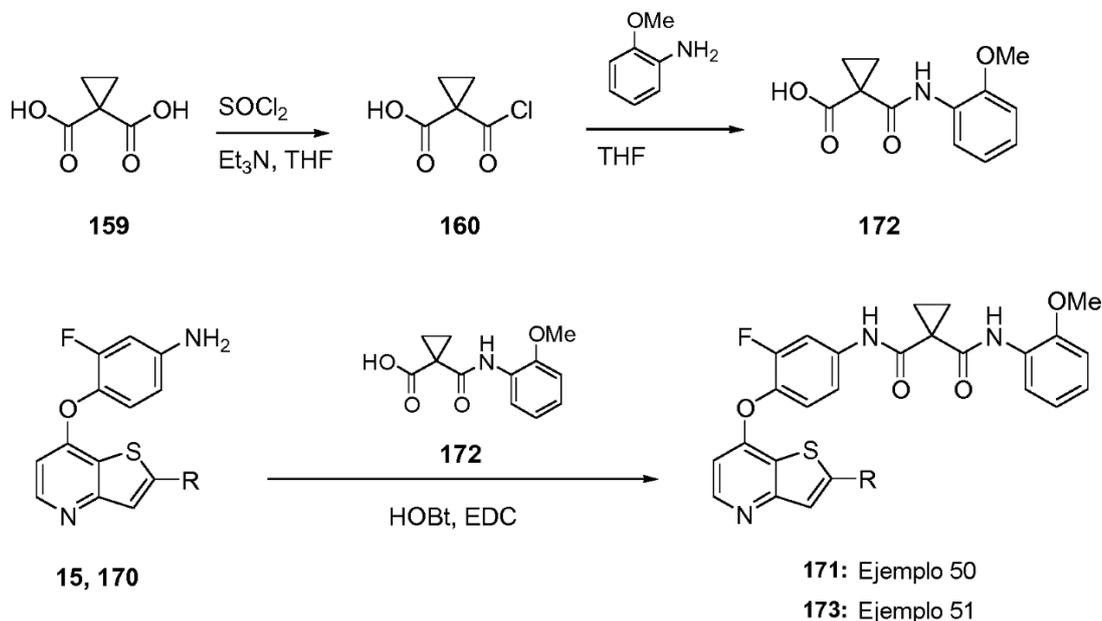
Etapa 6: 3-Fluoro-4-(2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)anilina (170)

35 A una disolución del nitrocompuesto 169 (400 mg, 0,88 mmoles) en EtOH/H₂O (8 ml/4 ml) a 100°C (baño) se le añadió hierro en polvo (420 mg, 7,48 mmoles) y NH₄Cl (41 mg, 0,76 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a la temperatura reflujo durante una hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se recogió y se concentró para proporcionar el compuesto 170 del título (4,20 mg, 88% de pureza) como un sólido amarillo. MS (m/z): 424,0 (M+H).

Etapa 7: N¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-metil-N³-fenilmalonamida (162)

45 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 28a (ejemplo 8, etapa 2), pero sustituyendo la amina 9 por la amina 170, el compuesto 162 del título se obtuvo con 47% de rendimiento. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,29 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,39 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 6,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,19 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 1,65 (s, 4H). MS (m/z): 599,0 (M+H).

Esquema 34

**Ejemplo 50**

- 5 *N*-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-(2-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (171)

Etapa 1: Ácido 1-(2-metoxifenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (172)

- 10 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 161 (Esquema 32), pero sustituyendo la anilina por 2-metoxianilina, el compuesto 172 del título se obtuvo con 44% de rendimiento. *M/S* (*m/z*): 236,0 (*M+H*).

- 15 Etapa 2: *N*-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-(2-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (171)

- 20 Partiendo de la amina 15, y siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 28a (ejemplo 8, etapa 2, Esquema 8), pero sustituyendo ácido 27 por el ácido 172, el compuesto 171 del título se obtuvo con 33% de rendimiento. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,29 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,04 (q, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,59 (s, 2H), 1,55 (s, 2H), 1,38 (t, 3H). *MS* (*m/z*): 572,0 (*M+H*).

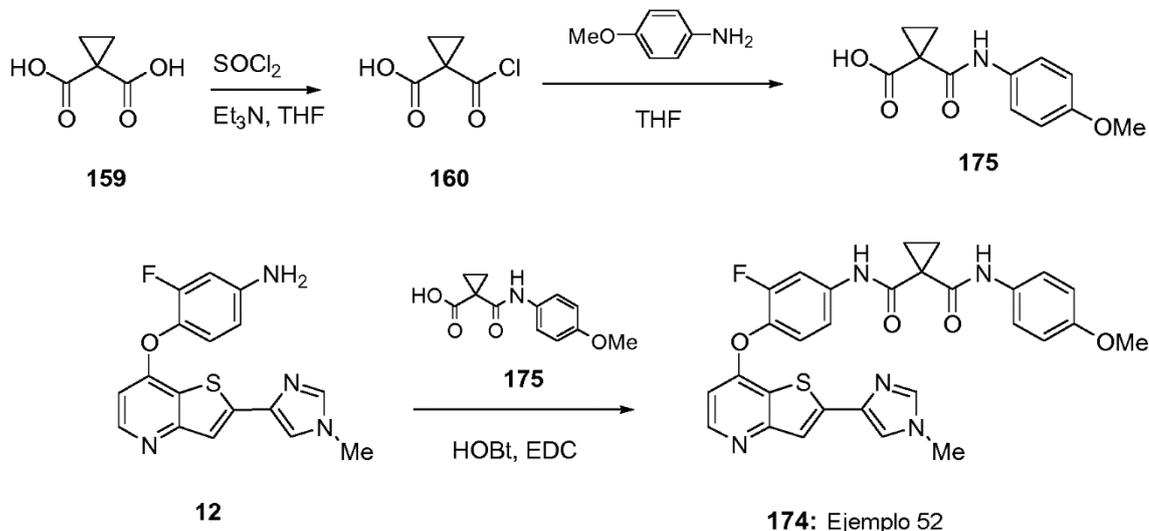
Ejemplo 51

- 25 *N*-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*-(2-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (173)

- 30 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 28a (ejemplo 8, etapa 2, Esquema 8), pero sustituyendo la amina 9 por la amina 65 y el ácido 27 por el ácido 172, el compuesto 173 del título se obtuvo con 11% de rendimiento. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,29 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,47 (s, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,55 (m, 2H). *MS* (*m/z*): 641,0 (*M+H*).

35

Esquema 35

**Ejemplo 52**

- 5 *N*-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*-(4-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (174)

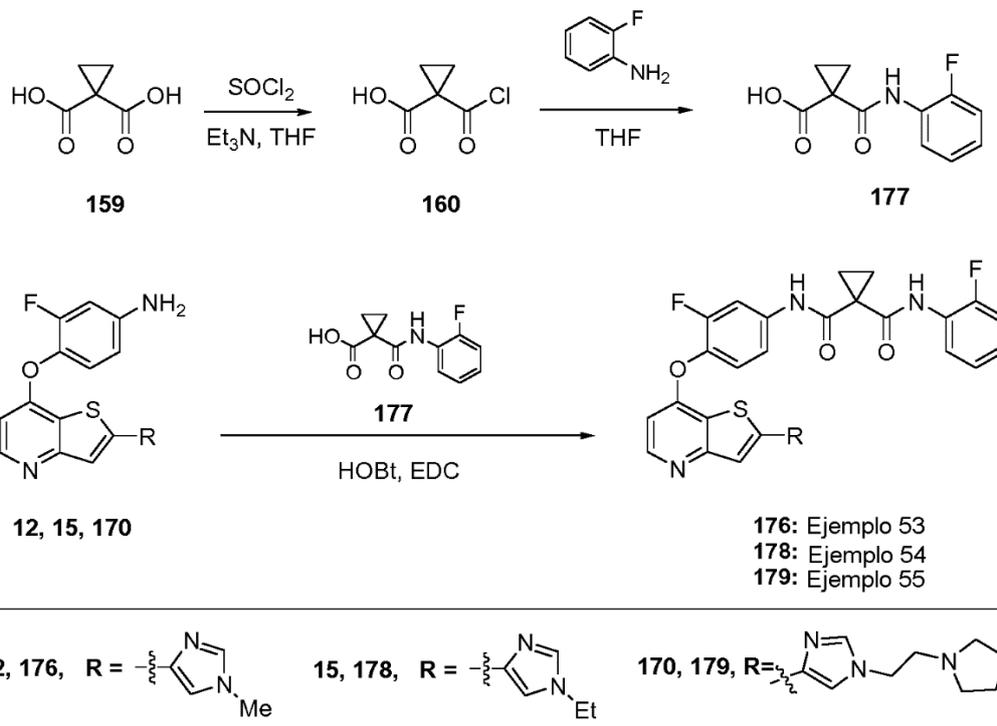
Etapa 1: Ácido 1-(2-metoxifenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (175)

- 10 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 161 (Esquema 32), pero sustituyendo la anilina por 4-metoxianilina, el compuesto 175 del título se obtuvo con 68% de rendimiento. *M/S* (*m/z*): 236,0 (*M+H*).

Etapa 2: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*-(4-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (174)

- 15 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 5c (Esquema 3), pero sustituyendo el aminoácido 1 por el ácido 175, el compuesto 174 del título se obtuvo con 44% de rendimiento. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,44 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 1,2 y 7,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,42 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,44 (t, 3H).
- 20 MS (*m/z*): 558,0 (*M+H*).

Esquema 36

**Ejemplo 53**

- 5 *N*-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (176)

Etapa 1: Ácido 1-(2-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (68)

- 10 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 161 (Esquema 32), pero sustituyendo la anilina por 2-fluoroanilina, el compuesto 177 del título se obtuvo con 57% de rendimiento. M/S (m/z): 224,0 (M+H).

Etapa 2: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*-(4-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (176)

- 15 Partiendo de la amina 12, siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 5c (Esquema 3), pero sustituyendo el ácido 1 por el ácido 177, el compuesto 176 del título se obtuvo con 30% de rendimiento. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,34 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,60-1,53 (m, 4H). MS (m/z): 546,1 (M+H).

Ejemplo 54

- 25 *N*-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (178)

- 30 Partiendo de la amina 15, siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 5d (Esquema 4), pero sustituyendo el ácido 1 por el ácido 177, el compuesto 178 del título se obtuvo con 13% de rendimiento. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,34 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,77 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 2H), 6,54 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,04 (q, 2H), 1,60-1,53 (m, 4H), 1,38 (t, 3H). MS (m/z): 560,2 (M+H).

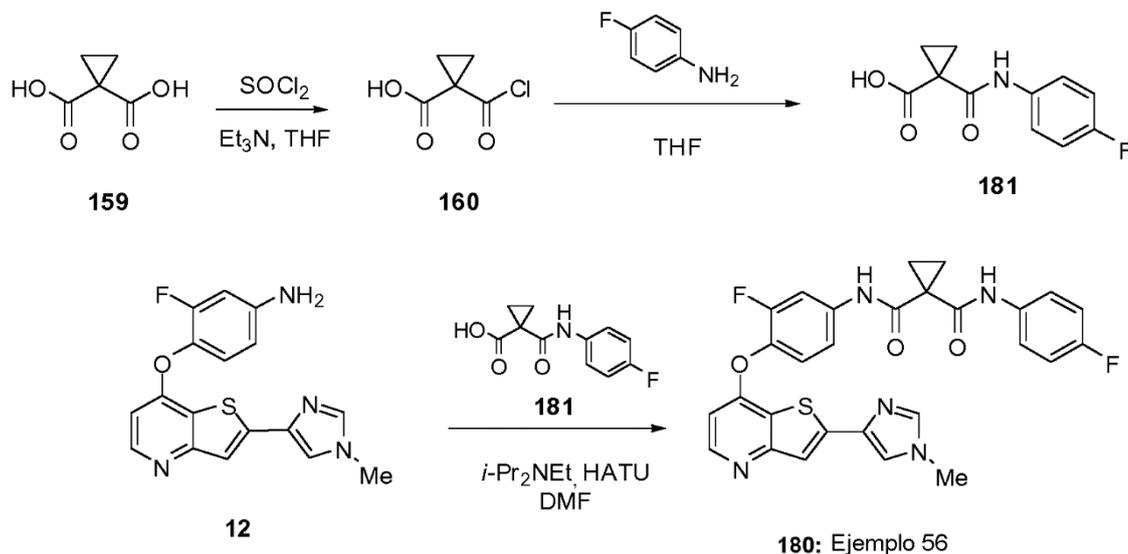
Ejemplo 55

- 35 *N*-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (179)

Partiendo de la amina 170 (Esquema 33), siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 28a

(ejemplo 8, etapa 2), pero sustituyendo el ácido 27 por el ácido 177, el compuesto 179 del título se obtuvo con 11% de rendimiento. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,28 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,9Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 2,1 y 9,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,54 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 4,12 (q, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,67-1,64 (m, 4H), 1,60-1,53 (m, 4H). MS (m/z): 629,1 (M+H).

Esquema 37

**Ejemplo 56**

10

N-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (180)

15

Etapa 1: Ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (181)

Seguendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 161 (Esquema 32), pero sustituyendo la anilina por 4-fluoroanilina, el compuesto 181 del título se obtuvo con 57% de rendimiento. MS (m/z): 224,0 (M+H).

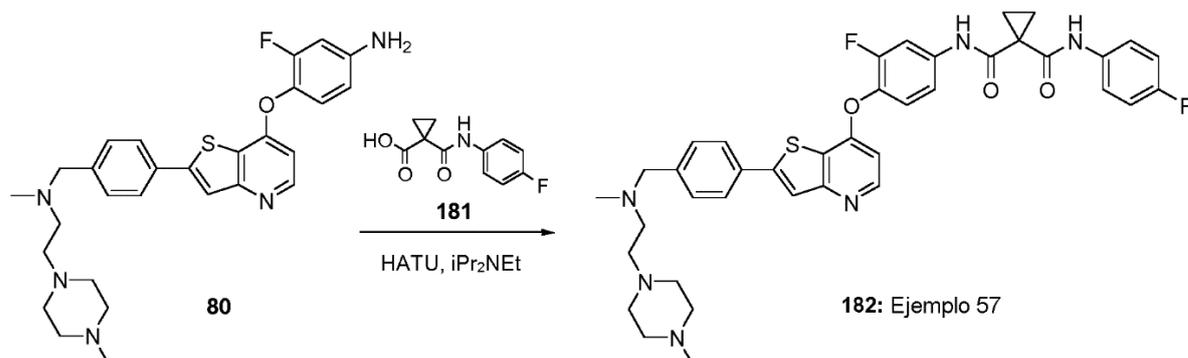
20

Etapa 2: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (180)

25

Partiendo de la amina 12 (Esquema 3) y siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 5c (ejemplo 3, Esquema 3), pero sustituyendo ácido 1 por el ácido 181, el compuesto 180 del título se obtuvo con 24% de rendimiento. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,39 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 14,2 y 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 2,0 y 8,8 Hz, 1H), 7,43 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,55 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 3,71 (s, 3H), 1,44 (m, 4H). MS (m/z): 546,0 (M+H).

Esquema 38

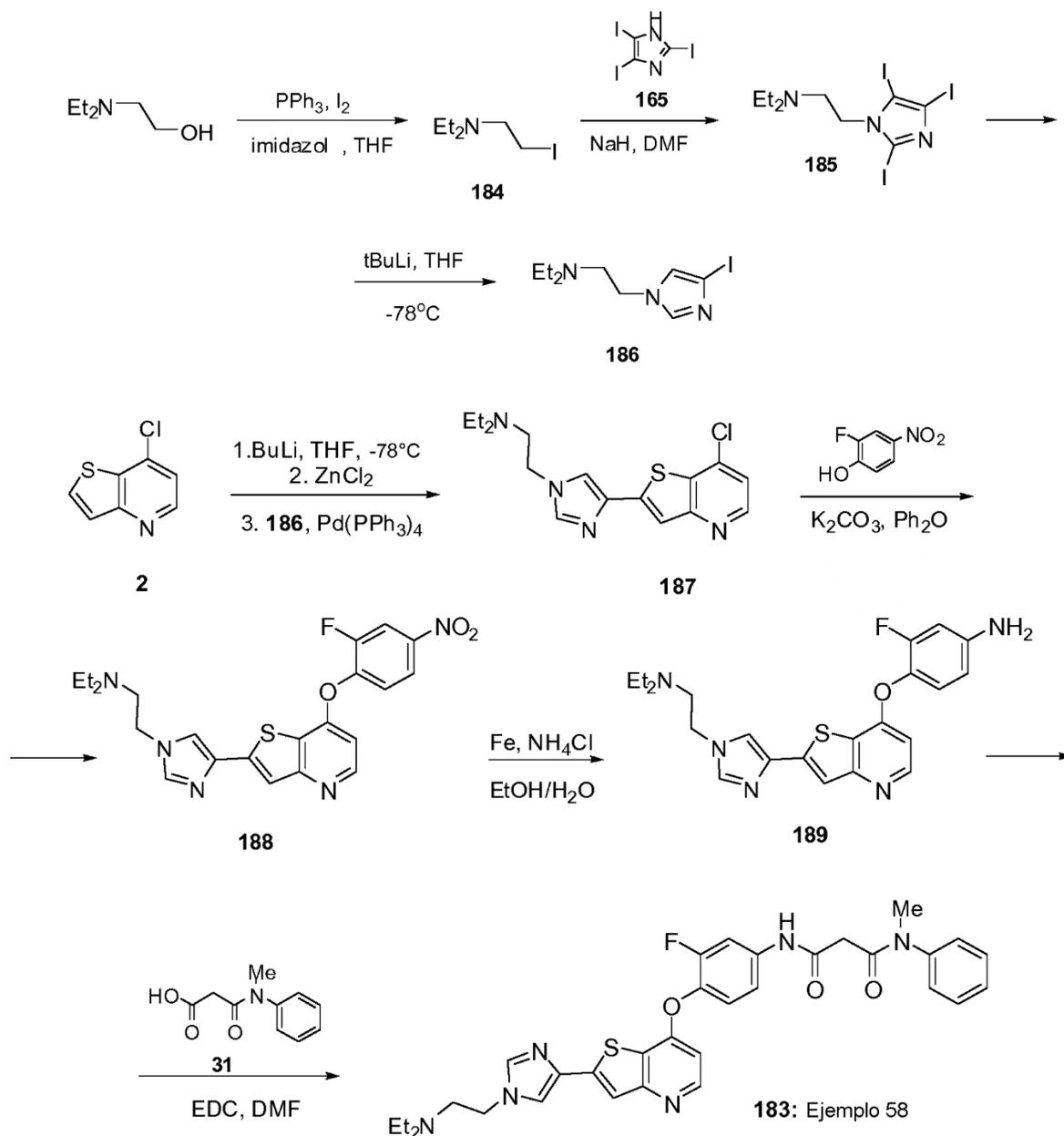


Ejemplo 57

N-(3-Fluoro-4-(2-(4-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (182)

5 A una disolución del aminocompuesto 80 (189 mg, 0,374 mmoles) (Esquema 17) en DMF (~7 ml) se le añadió el ácido 181 (125 mg, 1,5 eq., 5,61 mmoles), *i*Pr₂NEt (16 mg, 3,5 eq., 1,31 mmoles) y HATU (426 mg, 3 eq., 1,12 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se repartió entre disolución sat. de NaHCO₃ y EtOAc. El EtOAc se lavó dos veces con disolución sat. de NaHCO₃ antes de secarlo sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida, y la mezcla bruta se purificó inicialmente mediante cromatografía en columna (25% de MeOH/EtOAc + 1% de disolución de NH₄OH) y después usando el Gilson (30% de MeOH/H₂O hasta 80% de MeOH/H₂O durante 45 min.) para producir el compuesto 182 del título como un sólido blanco (64 mg, 24% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,48 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 1,77 y 12,91 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,22 Hz, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,13 (t, *J* = 8,99 Hz, 2H), 6,58 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,40 (m, 12H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,44 (m, 4H). MS (*m/z*): 711,1 (M+H). (Sal de formiato)

Esquema 39



Ejemplo 58

N^1 -(4-(2-(1-(2-(Dietilamino)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -metil- N^3 -fenilmalonamida (183)

Etapa 1: N,N -Dietil-2-yodoetanamina (184)

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 164 (Esquema 33), el compuesto 184 del título se obtuvo con 42% de rendimiento. MS (m/z): 228,0 (M+H).

Etapa 2: N,N -Dietil-2-(2,4,5-triyodo-1H-imidazol-1-il)etanamina (185)

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 166 (Esquema 33), el compuesto 185 del título se obtuvo con 62% de rendimiento. MS (m/z): 546,0 (M+H).

Etapa 3: N,N -Dietil-2-(4-yodo-1H-imidazol-1-il)etanamina (186)

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 167 (Esquema 33), el compuesto 186 del título se obtuvo con 97% de rendimiento. MS (m/z): 294,0 (M+H).

Etapa 4: 2-(4-(7-Clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)- N,N -dietiletanamina (187)

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 168 (Esquema 33), el compuesto 187 del título se obtuvo con 78% de rendimiento. MS (m/z): 335,0 (M+H).

Etapa 5: N,N -Dietil-2-(4-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)etanamina (188)

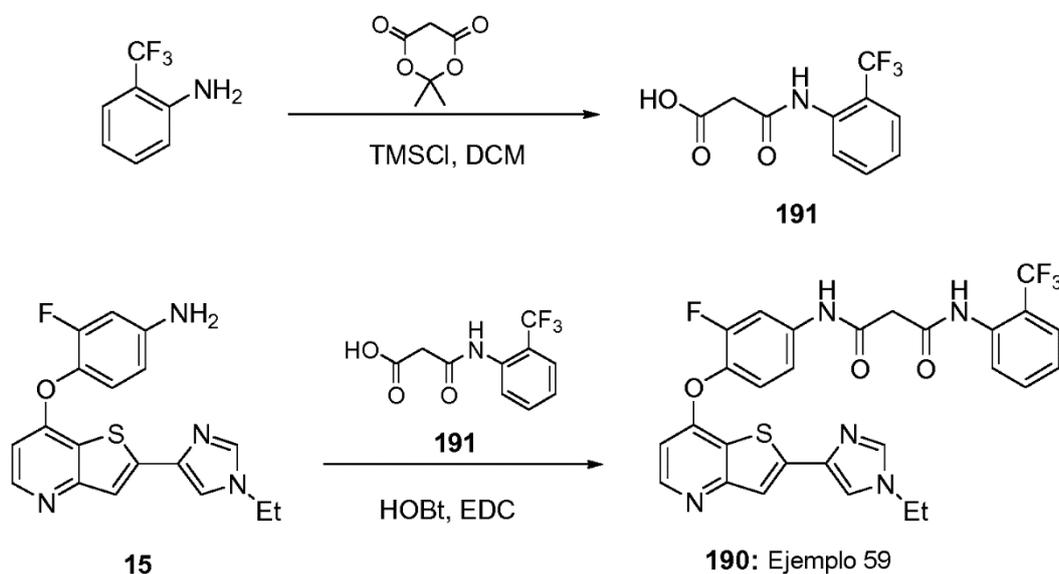
Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 169 (Esquema 33), el compuesto 188 del título se obtuvo con 10% de rendimiento. MS (m/z): 456,0 (M+H).

Etapa 6: 4-(2-(1-(2-(Dietilamino)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluoroanilina (189)

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 170 (Esquema 33), el compuesto 189 del título se obtuvo con 83% de rendimiento. MS (m/z): 426,0 (M+H).

Etapa 7: N^1 -(4-(2-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -metil- N^3 -fenilmalonamida (183)

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 163 (Esquema 33), el compuesto 183 del título se obtuvo con 38% de rendimiento. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,34 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,46-7,28 (m, 7H), 6,54 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,20-3,19 (m, 5H), 2,70 (t, 2H), 2,44 (q, 4H), 0,89 (t, 6H). MS (m/z): 601,0 (M+H).

Esquema 40

Ejemplo 59

*N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-(trifluorometil)fenil)malonamida (190)

5

Etapa 1: Ácido 3-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenilamino)propanoico (191)

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 27 (Esquema 8), pero sustituyendo 2-metoxibencenammina por 2-(trifluorometil)bencenammina, el compuesto 191 del título se obtuvo con 6% de rendimiento. MS (m/z): 248,0 (M+H).

10

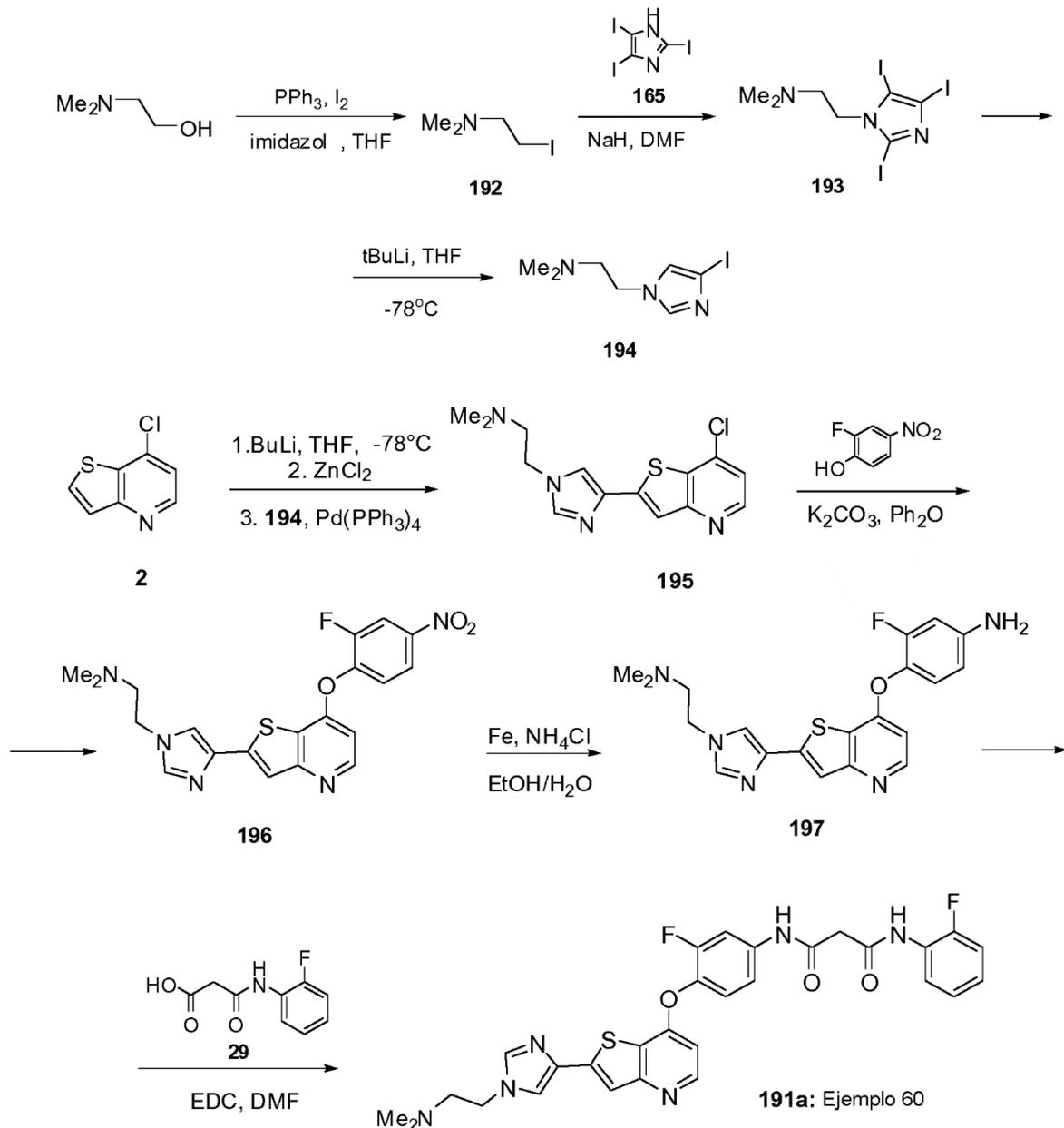
Etapa 2: *N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-(trifluorometil)fenil)malonamida (190)

15

Partiendo de la amina 15 y siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 28a (ejemplo 8, etapa 2, Esquema 8), pero sustituyendo el ácido 27 por el ácido 191, el compuesto 190 del título se obtuvo con 27% de rendimiento. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,2 y 13,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,41-7,40 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,54 (s, 1H), 1,33 (t, 3H). MS (m/z): 583, 1,0 (M+H).

20

Esquema 41

**Ejemplo 60**

- 5 N^1 -(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-fluorofenil)malonamida (191a)

Etapa 1: 2-Yodo-*N,N*-dimetiletanamina (192)

- 10 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 164 (Esquema 33), el compuesto 192 del título se obtuvo con 61% de rendimiento. MS (*m/z*): 200,0 (M+H).

Etapa 2: *N,N*-Dimetil-2-(2,4,5-triyodo-1H-imidazol-1-il)etanamina (193)

- 15 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 166 (Esquema 33), el compuesto 193 del título se obtuvo con 27% de rendimiento. MS (*m/z*): 518,0 (M+H).

Etapa 3: 2-(4-Yodo-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina (194)

5 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 167 (Esquema 33), el compuesto 194 del título se obtuvo con 97% de rendimiento. MS (m/z): 266,0 (M+H).

Etapa 4: 2-(4-(7-Clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina (195)

10 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 168 (Esquema 33), el compuesto 195 del título se obtuvo con 41% de rendimiento. MS (m/z): 307,0 (M+H).

Etapa 5: 2-(4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina (196)

15 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 169 (Esquema 33), el compuesto 196 del título se obtuvo con 36% de rendimiento. MS (m/z): 428,0 (M+H).

Etapa 6: 4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluoroanilina (197)

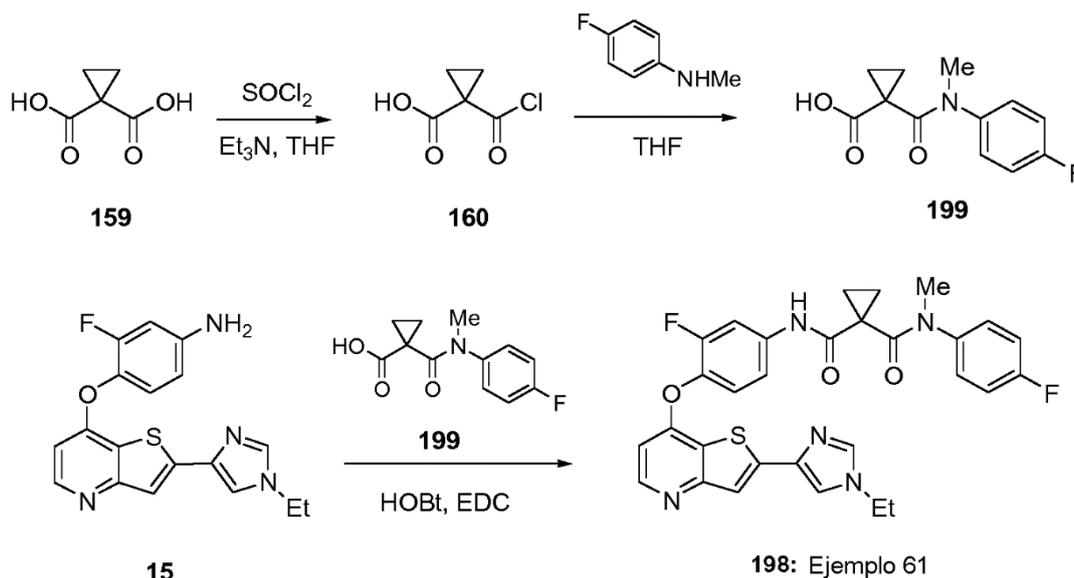
20 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 170 (Esquema 33), el compuesto 197 del título se obtuvo con 93% de rendimiento. MS (m/z): 398,0 (M+H).

Etapa 7: N¹-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-(2-fluorofenil)malonamida (191a)

25 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 163 (Esquema 33), el compuesto 191a del título se obtuvo con 55% de rendimiento. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,61 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,5Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,90 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,1 y 13,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 7,40 (dd, J = 2,1 y 8,8 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,59 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H). MS (m/z): 577,1 (M+H).

30

Esquema 42

**Ejemplo 61**

35 *N*-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-(2-fluorofenil)-*N*-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida (198)

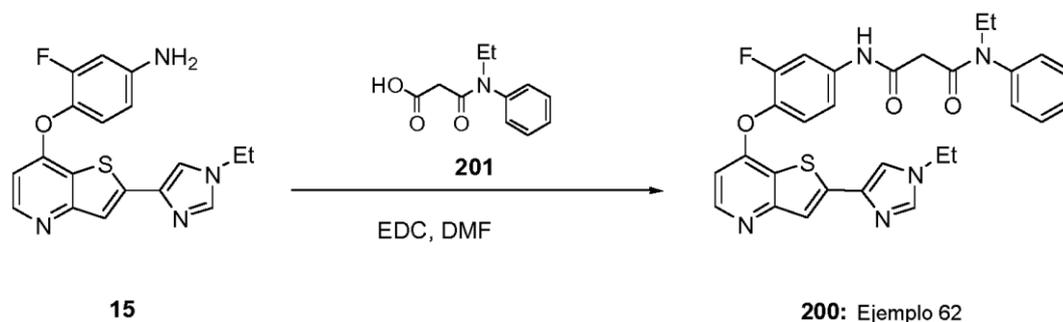
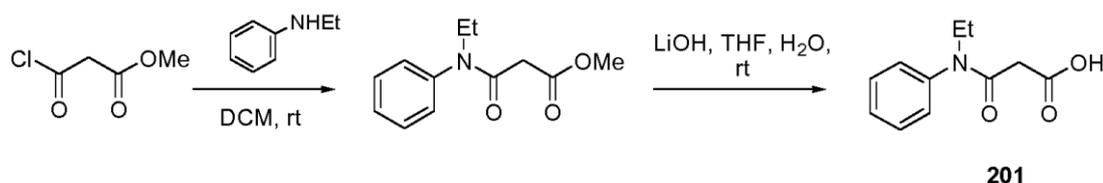
Etapa 1: Ácido 1-((4-fluorofenil)(metil)carbamoil)ciclopropanocarboxílico (199)

40 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 161 (Esquema 32), pero sustituyendo la anilina por 4-fluoro-*N*-metilanilina, el compuesto 199 del título se obtuvo con 66% de rendimiento. M/S (m/z): 238,0 (M+H).

Etapa 2: *N*-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-(2-fluorofenil)-*N*-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida (198)

5 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 5d (ejemplo 4, Esquema 4), el compuesto 198 del título se obtuvo con 15% de rendimiento. RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 8,40 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,79 (dd, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 3H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,32 (s, 3H, N-Me), 1,50 (m, 5H), 1,33 (s, 2H). MS (m/z): 574,1 (M+H).

Esquema 43



10

Ejemplo 62

*N*¹-Etil-*N*³-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*¹-fenilmalonamida (200)

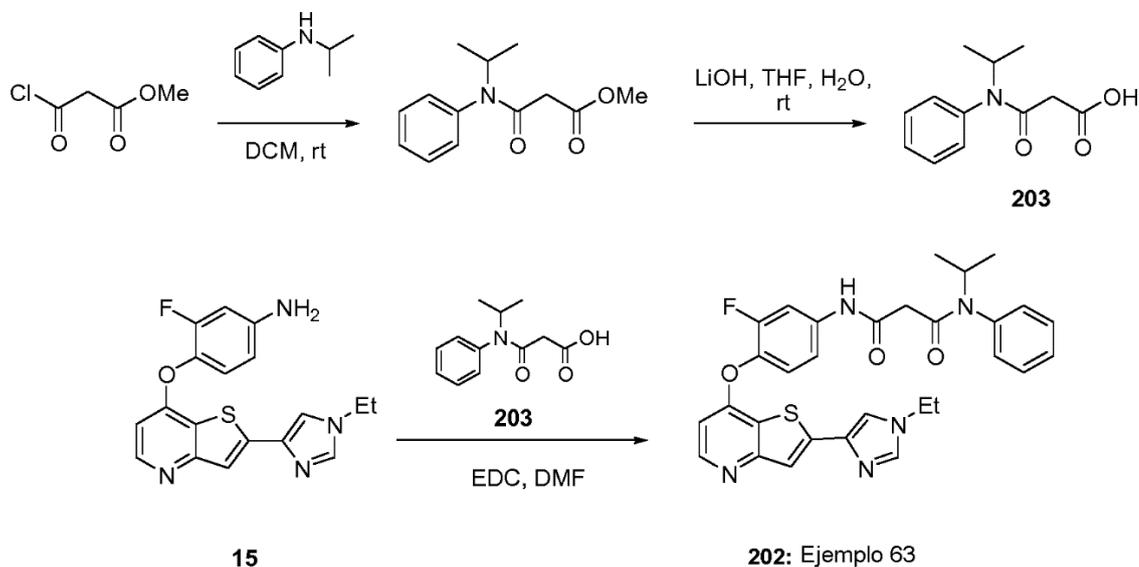
15 Etapa 1: Ácido 3-(etil(fenil)amino)-3-oxopropanoico (201)

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 31 (Esquema 10), el compuesto 201 del título se obtuvo con 81% de rendimiento. MS (m/z): 208,0 (M+H).

20 Etapa 2: *N*¹-Etil-*N*³-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*¹-fenilmalonamida (200)

25 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 5d (ejemplo 4, Esquema 4), el compuesto 200 del título se obtuvo con 49% de rendimiento. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,24 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,94(d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,77(d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,3 y 2,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49-7,27 (m, 8H), 6,54 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,04 (q, 2H), 3,67 (q, 2H), 3,14 (s, 2H), 1,38 (t, 3H), 1,01 (t, 3H) MS (m/z): 544,1 (M+H).

Esquema 44

**Ejemplo 63**

5 N^1 -(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -isopropil- N^3 -fenilmalonamida (202)

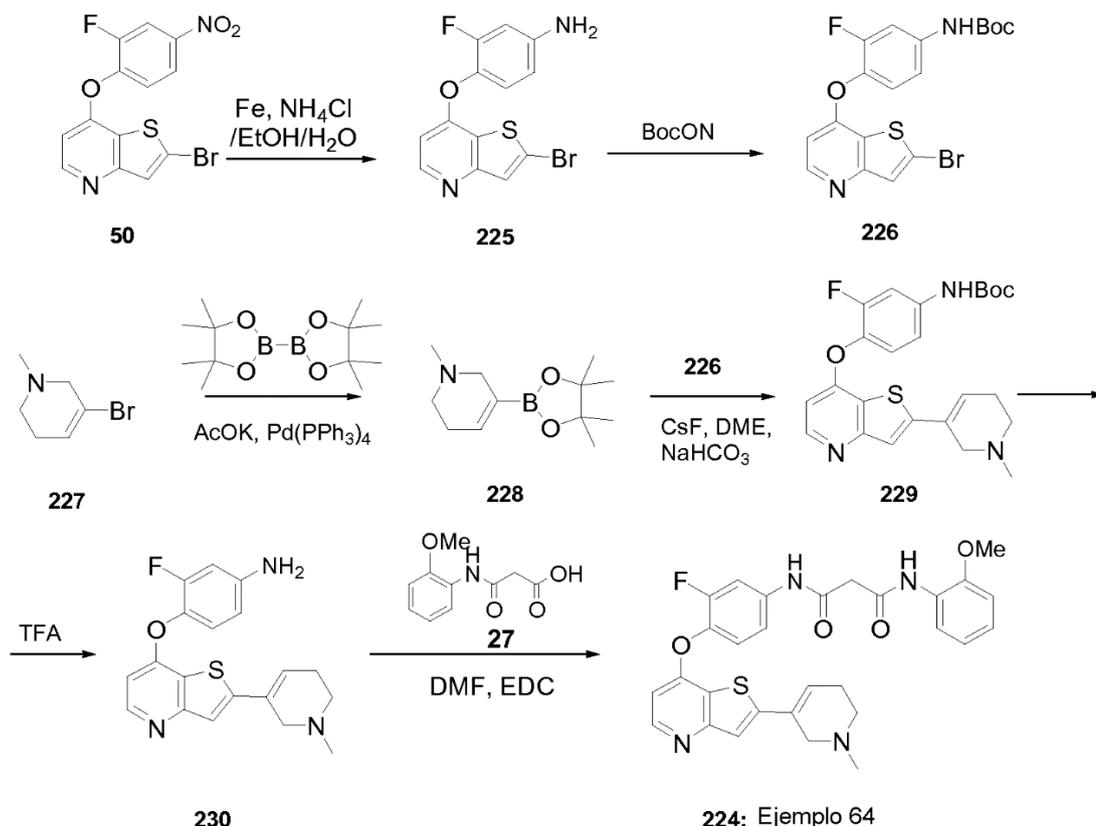
Etapa 1: Ácido 3-(Isopropil(fenil)amino)-3-oxopropanoico (203)

10 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 31 (Esquema 10), el compuesto 203 del título se obtuvo con 49% de rendimiento. MS (m/z): 222,0 (M+H).

Etapa 2: N^1 -(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -isopropil- N^3 -fenilmalonamida (202)

15 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 5d (ejemplo 4, Esquema 4), el compuesto 202 del título se obtuvo con 28% de rendimiento. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,19 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 4H), 7,28-7,24 (m, 3H), 6,54 (dd, J = 0,6 y 5,3 Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,04 (q, 1H), 3,02 (s, 2H), 1,38 (t, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H). MS (m/z): 558,0 (M+H).

Esquema 45

**Ejemplo 64**

- 5 N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (224)

Etapa 1: 4-(2-Bromotieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorobencenamina (225)

- 10 A una mezcla de compuesto 50 (1,0 g, 2,96 mmoles) y NH_4Cl (46 mg, 0,86 mmoles) en EtOH (29 ml)/agua (15 ml) a 100°C, se le añadió en una porción Fe (1,4 g, 25,15 mmoles), y la mezcla se puso a reflujo con agitación vigorosa durante 40 min. La mezcla se filtró a través de Celite®, la Celite® se lavó con EtOH, y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc, se lavó con agua; la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó produciendo el compuesto 225 del título (916,15 mg, 91% de rendimiento). MS (m/z): 338,9 (96%), 340,9 (100%).

Etapa 2: 4-(2-Bromotieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamato de (226) *tert*-butilo

- 20 Una disolución de la anilina 225 (300 mg, 0,887 mmoles) y BocON (194 mg, 0,887 mmoles) en MeCN (1,8 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla bruta se concentró a presión reducida produciendo el compuesto 226 del título (380 mg, 98% de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (m/z): 439,1 (96%), 441,1 (100%).

Etapa 3: 3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo (229) (procedimiento de dos etapas)

- 30 A una mezcla de 5-bromo-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina 227 (Drinkuth, S; Gruetsch, S; Peter, K; Christl, M.; Eur. J. Ore. Chem; 14; 2001; 2665-2670) (1,0 g, 5,71 mmoles), bis(pinacolato)diboro (8,66 mmoles, 2,18 g) y AcOK (1,7 g, 17,3 mmoles) en tolueno (11,4 ml), se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,171 mmoles, 198 mg) en una porción, y la mezcla se calentó hasta reflujo bajo N_2 durante 2 h. La suspensión se concentró a presión reducida, dando 228 bruto que se volvió a disolver en DME (29 ml) y se mantuvo bajo nitrógeno. Se añadieron 4-(2-bromotieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo 226 (380 mg, 0,87 mmoles), CsF (2,64 mmoles, 401 mg), $NaHCO_3$ (2,64 mmoles, 222 mg), y agua (1 ml) a una alícuota de la disolución de DME de 228 (4 ml, 1,22 mmoles), y la mezcla se puso a reflujo toda la noche bajo nitrógeno. El bruto se diluyó con EtOAc y se extrajo con HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con DCM, se basificó hasta pH ~11 mediante adición de disolución 1 N de NaOH, y se extrajo con EtOAc. El extracto

se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida dando 229 bruto (105 mg, 26% de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (m/z): 456,1 (100%).

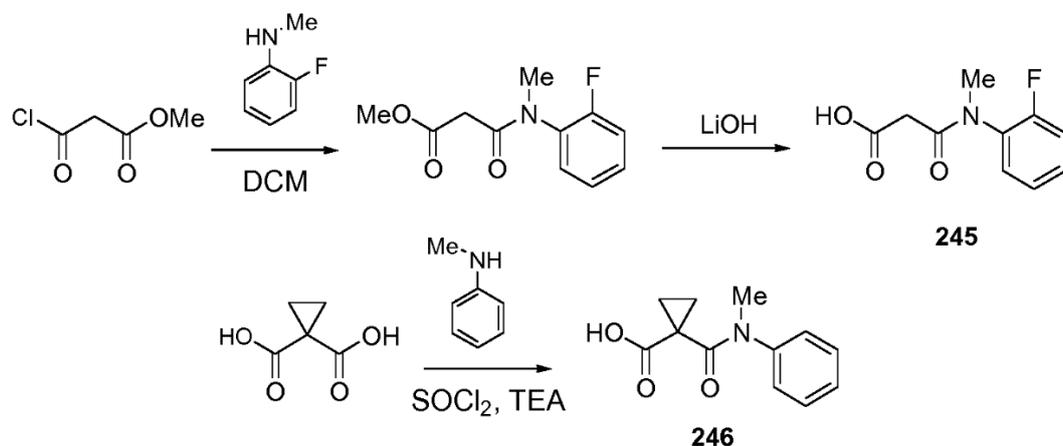
Etapa 4: 3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)anilina (230)

5 Se añadió TFA (1 ml) a 3-fluoro-4-(2-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamato de terc-butilo (229) (105 mg, 0,23 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La disolución se concentró a presión reducida, el residuo se co-distiló con MeCN, se volvió a disolver en MeOH, y se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente: 40% hasta 95% de MeOH en agua, 45 min.) dando 230 (50 mg, 0,1 mmoles, 48% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (m/z): (M+1) 356,1 (100%).

Etapa 5: N¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (224)

15 Una disolución de 3-fluoro-4-(2-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)anilina (230) (50 mg, 0,110 mmoles), ácido 3-(2-metoxifenilamino)-3-oxopropanoico 27 (34 mg, 0,165 mmoles) (Esquema 8), EDC (25 mg, 0,165 mmoles) y HOBt (22 mg, 0,165 mmoles) en DMF (1,1 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron más 27 (34 mg, 0,165 mmoles) y EDC (25 mg, 0,165 mmoles), y la mezcla se agitó durante otras 6 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se extrajo con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente: 40% hasta 95% de MeOH en agua, 45 min.) seguido de cromatografía ultrarrápida (MeOH/CHCl₃/NH₄Cl 1:9:0,1) dando el compuesto 224 del título (19 mg, 0,056 mmoles, 51% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,61 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,5Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,8Hz, J = 1,4Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,3Hz, J = 13,1Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 0,8Hz, J = 5,5Hz, 1H), 6,43 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,36-2,33 (m, 5H). MS (m/z): 547,42 (100% de rendimiento).

Esquema 46



30 Ácido 3-((2-fluorofenil)(metil)amino)-3-oxopropanoico (245)

A una disolución de 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (1,75 ml, 15,99 mmoles) en DMC seco (32 ml) se le añadió 2-fluoro-N-metilaniлина (2 g, 15,99 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, se evaporó, después se volvió a disolver en EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ diluido, y con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida para producir 3-((2-fluorofenil)(metil)amino)-3-oxopropanoato de metilo como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional (3,3 g, 16 mmoles, 97%, bruto). A una disolución de este material (3,3 g, 16 mmoles) en THF (16 ml) y agua (16 ml) se le añadió LiOH·H₂O (1,35g, 31,5 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó toda la noche, se evaporó (para eliminar el THF) y después se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se acidificó hasta (pH ~1 mediante adición de HCl 1 N) y se extrajo con EtOAc. La disolución se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto 245 del título como un sólido marrón, que se usó sin purificación adicional (2,75 g, 13,03 mmoles, 81% de rendimiento). MS (m/z): (M+1) 218,0 (88%), (2M+Li) 429,0 (100%).

45 Ácido 1-(metil(fenil)carbamoyl)ciclopropanocarboxílico (246)

A una disolución de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (1,5 g, 11,53 mmoles) en THF (24 ml) se le añadió gota a gota TEA (1,6 ml, 11,53 mmoles) y, bajo se agitación, cloruro de tionilo (0,83 ml, 11,53 mmoles), y la mezcla se agitó 30 min. a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota a 0°C una disolución de N-metilaniлина (1,3 ml, 11,53 mmoles) en THF (14 ml), y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se extrajo con NaOH 2 N,

se acidificó hasta pH -2 mediante adición de HCl 2 N y se extrajo con EtOAc, se secó sobre anhidro Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida produciendo 246 (1,24 g, 5,66 mmoles, 49%) como un sólido blanco. MS (m/z): (M+1) 220,0 (100%).

5 **Tabla 5**

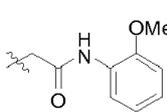
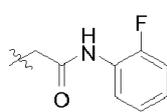
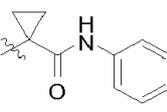
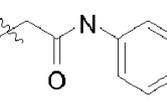
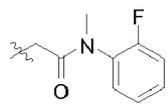
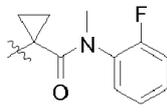
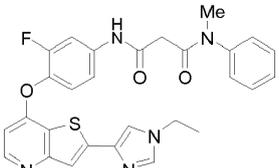
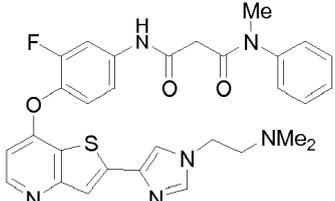
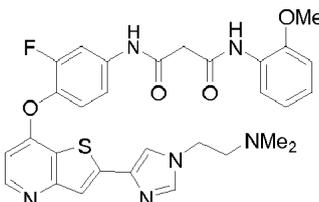
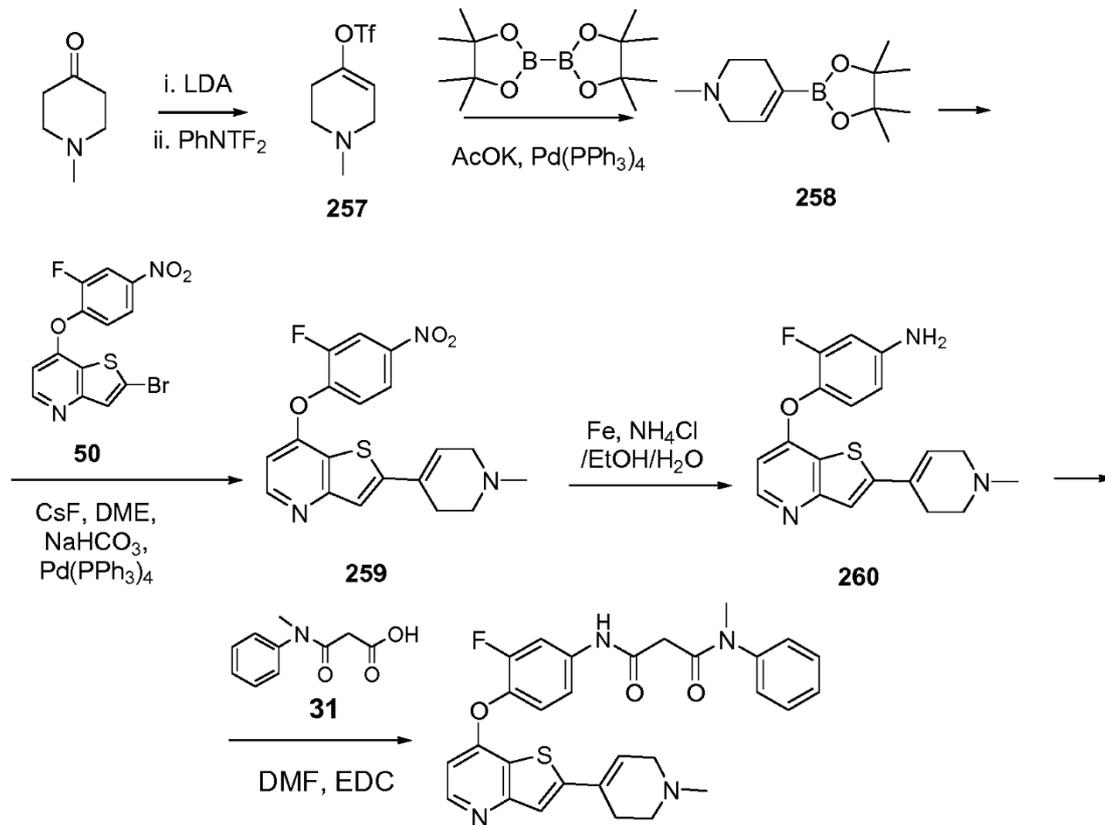
Compuestos 247-252 (ejemplos 65-70) preparados a partir de la amina 12 y los ácidos 27, 29, 161, 31, 245 y 246, según el Esquema 3				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
247	65		N ¹ -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N ³ -(2-metoxifenil)malonamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,40 (d, J=5,5Hz, 1H), 8,08 (dd, J=8,9Hz, J=1,4Hz, 1H), 7,96 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,85 (dd, J=12,9Hz, J=2,4Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 2H), 6,59 (d, J=5,5Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (s, 2H). MS (m/z): (M+1) 532,0 (100%)
248	66		N ¹ -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N ³ -(2-fluorofenil)malonamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,43 (d, J=5,5Hz, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,87 (dd, J=12,9Hz, J=2,3Hz, 1H), 7,86 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,70 (d, J=0,9Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,59 (dd, J=5,3Hz, J=0,6Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (s, 2H). MS (m/z): (M+1) 520,1 (100%)
249	67		N-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,39 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,44 (d, J=5,4Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,7 (d, J=15Hz, 2H), 7,63 (d, J=7,8Hz, 2H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,31 (dd, J=7,6Hz, J=8,2Hz, 2H), 7,07 (t, J=7,3Hz, 1H), 6,56 (d, J=5,4Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,48 (s, 4H). MS (m/z): (M+1) 528,0 (100%)
250	68		N ¹ -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N ³ -metil-N ³ -fenilmalonamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,29 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,79 (d, J=13,1, 1H), 7,72 (d, J=0,7Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50-7,30 (m, 7H), 6,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 3,21 (s, 3H). MS (m/z): (M+1) 516,1 (100%)
251	69		N ¹ -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N ³ -(2-fluorofenil)-N ³ -metilmalonamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,31 (s, 1H), 8,52 (d, J=5,2Hz, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,77 (d, J=14,4Hz, 1H), 7,75-7,30 (m, 7H), 7,05 (s, 1H), 6,68 (d, 5,2Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,2 (m, 5H). MS (m/z): (M+1) 534,0 (100%)
252	70		N-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-metil-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 9,92 (s, 1H), 8,45 (d, J=5,5Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,38-7,14 (m, 8H), 6,55 (d, J=5,5Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,24 (m, 1H). MS (m/z): (M+1) 542,0 (100%)

Tabla 6

Compuestos 253-255 (ejemplos 71-73) preparados a partir de las aminas 15 y 197 (Esquema 41) y los ácidos 31 y 27 según los Esquemas 4 y 41			
Comp.	Ej.	Estructura	Caracterización
253	71	 <p>N¹-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-metil-N³-fenilmalonamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,30 (s, 1H), 8,42 (d, J=5,5Hz, 1H), 7,96 (d, J=1Hz, 1H), 7,79 (d, J=1Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50-7,30 (m, 7H), 6,57 (d, J=5,5Hz, 1H), 4,06 (q, J=7,3Hz, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,40 (t, J=7,3Hz, 3H). MS (m/z): (M+1) 530,0 (100%)</p>
254	72	 <p>N¹-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-metil-N³-fenilmalonamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,30 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,50-7,30 (m, 7H), 6,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,11 (t, J=6,3Hz, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,61 (t, J=6,3Hz, 2H), 2,18 (s, 6H). MS (m/z): (M+1) 573,2 (100%)</p>
255	73	 <p>N¹-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,61 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,43 (d, J=5,5Hz, 1H), 8,07 (dd, J=1,4Hz, J=9Hz, 1H), 7,92 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,86 (dd, J=12,9Hz, J=2,3Hz, 1H), 7,77 (d, J=1,1Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,58 (dd, J=5,5Hz, 0,6Hz, 1H), 4,11 (t, J=6,3Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,61 (t, J=6,3Hz, 2H), 2,19 (s, 6H). MS (m/z): (M+1) 598,1 (100%)</p>

Esquema 47



256: Ejemplo 74

Ejemplo 74

- 5 N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -metil- N^3 -fenilmalonamida (256)

Etapa 1: 1,2,3,6-Tetrahidropiridin-4-il trifluorometanosulfonato de 1-metilo (257)

- 10 Se añadió LDA (1,5 N en THF, 8,1 ml, 12,17 mmoles) a una disolución de 1-metilpiperidin-4-ona (1,4 ml, 12,17 mmoles) en THF (16 ml) a -78°C , la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 30 min. La disolución se enfrió una vez más hasta -78°C , y se añadió en una porción PhNTf_2 (5 g, 18,12 mmoles), la disolución se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con éter, la fase orgánica se secó sobre anhídrido Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos 1:5) produciendo 257 (2,38 g, 9,7 mmoles, 80%) como un aceite naranja. MS (m/z): (M+1) 245,9 (100% de rendimiento).

Etapa 2: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridina (259)

- 20 A una mezcla de trifluorometanosulfonato de 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo 257 (450 mg, 1,84 mmoles), bis(pinacolato)diboro (477 mg, 2,02 mmoles) y K_2CO_3 (541 mg, 5,52 mmoles) en DME (3,7 mg), se le añadió en una porción $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (106 mg, 0,092 mmoles), y el sistema se calentó a reflujo durante 2 h bajo N_2 . La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. Al filtrado que contiene el intermedio 258 se añadieron bromuro 50 (435 mg, 1,84 mmoles), CsF (838 mg, 5,52 mmoles), NaHCO_3 (463 mg, 5,52 mmoles) y agua (0,8 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM; la fase orgánica se extrajo con HCl 1 N, la fase acuosa se basificó hasta pH ~ 11 mediante adición de NaOH acuoso 2 N, se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró a presión reducida produciendo 259 (279 mg, 0,72 mmoles, 39% de rendimiento) como un sólido marrón. MS (m/z): (M+1) 385,9 (100%).

- 30 Etapa 3: 3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)anilina (260)

A una mezcla de 4-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina 259 (279 mg,

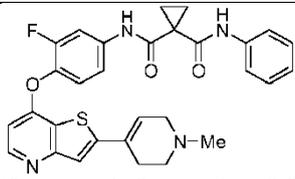
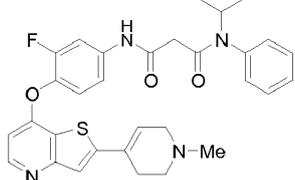
0,72 mmoles) y NH_4Cl (33 mg, 0,612 mmoles) en EtOH (7,2 ml)/agua (3,6 ml) a 100°C se le añadió Fe (342 mg, 6,2 mmoles) en una porción, y la mezcla se calentó a reflujo con agitación vigorosa durante 40 min. La mezcla se filtró a través de Celite®, la Celite® se lavó con EtOH, y las disoluciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH 5:1) dando 260 (171,3 mg, 0,48 mmoles, 67% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (m/z): (M+1) 356,0 (100%).

Etapa 4: N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -metil- N^3 -fenilmalonamida (256)

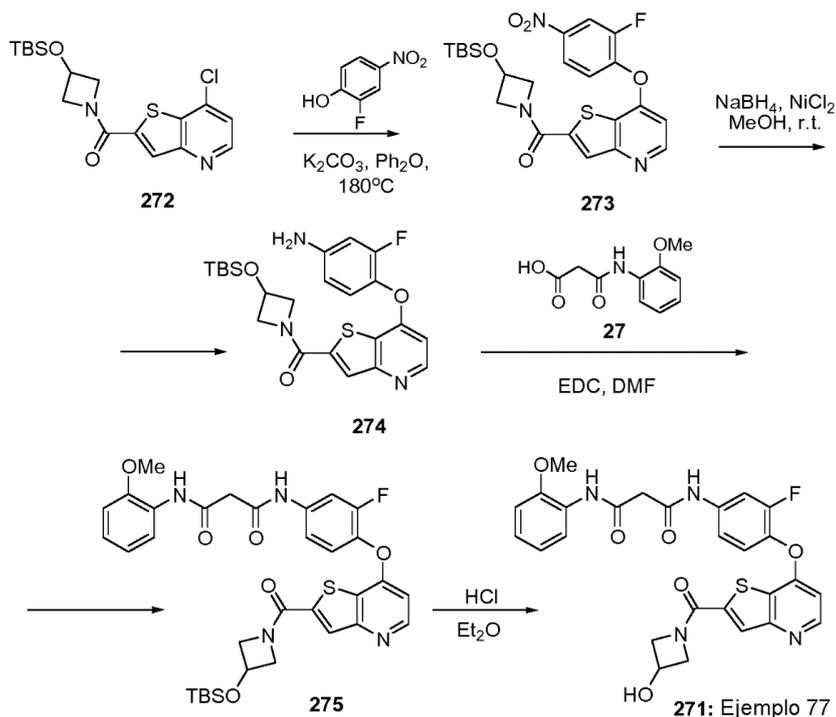
10 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 5c (Esquema 3), pero sustituyendo el ácido 1 por el ácido 31 y la amina 12 por la amina 260, el compuesto 256 del título se obtuvo con 44% de rendimiento. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,31 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,48\text{Hz}$, 1H), 7,79 (d, $12,72\text{Hz}$, 1H), 7,5-7,3 (m, 8H), 6,59 (d, $J = 5,48\text{Hz}$, 1H), 6,38 (t, $J = 3,52\text{Hz}$, 1H), 3,22 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,61 (m, 4H), 2,30 (s, 3H). MS (m/z): (M+1) 531,0 (100%).

15

Tabla 7

Compuestos 261-262 (ejemplos 75 y 76) preparados a partir de la amina 260 (Esquema 47) y los ácidos 161 y 203 según los Esquemas 32 y 44			
Comp.	Ejemplo	Estructura	Caracterización
261	75	 <p>N-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida</p>	<p>RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,19 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, $J=5,5\text{Hz}$), 7,74 (dd, 1H, $J_1=2,2\text{Hz}$, $J_2=13,1\text{Hz}$), 7,46-7,37 (m, 5H), 7,28-7,24 (m, 3H), 6,56 (d, 1H, $J=5,5\text{Hz}$), 6,35 (s, br, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,03 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,58 (s, 4H), 2,27 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H). MS (m/z): 543,0 (M+H)</p>
262	76	 <p>N^1-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N^3-isopropil-N^3-fenilmalonamida</p>	<p>RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,19 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, $J=5,5\text{Hz}$), 7,74 (dd, 1H, $J_1=2,2\text{Hz}$, $J_2=13,1\text{Hz}$), 7,46-7,37 (m, 5H), 7,28-7,24 (m, 3H), 6,56 (d, 1H, $J=5,5\text{Hz}$), 6,35 (s, br, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,03 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,58 (s, 4H), 2,27 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H) MS (m/z): 559,1 (M+H).</p>

Esquema 48

**Ejemplo 77**

5 N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(3-hidroxiazetidín-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (271)

Etapa 1: (3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)azetidín-1-il)(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)metanona (273)

10 Una mezcla de (3-(*tert*-butildimetilsililoxi)azetidín-1-il)(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)metanona 272 (749,7 mg, 1,96 mmoles) (documento WO 2006/010264), 2-fluoro-4-nitrofenol (461 mg, 2,94 mmoles), K_2CO_3 (518 mg, 3,92 mmoles) y Ph_2O (2,6 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 1,5 h a 170°C . La mezcla se diluyó con DCM, se extrajo con agua, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (se eluyó sucesivamente con: EtOAc/hexanos 1:1, EtOAc, EtOAc/MeOH 4:1) produciendo 273 (336 mg, 0,67 mmoles, 34% de rendimiento). MS (m/z): (M+1) 504,1 (100%).

15 Etapa 2: (7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)azetidín-1-il)metanona (274)

20 A una disolución de (3-(*tert*-butildimetilsililoxi)azetidín-1-il)(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)metanona 273 (336 mg, 0,67 mmoles) y $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (318 g, 1,34 mmoles) en MeOH/THF (4,7 ml/4,7 ml) se le añadió NaH_4 (101 g, 2,68 mmoles) a 0°C , y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a una disolución de EDTA \cdot 4Na (1,1 g/100 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se filtró y se extrajo de nuevo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc puro) dando 274 como una espuma cremosa (145,2 mg, 46% de rendimiento). MS (m/z): (M+1) 474,1 (100%).

25 Etapa 3: N^1 -(4-(2-(3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)azetidín-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (275)

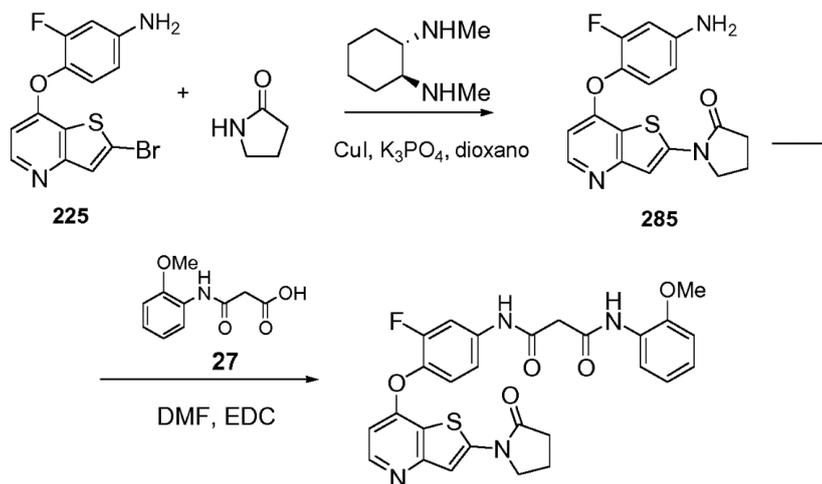
30 Una mezcla de (7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)azetidín-1-il)metanona 274 (145,2 mg, 0,31 mmoles), 27 (77 mg, 0,367 mmoles), y EDC (70,3 mg, 0,367 mmoles) en DMF (4,4 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla bruta se diluyó con EtOAc, se extrajo con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida produciendo 275 bruto (178,4 mg, 0,269 mmoles, 87% de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (m/z): (M+1) 665,1 (100%).

35 Etapa 4: N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(3-hidroxiazetidín-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida x HCl (271)

A una suspensión de N^1 -(4-(2-(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)azetidín-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida 275 (179 mg, 0,268 mmoles) en MeOH (18 ml) se le añadió gota a gota HCl (1 N en

dioxano, 0,54 ml, 0,54 mmoles), y la mezcla se agitó durante 15 min. a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió MeOH al residuo, y se concentró, el residuo se suspendió en agua y se liofilizó, produciendo 271 (104,6 mg, 0,18 mmoles, 67% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,68 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,5Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,9Hz, J = 9Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 12,9Hz, J = 2,4Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,8Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,6Hz, J = 8,8Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 5,5Hz, J = 1Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,36-4,31 (m, 2H), 3,88-3,84 (m, 4H), 3,67 (s, 2H). MS (m/z): (M+1) 551,0 (100%).

Esquema 49



284: Ejemplo 78

10

Ejemplo 78

*N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)thieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (284)

15 Etapa 1: 1-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxy)thieno[3,2-b]piridin-2-il)pirrolidin-2-ona (285)

Una mezcla de la amina 225 (200 mg, 0,59 mmoles) (Esquema 45), *trans-N*¹,*N*²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (17 mg, 0,118 mmoles), pirrolidin-2-ona (0,054 ml, 0,71 mmoles), CuI (22 mg, 0,118 mmoles) y K₃PO₄ (250 mg, 1,18 mmoles) en dioxano (0,6 ml) se agitó bajo nitrógeno a 70°C toda la noche. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM 1:19) produciendo el compuesto 285 del título (83,7 mg, 0,243 mmoles, 41% de rendimiento) como un sólido naranja. MS (m/z): (M+1) 344,0 (100%).

20

25 Etapa 2: *N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)thieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (284)

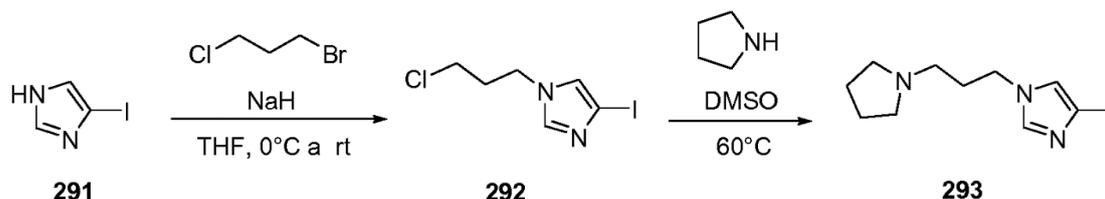
Una disolución de la amino lactama 285 (80,7 mg, 0,243 mmoles), ácido 3-(2-metoxifenilamino)-3-oxopropanoico 27 (76,1 mg, 0,365 mmoles), EDC (70 mg, 0,365 mmoles) y HOBt (56 mg, 0,365 mmoles) en DMF (2,4 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron más 27 (76,1 mg, 0,365 mmoles) y EDC (70 mg, 0,365 mmoles), y la mezcla se agitó 6 h más. La mezcla se diluyó con EtOAc, se extrajo con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en MeCN produciendo el compuesto 284 del título (24 mg, 0,044 mmoles, 18% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,73 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,64 (d, J = 6,5Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 10Hz, J = 1,5Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 13,1Hz, J = 2,3Hz, 1H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 3H), 6,94-6,90 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 7,0Hz, J = 7,4Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,69 (dd, J = 7,8Hz, J = 8,2Hz, 2H), 2,24 (m, 2H). MS (m/z): (M+1) 535,1(100%).

30

Tabla 8

Compuestos 288-290 (ejemplos 79-81) preparados a partir de la amina 197 (Esquema 41) y los ácidos 1, 161 y 177			
Comp.	Ej.	Estructura	Caracterización
288	79	 <p><i>N</i>¹-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-<i>N</i>³-fenilmalonamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 12,4, 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H).
289	80	 <p><i>N</i>-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-<i>N</i>-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,37 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,94-7,87 (d, 2H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,48 (s, 4H).
290	81	 <p><i>N</i>-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-<i>N</i>-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,37 (bs, 1H), 10,30 (bs, 1H), 8,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,77 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,63-1,52 (m, 4H).

Esquema 50



5

4-Yodo-1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1*H*-imidazol (293)Etapa 1: 1-(3-Cloropropil)-4-yodo-1*H*-imidazol (292)

10 A una disolución agitada de 4-yodo-1*H*-imidazol (291, 2 g, 10,3 mmoles) [a] Y. He et al., Tet. Lett. 45, 2004, 5529-5532. b) Panosyan, F.B., Still, I.W.J., Can. J. Chem. 79, 2001, 1110-1114,1 en tetrahidrofurano seco (40 ml) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 0,91 g, 22,7 mmoles). La mezcla se agitó durante 20 min. a 0°C, se añadió 1-bromo-3-cloropropano (1,2 ml, 12,4 mmoles), y la agitación se continuó durante 24 h a temperatura ambiente. Se añadió agua, y la disolución acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-diclorometano, 4:96) para producir 292 (1,35 g, 5,0 mmoles, 49% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,63 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,16 (q, J = 6,8 Hz, 2H). MS (m/z): 271,0 (M+H, 100%), 273,0 (M+H, 32%).

20

Etapa 2: 4-Yodo-1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-imidazol (293)

Una disolución del cloruro 292 (1,2 g, 4,44 mmoles) y pirrolidina (1,1 ml, 13,3 mmoles) en DMSO seco (2 ml) se calentó a 60°C bajo nitrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: metanol-diclorometano, 5:95 hasta 20:80) para producir 293 (1,06 g, 3,47 mmoles, 78% de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,45-2,33 (m, 4H), 2,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,84 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,72-1,62 (m, 4H). MS (m/z): 305,9 (M+H).

El imidazol 293 se usó para la síntesis de los compuestos 294-295 (ejemplos 82-83), Tabla 9.

Tabla 9

15

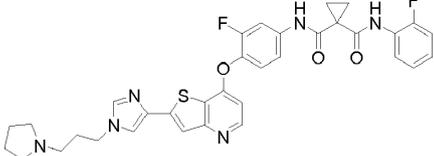
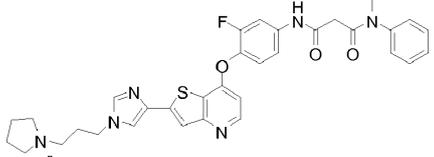
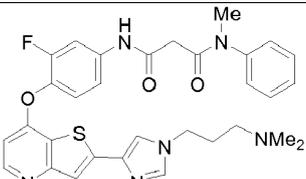
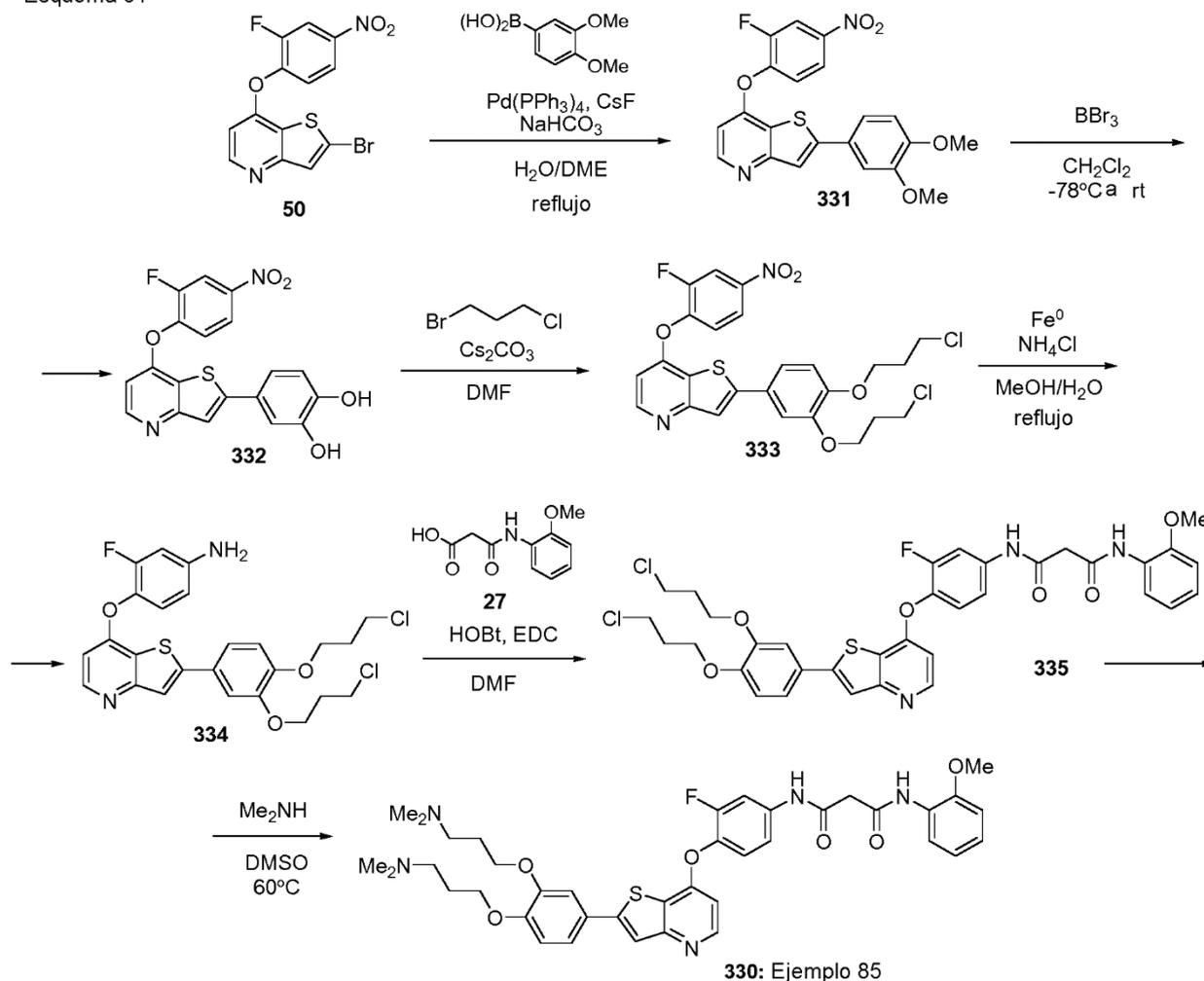
Compuestos 294-295 (ejemplos 82-83) preparado según el esquema 33			
Comp.	Ejemplo	Estructura	Caracterización
294	82	 <p><i>N</i>-(3-Fluoro-4-(2-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-<i>N</i>-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,37 (bs, 1H), 10,28 (bs, 1H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,46-2,39 (m, 4H), 2,37 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,93 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 1,69 (q, J = 4,0 Hz, 4H), 1,63-1,54 (m, 4H). MS (m/z): 643,0 (M+H).
295	83	 <p><i>N</i>¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-<i>N</i>³-metil-<i>N</i>³-fenilmalonamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,30 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52-7,29 (m, 6H), 6,57 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,53 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,98 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,74 (q, J = 3,2 Hz, 4H).

Tabla 10

Compuesto 302 (ejemplo 84) preparado según el esquema 33			
Comp.	Ejemplo	Estructura	Caracterización
302	84	 <p><i>N</i>¹-(4-(2-(1-(3-(Dimetilamino)propil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-<i>N</i>³-metil-<i>N</i>³-fenilmalonamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, <i>d</i> ₆ DMSO) δ (ppm): 10,33 (s, 1H), 8,43 (d, J=5,4Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 (br, J=1Hz, 1H), 7,81 (br, 1H), 7,77 (d, J=1Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50-7,31 (m, 8H), 6,57 (d, J=5,4Hz, 1H), 4,05 (t, J=7Hz, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,26 (dd, J=7Hz, J=6,9Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,92 (m, 2H). MS (m/z): (M+1) 587,2 (100%)

Esquema 51



330: Ejemplo 85

Ejemplo 85

- 5 *N*¹-(4-(2-(3,4-Bis(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (330)

Etapas 1: 2-(3,4-Dimetoxifenil)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridina (331)

- 10 A una disolución agitada de 50 (400 mg, 1,08 mmoles) en DME (20 ml) se le añadió ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (394 mg, 2,17 mmoles), NaHCO₃(273 mg, 3,25 mmoles), CsF (494 mg, 3,25 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (125 mg, 0,11 mmoles) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min. con una corriente de nitrógeno, y se calentó a reflujo durante 2,5 h bajo nitrógeno. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó sucesivamente con agua, con NH₄Cl sat., con salmuera, se secó sobre MSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyentes: AcOEt/CH₂Cl₂: 5/95 hasta 30/70) y se trituró en AcOEt/hexanos para producir el compuesto 331 del título (273 mg, 59% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (m/z): 427,1 (M+H)⁺.

Etapas 2: 4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)benceno-1,2-diol (332)

- 20 A una disolución agitada de 331 (172 mg, 0,40 mmoles) en diclorometano anhidro (20 ml) a -78°C se le añadió lentamente BBr₃ (~4 ml, 1,0 M en CH₂Cl₂). La temperatura se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 1,5 h, y la mezcla de reacción se agitó toda la noche. Tras enfriar hasta 0°C, se añadieron MeOH y NaOH 1 N (pocos ml), respectivamente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se concentró, se diluyó con MeOH y agua, se agitó durante 30 min., se aisló mediante filtración, y se aclaró con MeOH. El líquido madre se concentró, se disolvió en un mínimo de MeOH, y se diluyó con una pequeña cantidad de agua. El pH de la disolución se ajustó a 4 con NaOH 1 N a fin de obtener una suspensión marrón pálida. Tras agitar durante 15 min., la suspensión se separó por filtración, se enjuagó con agua, se secó con aire, y se secó bajo alto vacío para producir el compuesto 332 del

título (154 mg, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo verdoso. MS (m/z): 399,0 (M+H)⁺.

Etapa 3: 2-(3,4-Bis(3-cloropropoxi)fenil)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridina (333)

5 A una disolución agitada de 332 (140 mg, 0,35 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadieron 1-bromo-3-cloropropano (553 mg, 3,51 mmoles) y carbonato de cesio (573 mg, 1,76 mmoles), respectivamente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt, y se lavó sucesivamente con agua, con cloruro de amonio sat., con agua, y se concentró. El material bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyentes: AcOEt/CH₂Cl₂: 10/90 hasta 20/80) para producir el compuesto 333 del título (120 mg, 62% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (m/z): 551,0 y 553,0 (M+H)⁺.

Etapa 4: 4-(2-(3,4-Bis(3-cloropropoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluoroanilina (334)

15 A una suspensión agitada del nitrocompuesto 333 (32 mg, 0,57 mmoles) en una mezcla de MeOH (2 ml) y agua (1 ml) se añadieron hierro en polvo (16 mg, 0,29 mmoles) y NH₄Cl (2,8 mg, 0,05 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró, y se aclaró con AcOEt. El filtrado se lavó sucesivamente con cloruro de amonio sat., con NaHCO₃ sat., con agua, se secó sobre MSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró para producir el compuesto 334 del título (25 mg, 83% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (m/z): 521,0 y 523,0 (M+H)⁺.

Etapa 5: N¹-(4-(2-(3,4-Bis(3-cloropropoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (335)

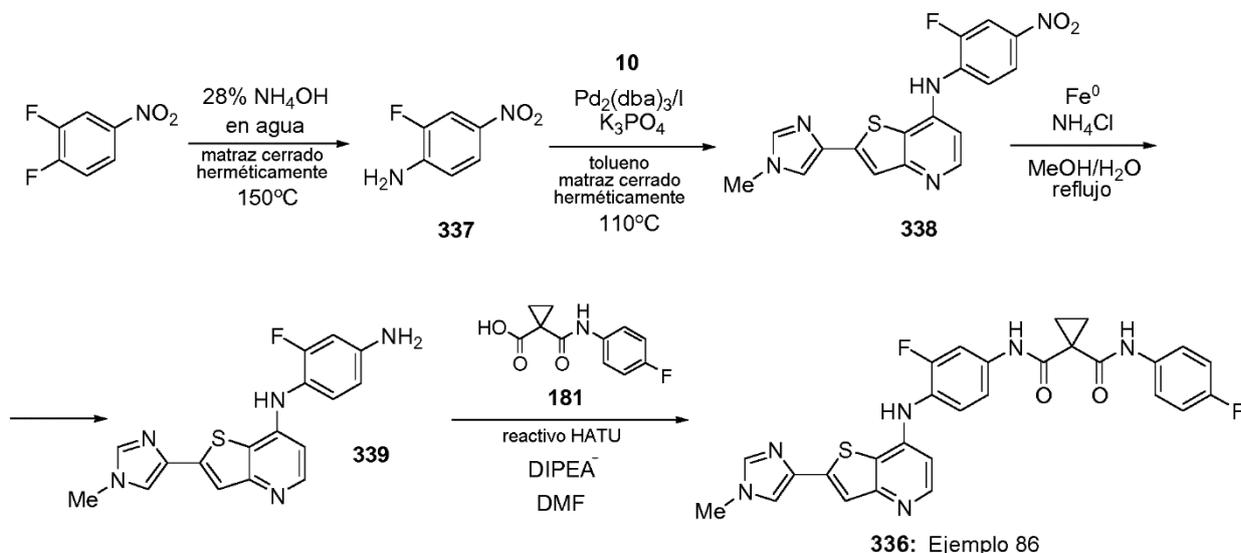
25 El compuesto 335 del título se obtuvo a partir de 334 como un sólido blancuzco, siguiendo el mismo procedimiento como en el ejemplo 15, etapa 7 (Esquema 12).

Etapa 6: N¹-(4-(2-(3,4-Bis(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (330)

30 Una disolución agitada de 335 (material bruto) y un gran exceso de dimetilamina (2,3 ml, 2 M en THF) en DMSO anhidro (2 ml) se agitó a 60°C durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se concentró y se purificó directamente dos veces mediante HPLC preparativa (Thermo, Aquasil C₁₈, 250 x 21,2 mm, 5 μm; eluyente: MeOH/H₂O [ambos que contienen 0,05% de HCO₂H], gradiente lineal 40/60 → 80/20 durante 30 min.), para producir el compuesto 330 del título (14,4 mg, 41% de rendimiento durante 2 etapas) como una película pegajosa amarilla pálida. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 9,00-8,20 (m, 2H), 8,11 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 12,5, 2,3 Hz, 1H), 7,70 (bs, 1H), 7,45-7,38 (m, 3H), 7,35 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,15-7,06 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,61 (bd, J = 4,5 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,32-3,20 (m, 4H), 2,86 y 2,85 (2 s, 2x6H), 2,31-2,20 (m, 4H), un CH₂ está desaparecido. MS (m/z): 730,4 (M+H)⁺.

40

Esquema 52



Ejemplo 86

N-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilamino)fenil)-*N*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (336)

5

Etapa 1: 2-Fluoro-4-nitroanilina (337)

Una disolución agitada de 3,4-difluoronitrobenceno (2,00 g, 12,57 mmoles) en hidróxido de amonio (20 ml, 28% en agua) se calentó a 150°C en un matraz cerrado herméticamente durante 3,5 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y la suspensión resultante se diluyó en agua, se agitó durante 15 min., el sólido se aisló mediante filtración, se enjuagó con agua, se secó con aire, y se secó bajo alto vacío para producir el compuesto 337 del título (1,76 g, 90% de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo. MS (m/z): 157,0 (M+H)⁺ y 179,0 (M+Na)⁺.

10

Etapa 2: *N*-(2-Fluoro-4-nitrofenil)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina (338)

15

Una suspensión agitada de 10 (500 mg, 2,00 mmoles), 337 (406 mg, 2,60 mmoles), Pd₂(dba)₃ (73 mg, 0,08 mmoles), (2-bifenil)diclohexilfosfina (56 mg, 0,16 mmoles), y K₃PO₄ (638 mg, 3,00 mmoles) en tolueno (20 ml) se desgasificó durante 15 min. con nitrógeno a temperatura ambiente, y después se calentó en un matraz cerrado herméticamente a 110°C durante 22 h (J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, J. Org. Chem. 2000, 65, 1158-1174). Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con tolueno, se concentró y se adsorbió sobre gel de sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyentes: MeOH/CH₂Cl₂: 2/98 hasta 10/90) y se precipitó en AcOEt/hexanos para producir el compuesto 338 del título (370 mg, 50% de rendimiento) como un sólido amarillo anaranjado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,57 (bs, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,24 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,94 (bd, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H). MS (m/z): 370,0 (M+H)⁺.

20

25

Etapa 3: 2-Fluoro-*N*1-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-il)benzeno-1,4-diamina (339)

A una suspensión agitada del nitrocompuesto 338 (370 mg, 1,00 mmoles) en una mezcla de MeOH (20 ml) y agua (10 ml) se añadieron hierro en polvo (280 mg, 5,01 mmoles) y NH₄Cl (107 mg, 2,00 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y se aclaró con metanol. El filtrado se concentró, se diluyó un poquito con metanol, se precipitó con AcOEt/hexanos para producir el compuesto 339 del título (463 mg, rendimiento cuantitativo, sal de amonio) como un sólido amarillo. MS (m/z): 340,0 (M+H)⁺.

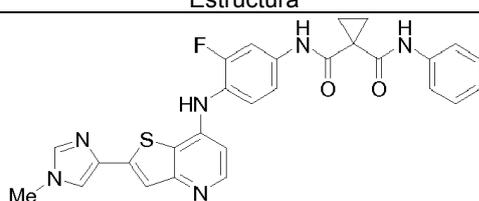
35

Etapa 4: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilamino)fenil)-*N*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (336)

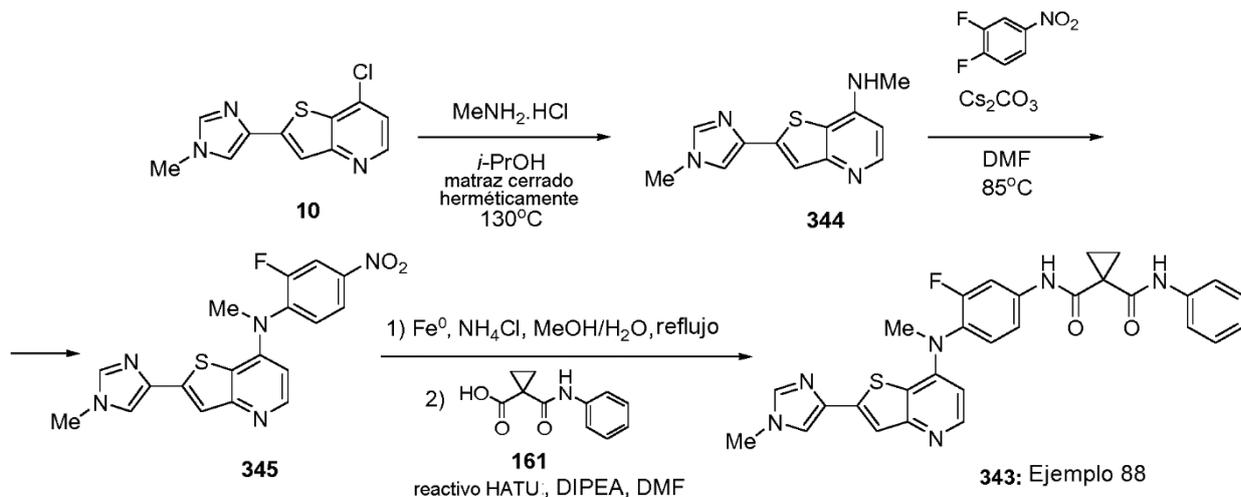
A una disolución agitada de 339 (80 mg, 0,24 mmoles) y ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico (181, 111 mg, 0,50 mmoles) en DMF anhidra se añadieron DIPEA (123 μl, 0,71 mmoles) y reactivo de HATU (256 mg, 0,67 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche bajo nitrógeno, se diluyó con AcOEt, y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ sat., con agua, con NH₄Cl sat., con agua y con salmuera, y se concentró. El material bruto se purificó en primer lugar mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyentes: 2% de NH₄OH en metanol/CH₂Cl₂: 10/90) y se precipitó en AcOEt (con trazas de acetona)/hexanos para producir el compuesto 336 del título (75 mg, 58% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,32 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,65 (bs, 1H), 8,18 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 12,9, 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,36 (dd, *J* = 5,5, 1,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,47 (s, 4H). MS (m/z): 545,0 (M+H)⁺.

50

Tabla 11

Compuesto 340 (ejemplo 87) preparado según el esquema 52			
Comp.	Ej.	Estructura	Caracterización
340	87	 <p><i>N</i>-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-ilamino)fenil)-<i>N</i>-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,28 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,23 (bs, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 13,0, 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 7,4, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,07 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,35 (dd, <i>J</i> = 5,5, 1,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,48 (s, 4H). MS (m/z): 527,0 (M+H) ⁺ .

Esquema 53

**Ejemplo 88**

- 5 *N*-(3-Fluoro-4-(metil-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-il)amino)fenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (343)

Etapa 1: *N*-Metil-2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina (344)

- 10 Una suspensión agitada de 10 (500 mg, 2 mmoles) e hidrocloreto de metilamina (15 g, 222 mmoles) en isopropanol (50 ml) se calentó a 130°C en un matraz cerrado herméticamente durante cuatro días, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua, y el pH se ajustó a ~ 10 con NaOH 1 N. Tras la extracción de la fase acuosa con AcOEt, la capa orgánica combinada se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyentes: 2% de NH₄OH en metanol/CH₂Cl₂: 10/90 hasta 40/60) para producir el compuesto 344 del título (487 mg, 99% de rendimiento, forma hidratada) como un sólido beige. MS (m/z): 245,0 (M+H)⁺.
- 15

Etapa 2: *N*-(2-Fluoro-4-nitrofenil)-*N*-metil-2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-amina (345)

- 20 Una suspensión agitada de 344 (500 mg, ~2 mmoles), 3,4-difluoronitrobenzene (795 mg, 5 mmoles) y carbonato de cesio (1,63 g, 5 mmoles) en DMF anhidra (50 ml) se calentó a 85°C bajo nitrógeno durante 7 h. La temperatura se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se concentró y se purificó directamente dos veces mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyentes: 2% de NH₄OH en metanol/CH₂Cl₂: 5/95 hasta 10/90) para producir el compuesto 345 del título (144 mg, 19% de rendimiento) como un sólido pegajoso amarillo. MS (m/z): 384,0 (M+H)⁺.
- 25

Etapa 3: *N*-(3-Fluoro-4-(metil-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-il)amino)fenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (343)

- 30 El compuesto 343 del título (sal de formiato) se obtuvo con dos etapas a partir de 345 como un sólido blancuzco, siguiendo el mismo procedimiento como para el compuesto 336, etapas 3 y 4 (Esquema 52), pero usando en la última etapa el ácido 161 en vez de 181. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,36 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,44-8,14 (m, 2H), 7,78 (dd, *J* = 13,2, 2,1 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 0,8, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,77 (bd, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,54-1,44 (m, 4H). MS (m/z): 541,0 (M+H)⁺.
- 35

Tabla 12

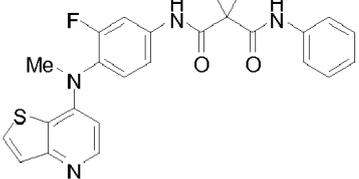
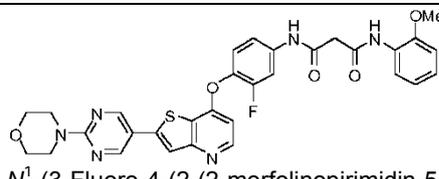
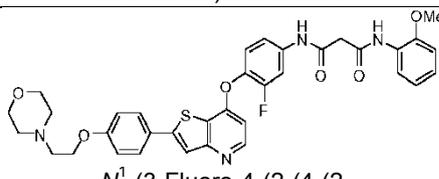
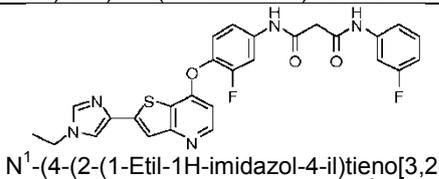
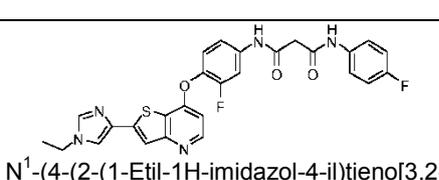
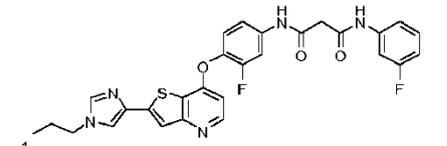
Compuesto 347 (ejemplo 89) preparado según el esquema 53			
Comp.	Ej.	Estructura	Caracterización
347	89	 <p><i>N</i>-(3-Fluoro-4-(metil-(tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-il)amino)fenil)-<i>N</i>-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 10,38 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 13,1, 2,3 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,62 (bd, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,07 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,48 (bs, 4H). MS (m/z): 461 (M+H)⁺.</p>

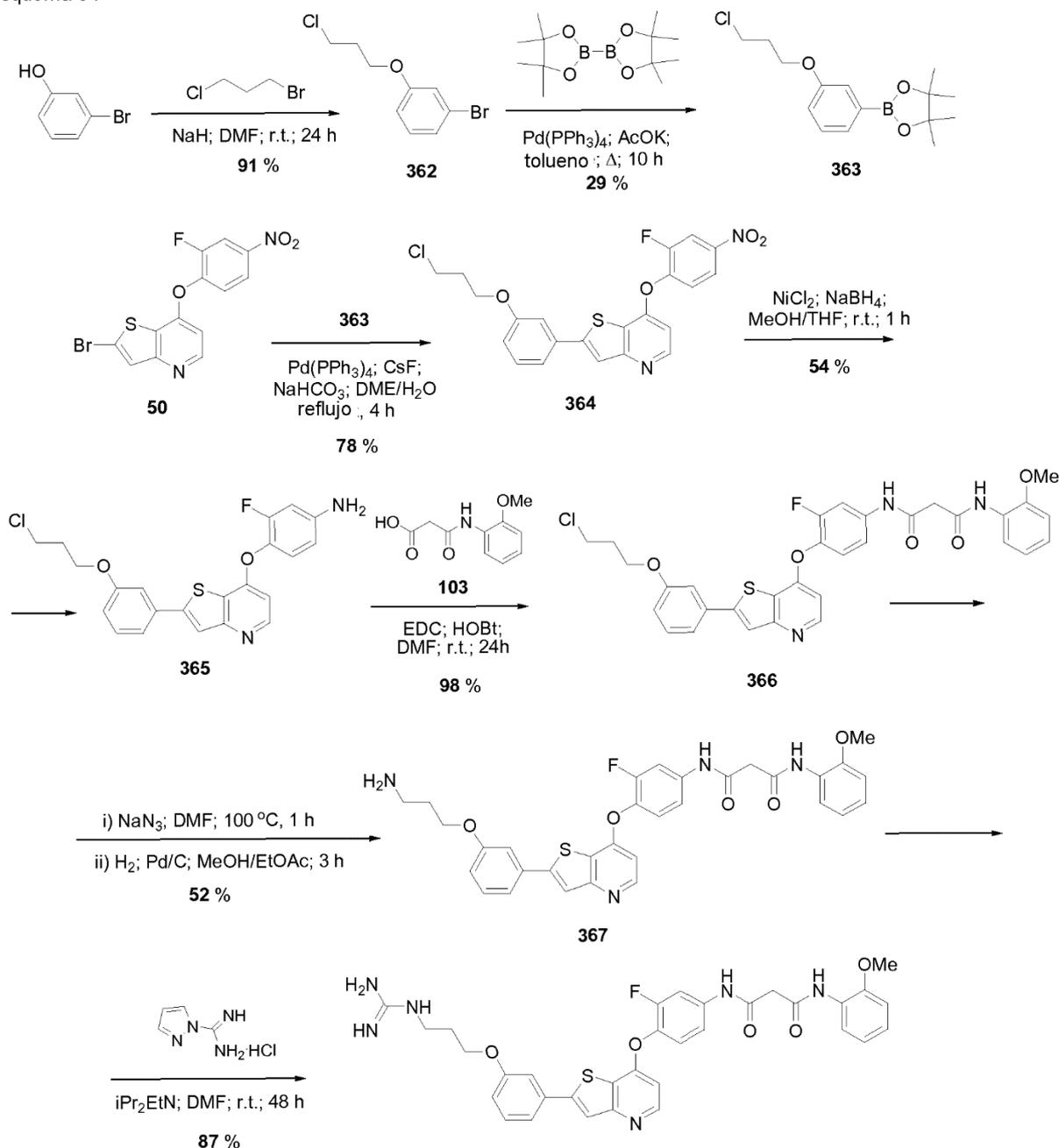
Tabla 13

5

Compuestos 354-360 (ejemplos 90-96)			
Comp.	Ej.	Estructura	Caracterización
354	90	 <p><i>N</i>¹-(3-Fluoro-4-(2-(2-morfolinopirimidin-5-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)-<i>N</i>¹-(2-metoxifenil)malonamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,48 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 2,0 y 12,8 Hz, 1H), 7,49 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,92 (td, <i>J</i> = 2,0, 5,6 y 8,0 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83-3,78 (m, 4H), 3,72-3,66 (m, 4H), 3,64 (s, 2H). LRMS 615,1 (M+H).</p>
355	91	 <p><i>N</i>¹-(3-Fluoro-4-(2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)-<i>N</i>³-(2-metoxifenil)malonamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90-7,79 (m, 3H), 7,54-7,37 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 4H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,61 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,17 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,59 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 4H), 2,73 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,54-2,47 (m, 4H). LRMS 516,2 (M+H).</p>
356	92	 <p><i>N</i>¹-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-<i>N</i>³-(3-fluorofenil)malonamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 11,58 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 2,4 y 12,8 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (td, <i>J</i> = 2,4 y 11,6 Hz, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,45-7,28 (m, 3H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,05 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,53 (s, H), 1,40 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).</p>
357	93	 <p><i>N</i>¹-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-<i>N</i>³-(3-metoxifenil)malonamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 2,4 y 13,2 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 1,6 y 8,8 Hz, 1H), 7,32 (t, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,65 (ddd, <i>J</i> = 1,6, 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,06 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 1,40 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).</p>
358	94	 <p><i>N</i>¹-(4-(2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-<i>N</i>³-(4-fluorofenil)malonamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 10,57 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 1,6 y 12,8 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,48 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 2,0 y 9,2 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, H), 6,58 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,06 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,40 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).</p>

Compuestos 354-360 (ejemplos 90-96)			
Comp.	Ej.	Estructura	Caracterización
359	95	 <p>N¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)tiemo[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-(4-fluorofenil)malonamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,55 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 11,9 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,46 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,2 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 6,56 (dd, J = 5,3 Hz, J = 0,8 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,76 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H).</p>
360	96	 <p>N¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)tiemo[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-(3-fluorofenil)malonamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,56 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 13,1 Hz, J = 2,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (dt, J = 9,6 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 7,49-7,27 (m, 4H), 6,89 (td, J = 7,6 Hz, J = 2,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,76 (m, J = 7,3 Hz, 2H), 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3H).</p>

Esquema 54



361: Ejemplo 97

Ejemplo 97

- 5 N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(3-(3-guanidinopropoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (361)

Etapa 1: 2-(3-(3-Cloropropoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (363)

10 A 3-bromofenol (2,23 g, 12,9 mmoles) en DMF (100 ml) se añadió, en pequeñas porciones, hidruro de sodio (dispersión al 60%, 0,54 g, 13 mmoles) durante 30 min. Después se añadió gota a gota 1-bromo-3-cloropropano (2,1 g, 13 mmoles), y la mezcla se agitó a r.t. durante 24 h. Después se repartió entre éter y agua, la fase orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó (MgSO₄ anhidro), y se concentró para producir 1-bromo-3-(3-cloropropoxi)benzeno (362, 2,95 g, 91 % de rendimiento) (que se usó como tal sin purificación adicional).

15 Se suspendieron éter 362 (2,95 g, 11,8 mmoles), bis(pinacolato)diboro (4,00 g, 15,8 mmoles), acetato de potasio (1,20 g, 12,2 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,37 g, 0,32 mmoles) en tolueno (100 ml) y se calentó a

reflujo durante 10 h. Después la mezcla se enfrió, y el tolueno se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y diclorometano, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: 25% diclorometano/hexanos) para producir el compuesto 363 del título (1,00 g, 29% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,29 (t, J = 7,8, 1H); 7,23 (dt, J = 7,2, 1,0, 1H); 7,15 (d, J = 2,5, 1H); 7,06 (ddd, J = 8,0, 2,7, 1,4, 1H); 4,06 (t, J = 6,1, 2H); 3,78 (t, J = 6,7, 2H); 2,14 (quint, J = 6,3, 2H); 1,27 (s, 12H). LRMS (M+H): 297,1.

Etapa 2: 2-(3-(3-Cloropropoxi)fenil)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridina (364)

10 Se disolvieron bromotienopiridina 50 (0,88 g, 2,38 mmoles), boroato 363 (1,00 g, 3,40 mmoles), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,10 g, 0,086 mmoles) en DME seco (100 ml). Se disolvieron fluoruro de cesio (1,26 g, 8,3 mmoles) y bicarbonato de sodio (0,70 g, 8,3 mmoles) en agua (5 ml cada vez), y se añadieron a la mezcla de reacción, que se calentó entonces a reflujo durante 4 h, se enfrió, y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄ anhidro), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: 75% de diclorometano/hexanos) para producir 364 (0,85 g, 78% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,60 (d, J = 6,3, 1H); 8,27-8,24 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 7,58-7,54 (m, 1H); 7,45-7,36 (m, 2H); 7,31 (t, J = 2,0, 1H); 7,07-7,04 (m, 1H); 6,78 (d, J = 6,1, 1H); 4,21 (t, J = 5,9, 2H); 3,79 (t, J = 6,3, 2H); 2,29 (quint, J = 6,1, 2H). LRMS (M+H): 459,1.

20 Etapa 3: 4-(2-(3-(3-Cloropropoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorobencenammina (365)

Al nitrocompuesto 364 (0,84 g, 1,8 mmoles) y cloruro de níquel hexahidratado (0,87 g, 3,7 mmoles) en MeOH/THF 9:1 se le añadió borohidruro de sodio (0,30 g, 7,9 mmoles) en pequeñas porciones. La mezcla resultante se agitó a r.t. durante 1 h, después se filtró a través de celita y se concentró. El residuo se repartió entre agua y diclorometano, la fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄ anhidro), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: 90% acetato de etilo/hexanos) para producir 365 (0,43 g, 54% de rendimiento). LRMS (M+H): 429,1.

30 Etapa 4: N¹-(4-(2-(3-(3-Cloropropoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (366)

A una disolución de anilina 365 (0,42 g, 0,98 mmoles) en DMF (20 ml) se le añadió ácido 103 (0,42 g, 2,0 mmoles), HOBt (0,050 g, 0,38 mmoles), y EDC x HCl (0,54 g, 2,8 mmoles), y la mezcla se agitó a r.t. durante 24 h. Después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se recogió, se lavó con agua, con NaHCO₃ (ac.), con salmuera, se secó (MgSO₄ anhidro), se filtró, y se concentró. El residuo se trituró con éter para producir 366 (0,60 g, 98% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,58 (s, 1H); 9,62 (s, 1H); 8,50 (d, J = 5,3, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,06 (d, J = 8,8, 1H); 7,86 (dd, J = 12,9, 2,4, 1H); 7,49-7,39 (m, 5H); 7,09-7,03 (m, 3H); 6,92-6,88 (m, 1H); 6,63 (d, J = 5,3, 1H); 4,20 (t, J = 6,1, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,82 (t, J = 6,7, 2H); 2,20 (quint, J = 6,3, 2H). LRMS (M+H): 620,1.

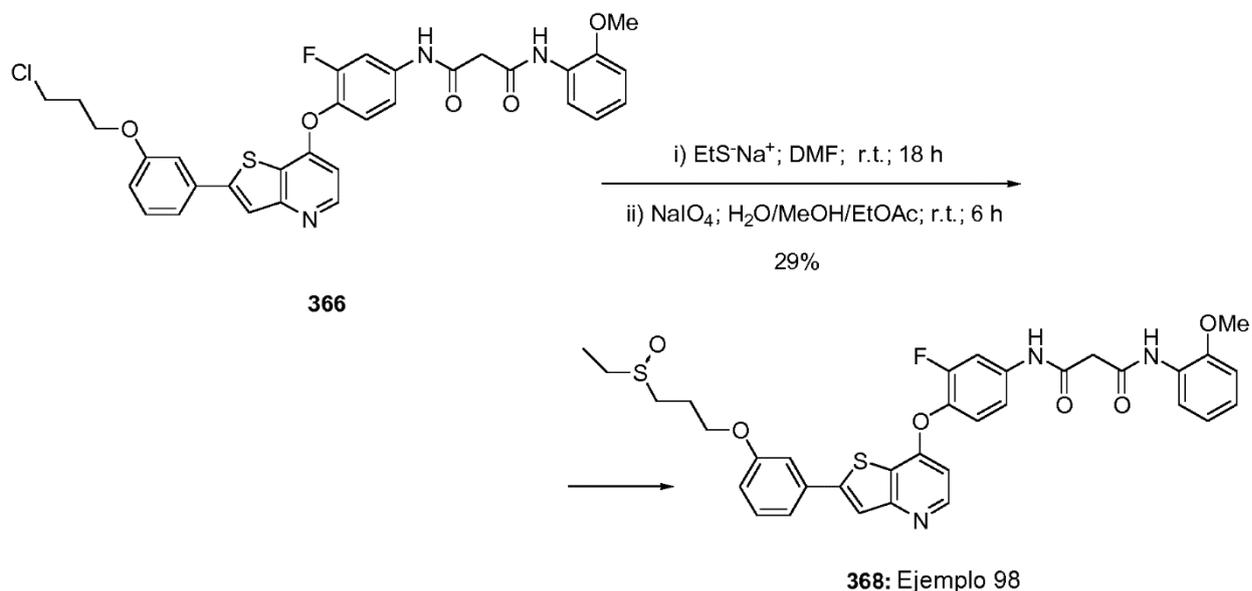
40 Etapa 5: N¹-(4-(2-(3-(3-Aminopropoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (367)

A una disolución de 366 (0,19 g, 0,31 mmoles) en DMF (5 ml) se le añadió azida sódica (0,050 g, 0,77 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 1 h. Después la mezcla se enfrió, se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se recogió, se lavó con agua, con salmuera, se secó (MgSO₄ anhidro), se filtró, y se concentró. El residuo se filtró a través de un tapón corto de sílice, eluyendo con acetato de etilo, y el eluato se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de acetato de etilo/metanol (30 ml); a esta disolución se añadió paladio (10% sobre carbono), y la suspensión se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Después se filtró a través de celita y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: 95:3:2 cloroformo/metanol/NH₄OH) para producir 367 (0,097 g, 52% de rendimiento). LRMS (M+H): 601,2.

50 Etapa 6: N¹-(3-Fluoro-4-(2-(3-(3-guanidinopropoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (361)

55 Se agitaron la amina 367 (0,095 g, 0,16 mmoles), pirazol-1-carboxamidina (60 mg, 0,41 mmoles), y base de Hünig (0,07 g, 0,5 mmoles) en DMF seca (10 ml) durante 48 h a r.t. Después la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se recogió y se trató con salmuera; se formó un precipitado que se aisló mediante filtración por succión. El sólido resultante se volvió a disolver en diclorometano/metanol 1:1, se filtró, y el filtrado se concentró para producir 361 como un sólido (90 mg, 87% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,71 (br s, 1H); 9,63 (br s, 1H); 8,49 (d, J = 5,5, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,05 (d, J = 8,4, 1H); 7,93-7,70 (m, 2H); 7,51-7,40 (m, 5H); 7,08-7,02 (m, 3H); 6,92-6,88 (m, 1H); 6,63 (d, J = 5,5, 1H); 4,13 (t, J = 5,9, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,64 (s, 2H); 1,95 (quint, J = 6,3, 2H). [Un triplete correspondiente a 3H está oculto mediante el pico de DMSO residual]. LRMS (M+H): 643,0.

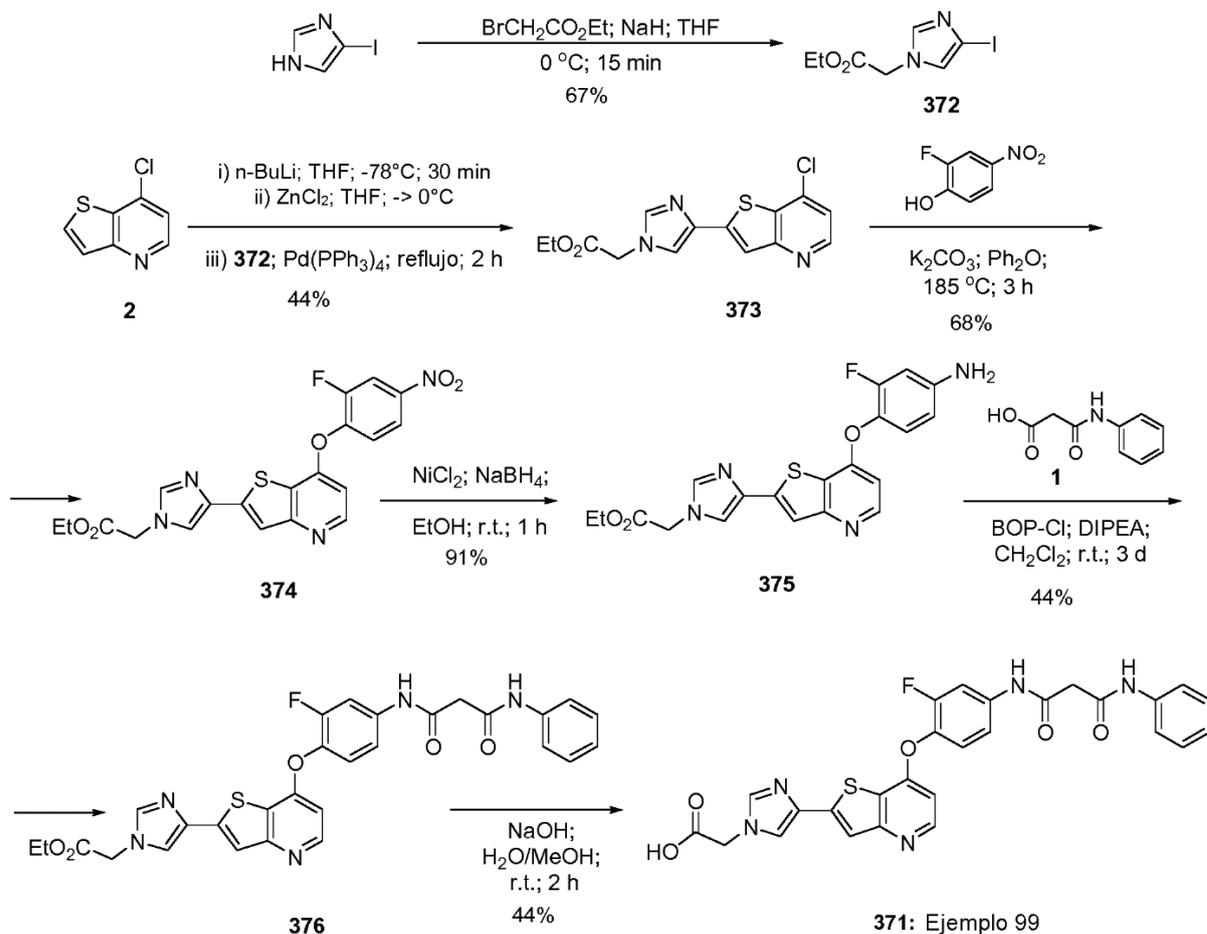
Esquema 55

**Ejemplo 98**

5 N^1 -(4-(2-(3-(3-(Etilsulfenil)propoxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (368)

A cloruro 366 (0,048 g, 0,077 mmoles) en DMF seca (10 ml) se le añadió etanotiolato de sodio (100 mg, 1,19 mmoles), y la mezcla se calentó hasta 50°C, durante 18 h. Se enfrió, se repartió entre acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se hizo pasar a través de un tapón corto de gel de sílice, y se concentró. El residuo se suspendió en acetato de etilo/metanol 1:1 (50 ml), y se añadió peryodato de sodio (0,060 g, 0,28 mmoles) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h, se concentró, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄ anhidro), se filtró, y se concentró. La HPLC fase inversa (columna Aquasil C-18, 60 - 95% de MeOH/H₂O + HCO₂H, 30 min. elución por gradiente lineal) del residuo seguido de liofilización produjo 368(0,015 g, 29% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,71 (s, 1H); 9,66 (s, 1H); 8,51 (d, J = 5,5, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,07 (d, J = 8,8, 1H); 7,89 (dd, J = 12,9, 2,2, 1H); 7,53-7,41 (m, 5H); 7,09-7,03 (m, 3H); 6,94-6,90 (m, 1H); 6,64 (dd, J = 5,5, 0,5, 1H); 4,22 (t, J = 6,3, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,65 (s, 2H); 2,93-2,65 (m, 4H); 2,13 (quint, J = 8,0, 2H); 1,29 (t, J = 7,4, 3H). LCMS: (M+H) 662,0.

Esquema 56

**Ejemplo 99**

- 5 Ácido 2-(4-(7-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)acético (371)

Etapa 1: 2-(4-Yodo-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (372)

- 10 A una disolución de 4-yodoimidazol (1,93 g, 9,95 mmoles) en THF seco (50 ml) a 0°C se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%, 0,43 g, 10,8 mmoles), y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió bromoacetato de etilo (1,1 ml, 1,7 g, 10 mmoles) mediante una jeringa, y la mezcla turbia se agitó durante 15 min. Después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4 anhidro), se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (50% \rightarrow 75% acetato de etilo/hexanos) del residuo proporcionó **372** (1,88 g, 67% de rendimiento). RMN^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,57 (d, $J = 1,4$, 1H); 7,32 (d, $J = 1,4$, 1H); 4,93 (s, 2H); 4,13 (q, $J = 8,0$, 2H); 1,20 (t, $J = 7,2$, 3H). LRMS (M+H): 281,0.

Etapa 2: 2-(4-(7-Clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (373)

- 20 A una disolución de 7-clorotienopiridina (2,23 g, 13,1 mmoles) en THF seco (50 ml) a -78°C bajo N_2 se le añadió n -butil-litio (2,5 M en hexanos, 5,6 ml, 14 mmoles), gota a gota, con agitación. La suspensión resultante se agitó durante 30 min. a -78°C , después se añadió ZnCl_2 (0,5 M en THF, 30 ml, 15 mmoles), y la mezcla se dejó calentar hasta 0°C . Después se añadieron el imidazol **372** (3,20 g, 11,4 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,40 g, 0,35 mmoles) en THF (50 ml) a la suspensión de aril-litio, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, después se enfrió y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se recogió, se filtró, se secó (MgSO_4 anhidro), se filtró de nuevo y se concentró. El sólido resultante se trituró (acetato de etilo/hexanos 1:1) para producir **373** (1,62 g, 44% de rendimiento). RMN^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,55 (d, $J = 5,1$, 1H); 7,91 (d, $J = 1,2$, 1H); 7,78 (d, $J = 1,2$, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,45 (d, $J = 5,2$, 1H); 5,05 (s, 2H); 4,17 (q, $J = 7,2$, 2H); 1,23 (t, $J = 7,0$, 3H). LRMS (M+H): 322,0.

30

Etapas 3: 2-(4-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (374)

[0317] Una suspensión de 373 (1,05 g, 3,26 mmoles), 2-fluoro-4-nitrofenol (1,10 g, 7,00 mmoles), y K_2CO_3 (2,0 g, 15 mmoles) en éter difenílico (10 ml) se calentó con agitación a 185°C durante 3 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con diclorometano, se filtró, y el filtrado se concentró. La cromatografía en gel de sílice (75% de acetato de etilo/hexanos) del residuo proporcionó 374 (0,98 g, 68% de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,52 (d, J = 5,3, 1H); 8,46 (dd, J = 10,4, 2,5, 1H); 8,20-8,17 (m, 1H); 7,89 (d, J = 1,2, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,69 (t, J = 8,2, 1H); 6,86 (d, J = 5,3, 1H); 5,04 (s, 2H); 4,17 (q, J = 7,2, 2H); 1,22 (t, J = 7,2, 3H). LRMS (M+H): 442,9.

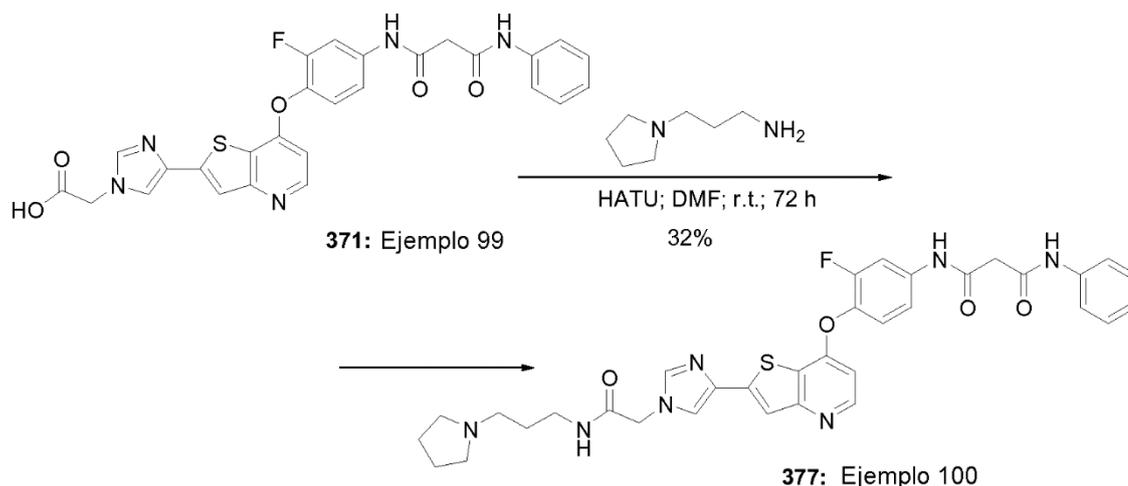
Etapas 4: 2-(4-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (375)

A una disolución de tienopiridina 374 (0,25 g, 0,56 mmoles) y cloruro de níquel hexahidratado (0,26 g, 1,1 mmoles) en EtOH absoluto (50 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0,085 g, 2,2 mmoles) en pequeñas porciones. La mezcla resultante se agitó a r.t. durante 1 h, después se filtró a través de celita, se hizo pasar a través de un tapón corto de sílice, eluyendo con 1:1 acetato de etilo/etanol, y se concentró, produciendo el compuesto 375 del título (0,21 g, 91% de rendimiento). LRMS (M+H): 413,1.

Etapas 5-6: Ácido 2-(4-(7-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)acético (371)

A una disolución de ácido 1 (0,080 g, 0,44 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añadió BOP-Cl (0,10 g, 0,39 g) en diclorometano (10 ml), y la mezcla se agitó a r.t. durante 30 min. Después se añadieron anilina 375 (0,11 g, 0,27 mmoles) y DIPEA (0,20 ml, 0,15 g, 1,1 mmoles) en diclorometano (10 ml), y la mezcla se agitó a r.t. durante 72 h. Después se lavó con agua, con $NaHCO_3$ 1 M (ac.), con salmuera, se secó ($MgSO_4$ anhidro), se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (5% de metanol/ acetato de etilo) del residuo produjo el compuesto 376 del título (0,065 g, 43%), contaminado con algo de anilina de partida 375. A la amida 376 impura (0,050 g, 0,87 mmoles) en metanol acuoso al 40% (25 ml) se añadió NaOH (acuoso 3 M, 1 ml, 3 mmoles), y la mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. Después se concentró parcialmente, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Aquasil C-18, 40 - 95% de MeOH/ H_2O + HCO_2H , 30 min. elución por gradiente lineal) y liofilización. La trituración del sólido resultante (acetato de etilo) produjo el ácido 371 (0,021 g, 44% de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 11,00 (s, 1H); 10,61 (s, 1H); 8,33-8,31 (m, 3H); 7,87 (d, J = 14,5, 1H); 7,78 (d, J = 1,0, 1H); 7,63-7,60 (m, 4H); 7,32-7,27 (m, 4H); 7,04 (t, J = 7,2, 1H); 6,40 (d, J = 5,1, 1H); 4,38 (s, 2H); 3,51 (s, 2H, pico de agua que solapa). LRMS (M+H): 545,9.

Esquema 57

**Ejemplo 100**

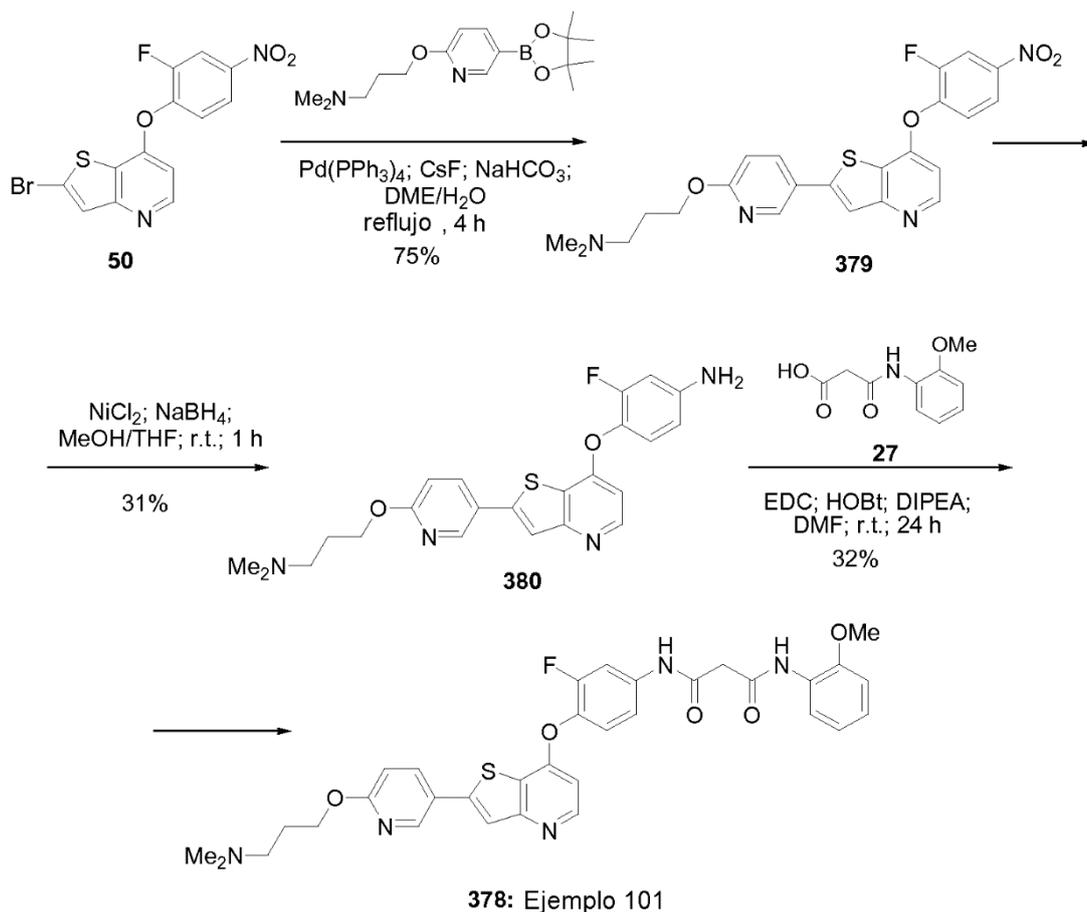
N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-oxo-2-(3-(pirrolidin-1-il)propilamino)etil)-1H-imidazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -fenilmalonamida (377)

A una disolución de ácido 371 (0,016 g, 0,029 mmoles) en DMF seca (5 ml) se le añadió HATU (0,040 g, 0,11 mmoles), y la mezcla se agitó a r.t. durante 10 min. Se añadió 1-(3-aminopropil)pirrolidina (0,2 ml, 0,2 g, 2 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a r.t. durante 72 h y se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Aquasil C-18, 45 - 90% de MeOH/ H_2O + HCO_2H , 30 min. elución por gradiente lineal) y liofilización. La trituración del sólido resultante con éter dietílico produjo el compuesto 377 del título (0,006 g, 32% de rendimiento). RMN 1H (400 MHz,

CD₃OD) δ (ppm): 8,40 (d, J = 5,7, 1H); 7,87 (dd, J = 12,5, 2,4, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,60-7,56 (m, 2H); 7,43-7,30 (m, 4H); 7,14-7,09 (m, 1H); 6,59 (d, J = 5,5, 1H); 4,85 (s, 2H); 3,59 (s, 0,5H [Δ intercambio con D?]), 3,35-3,30 (m, 2H); 3,08 (br s, 4H); 2,97 (t, J = 8,0, 2H); 1,98 (br s, 4H); 1,89 (quint, J = 7,8, 2H). LRMS: (M+H) 656,0.

5

Esquema 58



Ejemplo 101

10 N^1 -(4-(2-(6-(3-(Dimetilamino)propoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (378)

Etapa 1: 3-(5-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-2-iloxi)- N,N -dimetilpropan-1-amina (379)

15 Se disolvieron bromotienopiridina 50 (1,22 g, 3,30 mmoles), N,N -dimetil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-iloxi)propan-1-amina (1,15 g, 3,76 mmoles), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,14 g, 0,12 mmoles) en DME seco (100 ml). Se disolvieron fluoruro de cesio (1,51 g, 10,0 mmoles) y bicarbonato de sodio (0,81 g, 9,6 mmoles) en agua (5 ml cada vez) y se añadieron a la mezcla de reacción, que se desgasificó con una corriente de N_2 , después se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió, y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$ anhidro), se filtró, y se concentró. El sólido naranja resultante se trituró con éter para proporcionar 379 (1,12 g, 75% de rendimiento). LRMS (M+H): 469,2.

20

Etapa 2: 4-(2-(6-(3-(Dimetilamino)propoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorobencenamida (380)

25 A la tienopiridina 379 (1,11 g, 2,37 mmoles) y cloruro de níquel hexahidratado (1,11 g, 4,68 mmoles) en MeOH/THF 9:1 (50 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0,45 g, 11,9 mmoles) en pequeñas porciones. La mezcla resultante se agitó a r.t. durante 1 h, después se filtró a través de celita y se concentró. El residuo se repartió entre agua y diclorometano, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$ anhidro), se filtró, y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (90:9:1 cloroformo/metanol/ NH_4OH) produjo 380 (0,32 g, 31% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,43 (d, J = 2,5, 1H); 8,33 (d, J = 5,7, 1H); 7,93 (dd, J = 8,8, 2,5, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,00 (t, J = 8,8, 1H); 6,77 (d, J = 8,6, 1H); 6,57 (dd, J = 12,5, 2,6, 1H); 6,53-6,49 (m, 2H); 4,29 (t, J = 6,3, 2H); 2,48-2,43

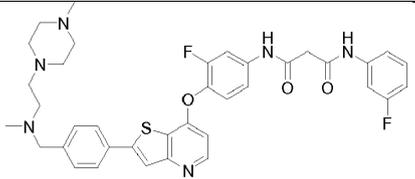
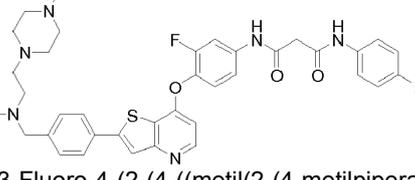
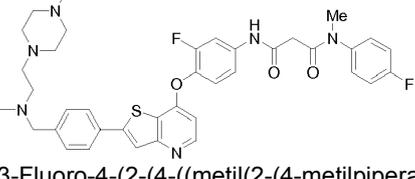
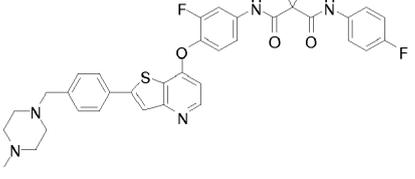
30

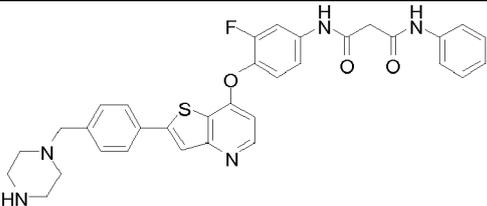
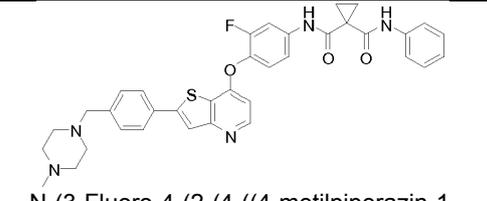
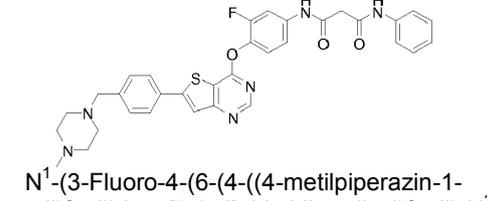
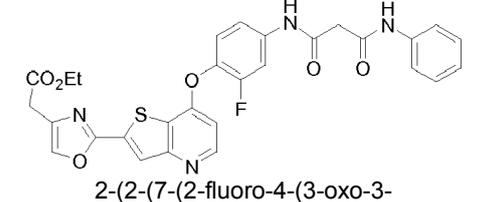
(m, 2H); 2,24 (s, 6H); 1,95-1,90 (m, 2H). LRMS (M+H): 439,1.

Etapas 3: N^1 -(4-(2-(6-(3-(Dimetilamino)propoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (378)

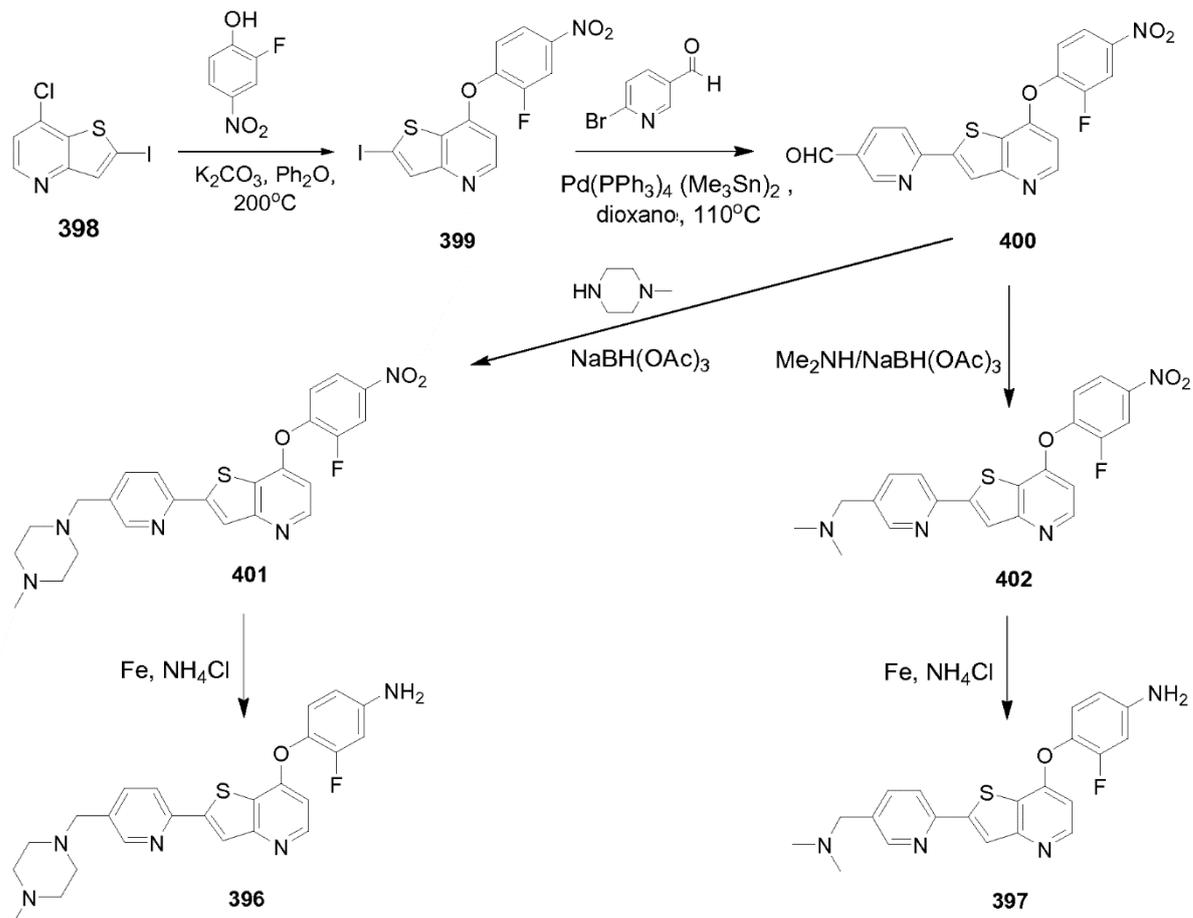
5 A una disolución de la anilina 380 (0,31 g, 0,71 mmoles) y DIPEA (0,7 ml, 0,4 g, 3 mmoles) en DMF seca (5 ml) se le
añadió el ácido 27 (0,30 g, 1,4 mmoles), HOBt (0,040 g, 0,30 mmoles), y EDC x HCl (0,40 g, 2,1 mmoles), y la
mezcla se agitó a r.t. durante 18 h. Se añadió EDC x HCl adicional (0,050 g, 0,26 mmoles), y la mezcla se agitó
10 durante otras 6 h. Después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se recogió, se lavó con agua,
se secó (MgSO₄ anhidro), se filtró, y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (cloroformo/NH₄OH) del residuo
seguido de recristalización (90% de acetato de etilo/metanol) proporcionó 378 (0,15 g, 32% de rendimiento) como un
sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,58 (br s, 1H); 9,63 (br s, 1H); 8,68 (dd, J = 2,7, 0,8, 1H);
8,48 (d, J = 5,5, 1H); 8,20 (dd, J = 8,6, 2,7, 1H); 8,05 (d, J = 7,6, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,86 (dd, J = 13,1, 2,3, 1H); 7,49
15 (t, J = 8,8, 1H); 7,42 (dd, J = 8,8, 1,4, 1H); 7,09-7,03 (m, 2H); 6,94 (dd, J = 8,8, 0,7, 1H); 6,92-6,88 (m, 1H); 6,61 (dd,
J = 5,5, 1,0, 1H); 4,33 (t, J = 6,7, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,63 (s, 2H); 2,33 (t, J = 7,2, 2H); 2,13 (s, 6H); 1,84 (quint, J = 7,2,
2H). LRMS (M+H): 630,2.

Tabla 14

Compuestos 381-382, 384, 389-392 y 395a (ejemplos 102-109)			
Comp.	Ej.	Estructura	Caracterización
381	102	 <p>N^1-(3-Fluoro-4-(2-(4-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N^3-(3-fluorofenil)malonamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm) 10,69 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,34 (m, 6H), 6,86 (m, 1H), 6,61 (d, J = 4,89 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,43 (m, 13H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). MS (m/z): 685,1 (M+H). (formiato)</p>
382	103	 <p>N^1-(3-Fluoro-4-(2-(4-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N^3-(4-fluorofenil)malonamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 10,59 (s, 1H); 10,29 (s, 2H); 8,48 (s, J=5,5, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,87 (dd, J=13,1, 2,4, 1H); 7,83 (d, J=8,4, 2H); 7,64-7,59 (m, 2H); 7,49 (t, J=8,8, 1H); 7,44-7,40 (m, 3H); 7,17-7,12 (m, 2H); 6,61 (dd, J=5,5, 1,0, 1H); 3,53 (s, 2H); 3,49 (s, 2H); 2,45 (br s, 4H); -2,5-2,25 (br s, 8 H); 2,15 (s, 6H). LRMS (M+H): 685,1.</p>
384	104	 <p>N^1-(3-Fluoro-4-(2-(4-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N^3-(4-fluorofenil)-N^3-metilmalonamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 10,32 (s, 1H); 8,47 (d, J=5,5, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,83 (d, J=8,2, 2H); 7,78 (dd, J=13,1, 2,4, 1H); 7,46-7,40 (m, 5H), 7,30-7,25 (m, 3H); 6,60 (d, J=5,1, 1H); 3,52 (s, 2H); 3,21 (s, 2H); 3,17 (s, 3H); 2,50-2,20 (m, 12H); 2,14 (s, 3H); 2,13 (s, 3H). LRMS (M+H): 699,2</p>
389	105	 <p>N-(3-Fluoro-4-(2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,42 (bs, 2H), 7,83 (dd, J = 2,3, 12,7 H, 1H), 7,79 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 3,5 Hz, 2 H), 7,55 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,41 (m, 1 H), 7,32 (dd, J = 8,6, 8,8 Hz, 1 H), 7,05 (m, 2 H), 6,59 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 3,65 (s, 2 H), 3,14 (bs, 4 H), 2,66-2,80 (bs, 7 H), 1,63 (s, 4 H)</p>

390	106	 <p>N¹-(3-Fluoro-4-(2-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-fenilmalonamida</p>	<p>RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 10,57 (s, 1 H), 10,20 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,82-7,89 (m, 3 H), 7,59 (dd, J = 8,6, 8,8 Hz, 2 H), 7,49 (dd, J = 8,8, 9,0 Hz, 1 H), 7,41-7,44 (m, 3 H), 7,29-7,33 (m, 2 H), 7,03-7,07 (m, 1 H), 6,61-6,62 (m, 1 H), 3,50 (s, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 2,73 (m, 4 H), 2,33 (m, 4 H).</p>
391	107	 <p>N-(3-Fluoro-4-(2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 10,37 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,89 (dd, J = 2,2, 13,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,60-7,62 (m, 2 H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,21-7,32 (m, 2 H), 7,03-7,07 (m, 1 H), 6,58-6,60 (m, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 2,22-2,42 (bs, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 1,46 (2s, 4 H).</p>
392	108	 <p>N¹-(3-Fluoro-4-(6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)-N³-fenilmalonamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,59 (s, 1 H), 8,45 (bs, 1 H), 7,80-7,87 (m, 4 H), 7,58-7,61 (m, 2 H), 7,51 (bd, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,30-7,41 (m, 4H), 7,10-7,14 (m, 1 H), 3,68 (s, 2 H), 3,16 (bs, 4 H), 2,66-2,80 (bs, 7 H).</p>
395a	109	 <p>2-(2-(7-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)oxazol-4-il)acetato de etilo</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 8,44 (d, 1H, J=5,5 Hz), 7,79 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=12,2 Hz), 7,53 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,45 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (t, 1H, J=7,4 Hz), 4,21 (q, 2H, J=7,0 Hz), 3,86 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,28 (t, 3H, J=7,0Hz). MS (m/z): (M+1) 575,0 (100%)</p>

Esquema 59



3-Fluoro-4-(2-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)anilina (396) y

5 4-(2-(5-((Dimetilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluoroanilina (397)

Etapa 1: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-yodotieno[3,2-b]piridina (399)

Una mezcla del cloruro 398 (Ragan J. A. et al., Organic Process Research and Development 2003, 7, 676-683) (7,0 g, 23,7 mmoles), 2-fluoro-4-nitrofenol (11,15 g, 3 eq., 71,1 mmoles), K_2CO_3 (13,08 g, 4 eq., 94,8 mmoles) en Ph_2O (30 ml) se calentó hasta $200^\circ C$ durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con DCM, se filtró y se concentró. El sólido resultante se trituró con éter dietílico, para producir 399 (7,3 g, 74% de rendimiento), que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (m/z): 417,0 (M+H).

15 Etapa 2: 6-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)nicotinaldehído (400)

Una disolución de 399 (1 g, 2,40 mmoles) y 6-bromonicotinaldehído (450 mg, 2,40 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató secuencialmente con bis-trimetilestaño (500 μ l, 787 mg, 2,40 mmoles) y $Pd(PPh_3)_4$ (270 mg, 0,24 mmoles). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno toda la noche, se enfrió, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando el gradiente 5%-10% de MeOH en DCM y trituración subsiguiente mediante MeOH, proporcionando 400 puro (494 mg, 52% de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 9,10 (m, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,62 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,48 (dd, 1H, J = 2,8 Hz, J = 10,4 Hz), 8,38 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, J = 8,2 Hz), 8,20 (m, 1H), 7,73 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 5,5 Hz). MS (m/z): (M+1) 395,9.

Etapa 3: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridina (401)

Una mezcla de 400 (451 mg, 1,14 mmoles) y 1-metilpiperazina (152 μ l, 137 mg, 1,37 mmoles) en DCM (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se trató con $NaBH(OAc)_3$ (340 mg, 1,60 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), y se lavó con disolución

saturada de NaHCO₃ (20 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando el gradiente 30-50% de MeOH (con 2% Et₃N) en EtOAc para producir 401 (308 mg, 52% de rendimiento). MS (m/z): (M+1) 480,0 (100%).

5 **Etapas 4: 3-Fluoro-4-(2-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)anilina (396)**

A una disolución de 401 (306 mg, 0,64 mmoles) y NH₄Cl (30 mg, 0,54 mmoles) en EtOH/agua 2:1 (10,5 ml) se le añadió hierro en polvo (304 mg, 5,43 mmoles), y la suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró para proporcionar el compuesto 396 del título, que se usó sin purificación adicional (343 mg, 100% de rendimiento). MS (m/z): (M+1) 450,0 (100%).

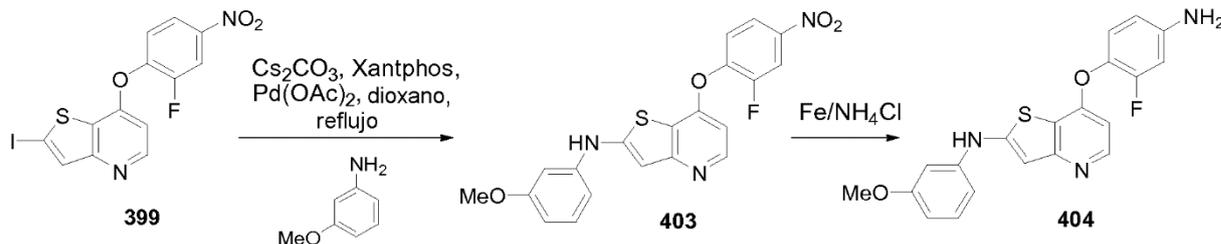
10 **Etapas 3': 1-(6-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina (402)**

Una mezcla de 400 (360 mg, 0,91 mmoles) y dimetilamina (disolución 2 M de THF, 550 µl, 1,09 mmoles) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se trató con NaBH(OAc)₃ (270 mg, 1,27 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando el gradiente 10-30% de MeOH en DCM como eluyente, para proporcionar el compuesto 402 del título (321 mg, 83% de rendimiento). MS (m/z): (M+1) 425,1 (100%).

20 **Etapas 4': 4-(2-(5-((Dimetilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluoroanilina (397)**

A una disolución de 402 (308 mg, 0,72 mmoles) y NH₄Cl (33 mg, 0,61 mmoles) en EtOH/agua 2:1 (9 ml) se le añadió hierro en polvo (345 mg, 6,17 mmoles), y la suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró para proporcionar el compuesto 397 del título (350 mg, rendimiento cuantitativo), que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): (M+1) 395,1 (100%).

Esquema 60



30 **7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-N-(3-metoxifenil)tieno[3,2-b]piridin-2-amina (404)**

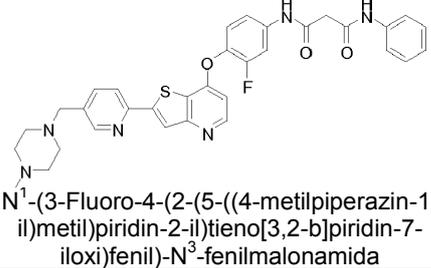
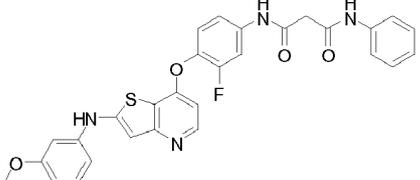
Etapas 1: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-N-(3-metoxifenil)tieno[3,2-b]piridin-2-amina (403)

Una disolución de 399 (Esquema 59) (700 mg, 1,68 mmoles), Cs₂CO₃ (1,12 g, 3,43 mmoles), 3-metoxianilina (190 µl, 206 mg, 1,68 mmoles), Pd(OAc)₂ (70 mg, 0,17 mmoles) y Xantphos (1,43 g, 2,52 mmoles) (J. Org. Chem., 1999, 64, 6019-6022) en dioxano (15 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 80% de EtOAc en hexanos como eluyente, para producir 403 (408 mg, 59% de rendimiento). MS (m/z): (M+1) 412,0 (100%).

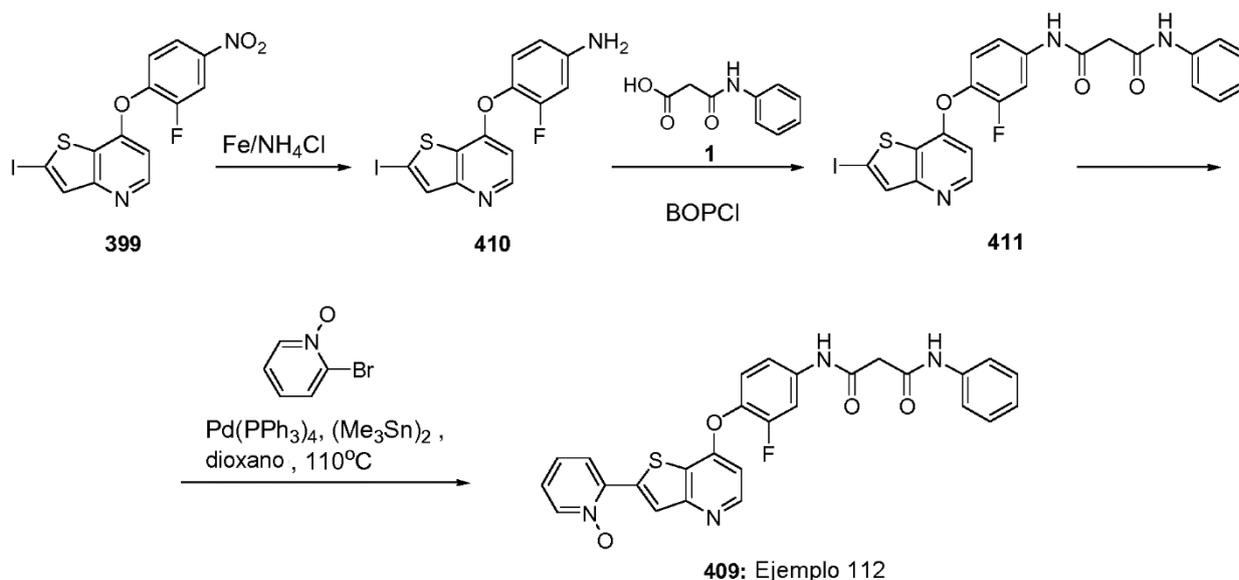
40 **Etapas 2: 7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-N-(3-metoxifenil)tieno[3,2-b]piridin-2-amina (404)**

A una disolución de 403 (408 mg, 0,99 mmoles) y NH₄Cl (45 mg, 0,84 mmoles) en EtOH/agua 2:1 (15 ml) se añadió hierro en polvo (472 mg, 8,43 mmoles), y la suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró para proporcionar 404 (278 mg, 74% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): (M+1) 382,0 (100%).

Tabla 15

Compuestos 406 y 408 (ejemplos 110 y 111) preparados a partir de las aminas 396 y 404			
Comp.	Ej.	Estructura	Caracterización
406	110	 <p>N¹-(3-Fluoro-4-(2-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-fenilmalonamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ (ppm): 8,51 (d, 1H, J=1,6 Hz), 8,39 (d, 1H, J=5,5 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,8 (m, 2H), 7,55 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,09 (t, 1H, J=7,5 Hz), 6,51 (d, 1H, J=5,5 Hz), 3,56 (s, 2H), 2,3-2,7 (m, 8H), 2,27 (s, 3H). MS (m/z): (M+1) 611,1 (100%).
408	111	 <p>N¹-(3-Fluoro-4-(2-(3-metoxifenilamino)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-fenilmalonamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ (ppm): 8,15 (br, s, 2H), 7,79 (dd, 1H, J=2,4 Hz, J=12,3 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,09 (t, 1H, J=7,4 Hz), 6,85 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,58 (dd, 1H, J=2,4 Hz, J=8,3 Hz), 6,39 (d, 1H, J=5,7 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,53 (s, 2H). MS (m/z): (M+1) 543,0 (100%).

Esquema 61



5

Ejemplo 112

1-Óxido de 2-(7-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridina (409)

10 **Etapa 1: 3-Fluoro-4-(2-yodotieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)anilina (410)**

A una disolución de 399 (2 g, 4,81 mmoles) y NH₄Cl (220 mg, 4,08 mmoles) en EtOH/agua 2:1 (75 ml) se le añadió hierro en polvo (2,28 g, 40,8 mmoles), y la suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró para producir 410 (1,85 g, 100% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): (M+1) 386,8 (100%).

15

Etapa 2: N¹-(3-Fluoro-4-(2-yodotieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-fenilmalonamida (411)

Una disolución del ácido 1 (465 mg, 2,59 mmoles) y BOPCI (666 mg, 2,59 mmoles) se mezcló en DCM (5 ml) a 0°C y se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se trató con una disolución de 410 (500 mg, 1,29 mmoles) e *i*Pr₂NEt (1,3 ml, 1 g, 7,79 mmoles) en DCM (5 ml) a 0°C, y se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó en DCM (30 ml), se lavó con disolución saturada de NaHCO₃

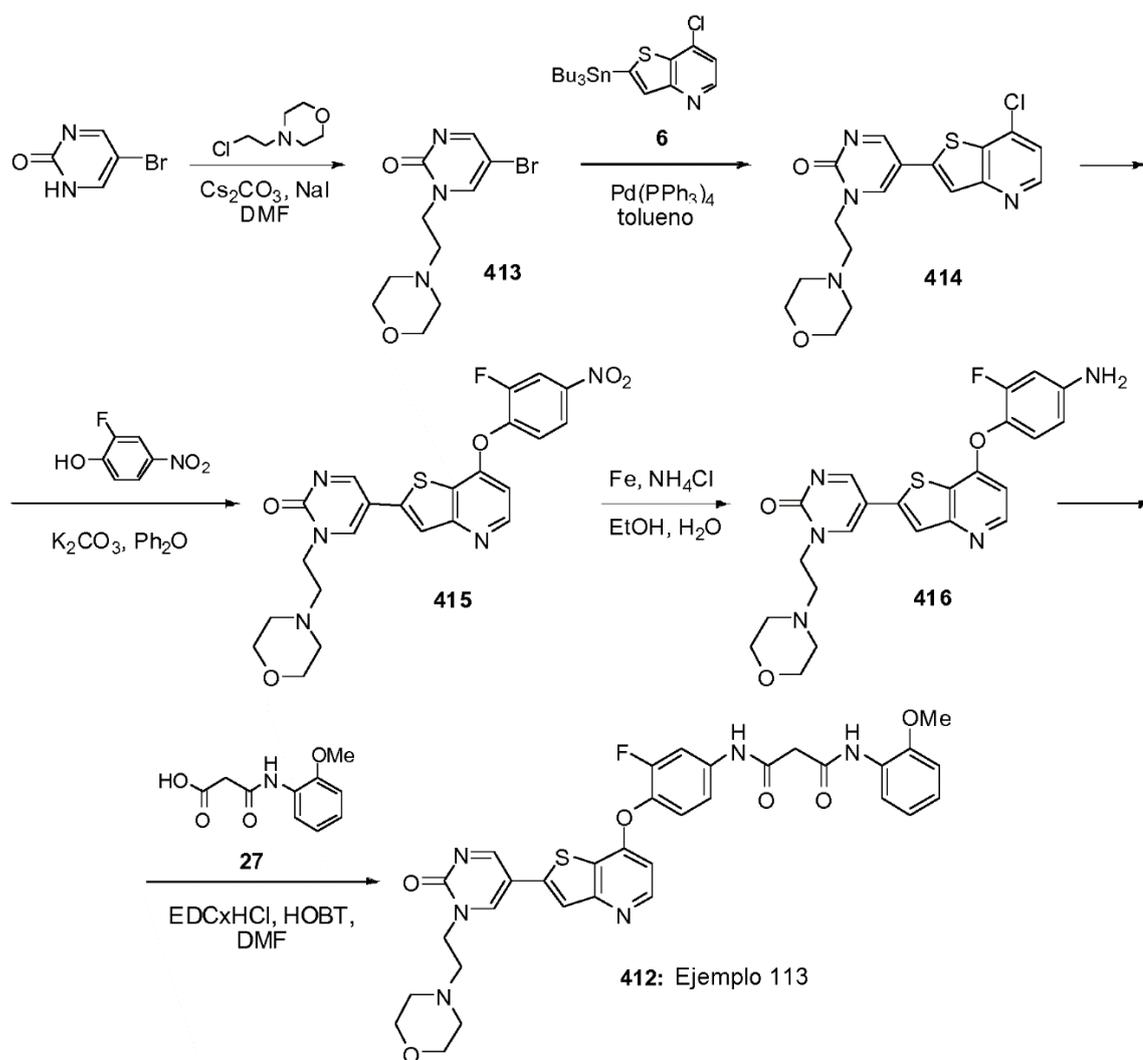
20

(30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando el gradiente 75-100% de EtOAc en hexanos como eluyente, para proporcionar 411 (382 mg, 54% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,33 (d, 5,7 Hz), 7,79 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, $J = 12,3$ Hz), 7,54 (m, 5H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,09 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,50 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 3,51 (s, 2H), 7,75 (s, 1H). MS (m/z): (M+1) 547,9 (100%).

Etapa 3: 1-Óxido de 2-(7-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridina (409)

Una disolución de 411 (45 mg, 0,08 mmoles), N-óxido de 4-bromopiridina (250 mg, 1,43 mmoles), bistrimetilestaño (26 μl , 40 mg, 0,12 mmoles) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mg, 0,01 mmoles) en dioxano (1 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando el gradiente 5-10% de MeOH en DCM como eluyente, para producir 409 (11 mg, 27% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,71 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 8,6 (m, 3H), 8,04 (dd, 1H, $J = 2,5$ Hz, $J = 12,3$ Hz), 7,85 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,78 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,32 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 3,75 (s, 2H). MS (m/z): (M+1) 515,0 (100%).

Esquema 62



Ejemplo 113

N^1 -(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (412)

Etapa 1: 5-Bromo-1-(2-morfolinoetil)pirimidin-2(1H)-ona (413)

A una disolución de 5-bromo-2-hidroxipirimidina (1,00 g, 5,75 mmoles) en DMF (19 ml) se le añadió yoduro de sodio

(1,29 g, 8,6 mmoles), carbonato de cesio (4,68 g, 14,4 mmoles), hidrocloreuro de 4-(2-cloroetil)morfolina (1,18 g, 6,32 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2,5 h. La disolución se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con gradiente de metanol (5-15%) en diclorometano para proporcionar el compuesto 413 del título (1,29 g, 78% de rendimiento). MS (m/z): 288,1 (50%) (M+H), 290,0 (50%) (M+H). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,61 (d, J = 3,3Hz, 1H), 8,46 (d, J = 3,3Hz, 1H), 3,93 (t, J = 5,9Hz, 2H), 3,51 (t, J = 4,5Hz, 4H), 2,57 (t, J = 6,1Hz, 2H), 2,45-2,39 (m, 4H).

5

Etapa 2: 5-(7-Clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-(2-morfolinoetil)pirimidin-2(1H)-ona (414)

10 A una disolución del derivado de tributilestano 6 (1,88 g, 4,1 mmoles) (Esquema 2) en tolueno (39 ml) se le añadió 5-bromo-1-(2-morfolinoetil)pirimidin-2(1H)-ona (413, 1,29 g, 4,5 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (474 mg, 0,41 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró en hexanos, después se trituró en EtOAc para producir el compuesto 414 del título (236 mg, 15% de rendimiento). MS (m/z): 377,0 (M+H). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,18 (d, J = 3,5Hz, 1H), 8,76 (d, J = 3,3Hz, 1H), 8,64 (d, J = 5,1Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,57 (d, J = 5,1Hz, 1H), 4,06 (t, J = 5,9Hz, 2H), 3,54 (t, J = 4,5Hz, 4H), 2,64 (t, J = 5,9Hz, 2H), 2,49-2,43 (m, 4H).

15

Etapa 3: 5-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-(2-morfolinoetil)pirimidin-2(1H)-ona (415)

20 A una disolución de la piridona 414 (236 mg, 0,63 mmoles) en Ph₂O (1,3 ml) se le añadió 2-fluoro-4-nitrofenol (197 mg, 1,26 mmoles) y K₂CO₃ (173 mg, 1,26 mmoles). La mezcla se agitó a 100°C durante 1 h, después a 180°C durante 2 h, se enfrió, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un gradiente de metanol (2-10%) en diclorometano para proporcionar el compuesto 415 del título (81 mg, 26% de rendimiento). MS (m/z): 498,0 (M+H). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,16 (d, J = 3,3Hz, 1H), 8,66 (d, J = 3,3Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,3Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 10,2,5Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,8Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 (t, J = 8,6Hz, 1H), 6,98 (d, J = 5,3Hz, 1H), 4,02 (t, J = 5,5Hz, 2H), 3,58-3,43 (m, 4H), 2,59 (t, J = 5,5Hz, 2H), 2,50-2,41 (m, 4H).

25

Etapa 4: 5-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)-1-(2-morfolinoetil)pirimidin-2(1H)-ona (416)

30 A una disolución del compuesto 415 (81 mg, 0,16 mmoles) en etanol (1 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió NH₄Cl (9 mg, 0,16 mmoles) y hierro en polvo (73 mg, 1,30 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 45 min., se filtró a través de celita, y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto (416) del título. MS (m/z): 468,1 (M+H).

30

Etapa 5: N¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N³-(2-metoxifenil)malonamida (412)

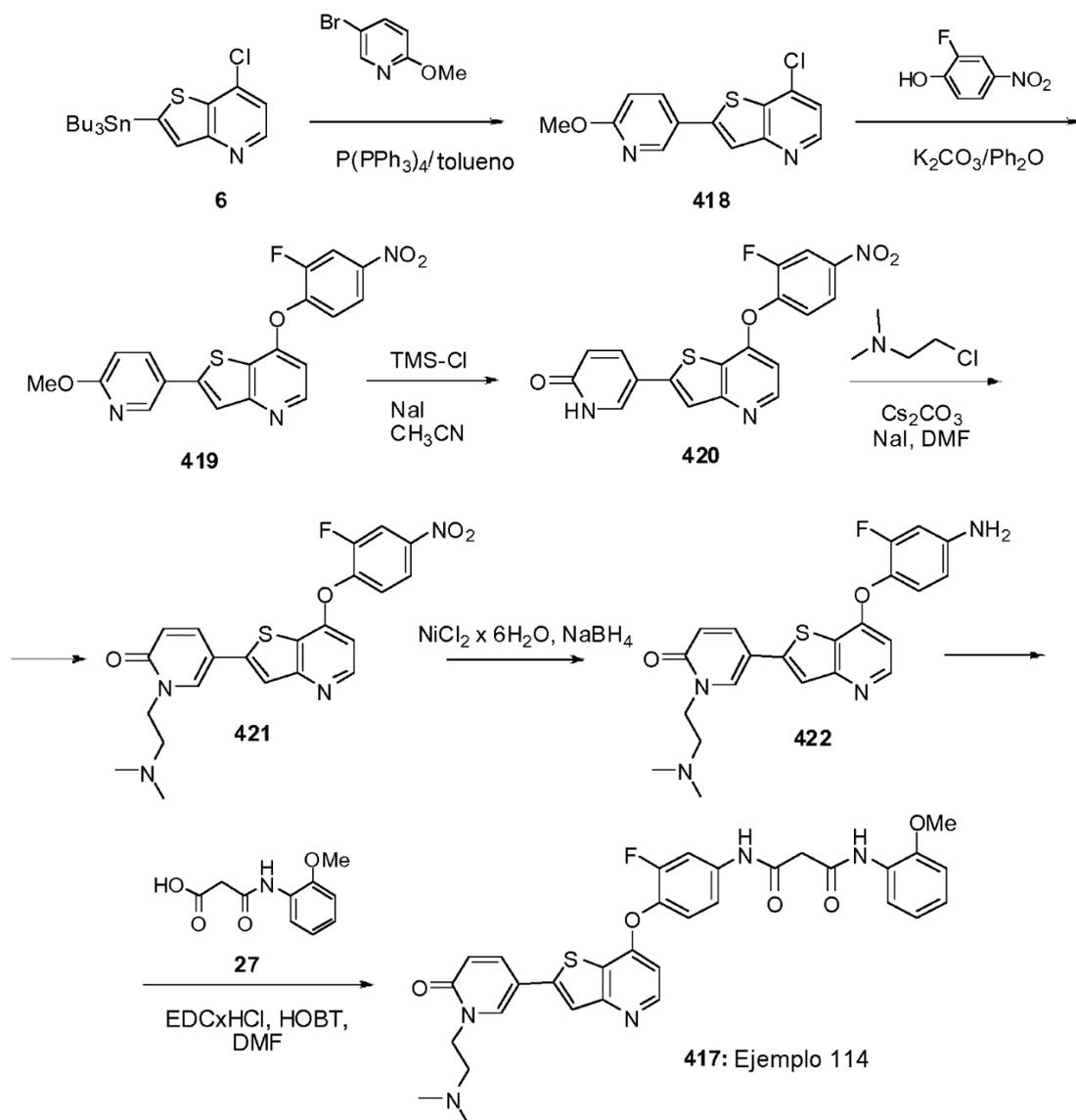
35

A una disolución de la amina 416 (0,16 mmoles) en DMF (1 ml) se le añadió ácido 27 (38 mg, 0,18 mmoles), HOBT (24 mg, 0,18 mmoles) y EDC x HCl (46 mg, 0,24 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó, después el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un gradiente de metanol (0-5%) en diclorometano, seguido de purificación mediante HPLC preparativa con un gradiente de metanol (20-100%) en agua para proporcionar el compuesto 412 del título (14 mg, 13% de rendimiento). MS (m/z): 659,1 (M+H). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,16 (d, J = 3,3Hz, 1H), 8,69 (d, J = 3,3Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,5Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,4Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 13,2,3Hz, 1H), 7,51 (t, J = 9,0Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8,1,6Hz, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,67 (d, J = 4,7Hz, 1H), 4,05 (t, J = 6,5Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,55-3,50 (m, 4H), 2,63 (t, J = 5,5Hz, 2H), 2,46-2,42 (m, 4H).

40

45

Esquema 63



Ejemplo 114

- 5 N^1 -(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- N^3 -(2-metoxifenil)malonamida (417)

Etapa 1: 7-Cloro-2-(6-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-*b*]piridina (418)

- 10 A una disolución del derivado de tributilestaño 6 (2,00 g, 4,36 mmoles) (Esquema 63) en tolueno (10 ml) se le añadió $\text{Ph}(\text{PPh}_3)_3$ (0,503 g, 0,436 mmoles) seguido de 5-bromo-2-metoxipiridina (0,62 ml, 4,8 mmoles). Se burbujeó directamente gas nitrógeno en la mezcla de reacción durante 30 minutos antes de calentarla a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y el precipitado amarillo se recogió mediante filtración y se lavó con hexanos. Después el material se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: 20 hasta 50% de acetato de etilo en hexanos) para producir el compuesto 418 del título como un sólido blanco esponjoso (0,752 g, 62% de rendimiento). MS (m/z): 277,0 (M+H).
- 15

Etapa 2: 7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(6-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-*b*]piridina (419)

- 20 Una suspensión de 418 (0,638 g, 2,31 mmoles), 2-fluoro-4-nitrofenol (0,725 g, 4,61 mmoles) y carbonato de potasio (0,638 g, 4,61 mmoles) en éter difenílico (6 ml) se calentó hasta 170°C durante 8 h en un tubo de presión. La disolución oscura resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 , y después se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: 100% hexanos hasta

50/50 acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto 419 del título como un sólido amarillo (0,395 g, 43% de rendimiento). MS (*m/z*): 398,0 (M+H).

Etapa 3: 5-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona (420)

A un matraz que contiene una suspensión de 419 (0,299 g, 0,753 mmoles) en acetonitrilo (8 ml) se le añadió clorotrimetilsilano (0,095 ml, 0,748 mmoles) seguido de yoduro de sodio (0,112 g, 0,748 mmoles). Después la mezcla se calentó hasta entre 70 y 100°C durante 24 horas. Durante este tiempo se añadieron cuatro porciones adicionales de clorotrimetilsilano (0,095 ml cada porción) y yoduro de sodio (0,112 g cada porción). La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y el precipitado formado se recogió mediante filtración, se lavó con NH₄OH y con agua, y se secó para proporcionar el compuesto 420 del título como un sólido marrón (0,283 g, 98%). MS (*m/z*): 384,0 (M+H), 406,0 (M+Na).

Etapa 4: 1-(2-(Dimetilamino)etil)-5-(7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona (421)

La piridinona 420 (0,283 g, 0,739 mmoles), 2-cloro-*N,N*-dimetiletanamina (0,128 g, 0,887 mmoles), carbonato de cesio (0,547 g, 1,68 mmoles) y yoduro de sodio (0,132 g, 0,88 mmoles) se calentaron en DMF (10 ml) a 70°C durante 3 días. Se añadieron una porción adicional de 2-cloro-*N,N*-dimetiletanamina (64 mg, 0,44 mmoles) y carbonato de cesio (0,289 g, 0,887 mmoles). La mezcla de reacción se calentó durante 8 horas adicionales, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (50 ml) y 5% de etanol/diclorometano. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Después el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando una columna 25M Biotage y un gradiente de 3 hasta 20% de metanol en diclorometano con 1% de acético ácido, para proporcionar el compuesto 421 del título como un material sólido (0,108 g, 32% de rendimiento). MS (*m/z*): 228,0 ([M+2H]/2), 455,0 (M+H), 477,0 (M+Na).

Etapa 5: 5-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1*H*)-ona (422)

A una disolución del nitrocompuesto 421 (0,103 g, 0,227 mmoles) en metanol (2 ml) y THF (2 ml) a 0°C se le añadió cloruro de níquel hexahidratado (0,162 g, 0,681 mmoles) seguido de borohidruro de sodio (28 mg, 0,749 mmoles). Tras una hora de agitación a 0°C se añadieron otra porción de cloruro de níquel hexahidratado (0,108 g, 0,458 mmoles) y borohidruro sodio (19 mg, 0,50 mmoles). Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas antes de concentrarla, y se trató con HCl 1 N (ac.) y diclorometano. La mezcla se agitó durante 10 minutos, y después se basificó hasta pH 10 mediante adición de NH₄OH. Después, la disolución basificada se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: un gradiente de 10 hasta 100% de metanol en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto 422 del título como un sólido amarillo (26 mg, 27% de rendimiento). MS (*m/z*): 425,0 (M+H).

Etapa 6: *N*¹-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida (417)

A una disolución de compuesto 422 (25 mg, 0,059 mmoles) en DMF (0,5 ml) se le añadió el ácido 27 (25 mg, 0,12 mmoles), hidroxibenzotriazol (11 mg, 0,071 mmoles), y después EDC (23 mg, 0,12 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas antes de la adición de NaHCO₃ saturado (8 ml). Después, la mezcla se extrajo con diclorometano; el extracto se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Después el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: un gradiente de 0 hasta 20% de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto 417 del título como un sólido blanco (19 mg, 53% de rendimiento). RMN ¹H: (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,58 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,6Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,8Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,8, 9,6Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,45 (t, J = 8,8Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,60 (d, J = 5,6Hz, 1H), 6,51 (d, J = 9,6Hz 1H), 4,05 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,53 (t, J = 6,4Hz, 2H), 2,47 (s, 6H). MS (*m/z*): 308,5 ([M+2H]/2), 616,1 (M+H).

Los siguientes compuestos y otros compuestos descritos en la presente memoria, y los compuestos descritos en los ejemplos de ensayo a continuación, se preparan esencialmente según los procedimientos resumidos en los esquemas, gráficas, ejemplos y preparaciones expuestos en la presente memoria.

Tabla 16

Ejemplo	Compuesto n°	Nombre de compuesto
1	5a	<i>N</i> ¹ -(3-Fluoro-4-(tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
2	5b	<i>N</i> ¹ -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
3	5c	<i>N</i> ¹ -(3-Fluoro-4-[2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi]-fenil)- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
4	5d	<i>N</i> ¹ -(4-(2-(1-Etil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- <i>N</i> ³ -

Ejemplo	Compuesto nº	Nombre de compuesto
		fenilmalonamida
5	5e	<i>N</i> ¹ -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
6	5f	<i>N</i> ¹ -(3-Fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
7	5g	(<i>R</i>)- <i>N</i> ¹ -(4-(2-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
8	28a	<i>N</i> ¹ -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)- <i>N</i> ³ -(2-metoxifenil)malonamida
9	28b	<i>N</i> ¹ -(4-(2-(1-Etil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- <i>N</i> ³ -(2-metoxifenil)malonamida
10	28c	<i>N</i> ¹ -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)- <i>N</i> ³ -(2-metoxifenil)malonamida
11	30a	<i>N</i> ¹ -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)- <i>N</i> ³ -(2-fluorofenil)malonamida
12	30b	<i>N</i> ¹ -(4-(2-(1-Etil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)- <i>N</i> ³ -(2-fluorofenil)malonamida
13	32	<i>N</i> ¹ -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)- <i>N</i> ³ -metil- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
	34	<i>N</i> -(3-Fluoro-4-[2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi]-fenil)- <i>N</i> ¹ -piridin-4-il-malonamida
	36	<i>N</i> ¹ -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)- <i>N</i> ³ -(pirrolidin-3-il)malonamida
14	38	<i>N</i> ¹ -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)-2-metil- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
	40	<i>N</i> ¹ -(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)-2-metil- <i>N</i> ³ -fenilmalonamida
	41	<i>N</i> -(3-Fluoro-4-[2-(3-metil-3 <i>H</i> -imidazo[1,4- <i>il</i>)-tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi]-fenil)- <i>N</i> ¹ -piridin-3-il-malonamida
	43	<i>N</i> ¹ -(3-Fluoro-4-(2-(1-methy-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)- <i>N</i> ³ -(piperidin-4-il)malonamida
	45	Éster piperidin-4-ílico del ácido <i>N</i> -(3-fluoro-4-[2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi]-fenil)-malonámico
	47	Éster fenílico del ácido <i>N</i> -(3-fluoro-4-[2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi]-fenil)-malonámico
15	48	<i>N</i> ¹ -(3-Fluoro-4-(2-(4-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)-tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)- <i>N</i> ³ -(2-metoxifenil)malonamida

Composiciones farmacéuticas

5 Ene un segundo aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la señalización del receptor de VEGF y de la señalización del receptor de HGF según la invención, y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la invención se pueden formular mediante cualquier procedimiento bien conocido en la técnica, y se pueden preparar para la administración mediante cualquier vía, incluyendo, sin limitación, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal, o intrarrectal. En ciertas formas de realización preferidas, las composiciones de la invención se administran intravenosamente en un marco hospitalario. En otras ciertas formas de realización preferidas, la administración puede ser preferentemente mediante la vía oral.

15 Las características del vehículo dependerán de la vía de administración. Como se usa en la presente memoria, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que es compatible con un sistema biológico tal como una célula, cultivo celular, tejido, u organismo, y que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del ingrediente o ingredientes activos. De este modo, las composiciones según la invención pueden contener, además del inhibidor, diluyentes, cargas, sales, amortiguadores, estabilizantes, solubilizantes, y otros materiales bien conocidos en la técnica. La preparación de formulaciones farmacéuticamente aceptables se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

20 Como se usa en la presente memoria, la expresión sales farmacéuticamente aceptables se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente y exhiben efectos toxicológicos indeseados mínimos o ningún efecto toxicológico indeseado. Los ejemplos de tales sales incluyen, pero no se limitan a, sales formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similar), y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido alginico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido

25

metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido poligalacturónico. Los compuestos también se pueden administrar como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la materia, que incluyen específicamente la sal de amonio cuaternario de la fórmula --NR+Z--, en la que R es hidrógeno, alquilo, o bencilo, y Z es un contraión, que incluye cloruro, bromuro, yoduro, --O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato, o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinamoato, mandeloato, benciloato, y difenilacetato).

El compuesto activo se incluye en el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para suministrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz sin provocar efectos tóxicos serios en el paciente tratado. El intervalo de dosificación eficaz de los derivados farmacéuticamente aceptables se puede calcular en base al peso del compuesto progenitor a suministrar. Si el derivado muestra actividad en sí mismo, la dosis eficaz se puede estimar como antes usando el peso del derivado, o mediante otro medio conocido por los expertos en la materia.

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

En un tercer aspecto, la invención proporciona el compuesto de la invención para uso en un procedimiento para inhibir la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF en una célula, que comprende preferentemente poner en contacto una célula en la que se desea la inhibición de la señalización del receptor de VEGF y de la señalización del receptor de HGF con un inhibidor de la señalización del receptor de VEGF y de la señalización del receptor de HGF según la invención. Debido a que los compuestos de la invención inhiben la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF, son herramientas de investigación útiles para estudio *in vitro* del papel de la señalización del receptor de VEGF y de la señalización del receptor de HGF en procesos biológicos.

Preferentemente, el procedimiento según el tercer aspecto de la invención provoca una inhibición de la proliferación celular de las células que se ponen en contacto. La frase "inhibir la proliferación celular" se usa para representar una capacidad de un inhibidor de la señalización del receptor de VEGF y de la señalización del receptor de HGF para retardar el crecimiento de células puestas en contacto con el inhibidor, en comparación con células que no se ponen en contacto. Una evaluación de la proliferación celular se puede hacer contando las células puestas en contacto y las células que no se ponen en contacto, usando un contador de células Coulter (Coulter, Miami, Fla.) o un hemocitómetro. Cuando las células están en un crecimiento sólido (por ejemplo, un tumor sólido u órgano), tal evaluación de la proliferación celular se puede realizar midiendo el crecimiento con calibres y comparando el tamaño del crecimiento de las células puestas en contacto con las células que no se ponen en contacto.

Preferentemente, el crecimiento de las células que se ponen en contacto con el inhibidor se retrasa en al menos 50% en comparación con el crecimiento de las células que no se ponen en contacto. Más preferentemente, la proliferación celular es inhibida en un 100% (es decir, las células puestas en contacto no aumentan en número). Lo más preferible, la frase "inhibir la proliferación celular" incluye una reducción en el número o tamaño de las células puestas en contacto, en comparación con las células que no se ponen en contacto. De este modo, un inhibidor de la señalización del receptor de VEGF y de la señalización del receptor de HGF según la invención, que inhibe la proliferación celular en una célula puesta en contacto, puede inducir a que la célula puesta en contacto sufra un retraso del crecimiento, sufra detención del crecimiento, sufra muerte celular programada (es decir, apoptosis), o sufra muerte celular necrótica.

En algunas formas de realización preferidas, la célula puesta en contacto es una célula neoplásica. La expresión "célula neoplásica" se usa para representar una célula que muestra crecimiento celular aberrante. Preferentemente, el crecimiento celular aberrante de una célula neoplásica es un crecimiento celular incrementado. Una célula neoplásica puede ser una célula hiperplásica, una célula que muestra una falta de inhibición del crecimiento *in vitro*, una célula de un tumor benigno que es incapaz de metástasis *in vivo*, o una célula cancerosa que es capaz de metástasis *in vivo* y que puede volver a aparecer tras el intento de eliminación. El término "tumorigénesis" se usa para representar la inducción de la proliferación celular que conduce al desarrollo de un crecimiento neoplásico.

En algunas formas de realización preferidas, la puesta en contacto es en un animal. De este modo, el procedimiento puede ser para tratar una enfermedad o afección proliferativa celular en un animal, y puede comprender administrar a un animal que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la señalización del receptor de VEGF y de la señalización del receptor de HGF de la invención. Preferentemente, el animal es un mamífero, más preferentemente un mamífero domesticado. Lo más preferible, el animal es un ser humano.

La expresión "enfermedad o afección proliferativa celular" pretende referirse a cualquier afección caracterizada por crecimiento celular aberrante, preferentemente proliferación celular anormalmente incrementada. Los ejemplos de tales enfermedades o afecciones proliferativas celulares susceptibles de inhibición y tratamiento incluyen, pero no se limitan a, cáncer. Los ejemplos de tipos particulares de cáncer incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de vejiga, leucemia y cáncer renal. En formas de realización particularmente preferidas, el procedimiento es para inhibir la proliferación de células neoplásicas en un animal, y comprende administrar a un animal que tiene al menos una célula neoplásica presente en su cuerpo una

cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la señalización del receptor de VEGF y de la señalización del receptor de HGF de la invención.

Ejemplos de ensayo

5

Ejemplo 1 de ensayo

Inhibición de la actividad de c-met y de VEGF

10 Se usaron los siguientes protocolos para evaluar los compuestos de la invención.

Ensayos de tirosina cinasas receptoras *in vitro* (receptor de c-Met/HGF y receptor de VEGF KDR)

15 Estos ensayos miden la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad enzimática del receptor de c-Met/HGF humano recombinante y la actividad enzimática del receptor de VEGF.

20 Se clonó un ADNc de 1,3 kb, que corresponde al dominio intracelular de c-Met o c-Met IC (número de acceso Genbank NP000236-1, aminoácidos 1078 a 1337), en los sitios BamHI/XhoI del vector pBlueBacHis2A (Invitrogen) para la producción de una versión etiquetada con histidina de esa enzima. Este constructo se usó para generar baculovirus recombinante usando el sistema Bac-N-Blue™ según las instrucciones del fabricante (Invitrogen).

25 La proteína c-Met IC se expresó en células Hi-5 (*Trichoplusia Ni*) al infectarlas con el constructo de baculovirus recombinante. De forma breve, las células Hi-5, que se hicieron crecer en suspensión y se mantuvieron en medio libre de suero (Sf900 II suplementado con gentamicina) a una densidad celular de alrededor de 2×10^6 células/ml, se infectaron con los virus mencionados anteriormente a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,2 durante 72 horas a 27°C con agitación a 120 rpm en un agitador giratorio. Las células infectadas se cosecharon mediante centrifugación a 398 g durante 15 min. Los peletes celulares se congelaron a -80°C hasta que se llevó a cabo la purificación.

30 Todas las etapas descritas en la extracción y purificación celulares se llevaron a cabo a 4°C. Peletes de células Hi-5 congelados, infectados con el baculovirus recombinante de C-Met IC, se descongelaron y se resuspendieron suavemente en Amortiguador A (20 mM de Tris pH 8,0, 10% de glicerol, 1 µg/ml de pepstatina, 2 µg/ml de aprotinina y leupeptina, 50 µg/ml de PMSF, 50 µg/ml de TLCK y 10 µM E64, 0,5 mM de DTT y 1 mM de levamisol) usando 3 ml de amortiguador por gramo de células. La suspensión se homogeneizó en un homogeneizador Dounce, tras lo cual se centrifugó a 22500 g, 30 min., 4°C. El sobrenadante (extracto celular) se usó como material de partida para la purificación de c-Met IC.

35 El sobrenadante se cargó en una columna QsepharoseFF (Amersham Biosciences) equilibrada con Amortiguador B (20 mM de Tris pH 8,0, 10% de glicerol) suplementado con 0,05 M de NaCl. Tras un lavado con diez volúmenes de columna (CV) con amortiguador de equilibrado, las proteínas unidas se eluyeron con un gradiente lineal salino de 5 CV, que abarca desde 0,05 hasta 1 M de NaCl en Amortiguador B. Típicamente, la conductividad de las fracciones seleccionadas osciló entre 6,5 y 37 mS/cm. Este eluato de la columna Qsepharose tuvo una concentración de NaCl estimada de 0,33 M, y se suplementó con una disolución de NaCl 5 M a fin de incrementar la concentración de NaCl a 0,5 M, y también con una disolución de imidazol 5 M (pH 8,0) para lograr una concentración final de imidazol de 15 mM. Este material se cargó sobre una columna de afinidad HisTrap (GE Healthcare) equilibrada con Amortiguador C (50 mM de NaPO₄ pH 8,0, 0,5 M de NaCl, 10% de glicerol) suplementado con 15 mM de imidazol. Después de un lavado de 10 CV con amortiguador de equilibrado, y de un lavado con 8 CV con amortiguador C + 40 mM de imidazol, las proteínas unidas se eluyeron con un gradiente lineal de 8 CV (15 hasta 500 mM) de imidazol en amortiguador C. Las fracciones enriquecidas en C-Met IC procedentes de esta etapa de cromatografía se reunieron basándose en el análisis de SDS-PAGE. Este conjunto de enzima sufrió un intercambio de amortiguador usando una columna PD-10 (GE Healthcare) frente a amortiguador D (25 mM de HEPES pH 7,5, 0,1 M de NaCl, 10% de glicerol y 2 mM de β-mercaptoetanol). Las concentraciones de las preparaciones de proteína C-Met IC finales fueron alrededor de 0,5 mg/ml, con una pureza que se aproxima al 80%. Los lotes purificados de proteína c-Met IC se suplementaron con BSA a 1 mg/ml, se dividieron en alícuotas y se congelaron a -80°C antes del uso en un ensayo enzimático.

40 En el caso del receptor de VEGF KDR, se clonó un ADNc de 1,6 kb, que corresponde al dominio catalítico de VEGFR2 o KDR (número de acceso Genbank AF035121 aminoácidos 806 a 1356), en el sitio Pst I del vector pDEST20 Gateway (Invitrogen), para la producción de la versión etiquetada con GST de esa enzima. Este constructo se usó para generar un baculovirus recombinante usando el sistema Bac-to-Bac™ según las instrucciones del fabricante (Invitrogen).

45 La proteína GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆ se expresó en células Sf9 (*Spodoptera frugiperda*) al infectarlas con el constructo del baculovirus recombinante. De forma breve, células Sf9, que se hicieron crecer en suspensión y se mantuvieron en medio libre de suero (Sf900 II suplementado con gentamicina) a una densidad celular de 2×10^6 células/ml, se infectaron con los virus mencionados anteriormente a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,1 durante 72 horas a

27°C con agitación a 120 rpm en un agitador giratorio. Las células infectadas se cosecharon mediante centrifugación a 398 g durante 15 min. Los peletes celulares se congelaron a -80°C hasta que se llevó a cabo la purificación.

5 Todas las etapas descritas en la extracción y purificación celulares se llevaron a cabo a 4°C. Peletes de células Sf9 congelados, infectados con el baculovirus recombinante de GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆, se descongelaron y se resuspendieron suavemente en Amortiguador A (PBS pH 7,3 suplementado con 1 µg/ml de pepstatina, 2 µg/ml de aprotinina y leupeptina, 50 µg/ml de PMSF, 50 µg/ml de TLCK y 10 µM E64, y 0,5 mM de DTT) usando 3 ml de amortiguador por gramo de células. La suspensión se homogeneizó en un homogeneizador Dounce y se añadió 1% de Triton X-100 al homogenado, tras lo cual se centrifugó a 22500 g, 30 min., 4°C. El sobrenadante (extracto celular) se usó como material de partida para la purificación de GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆.

15 El sobrenadante se cargó en una columna de GST-agarosa (Sigma), equilibrada con PBS pH 7.3. Tras un lavado con cuatro velocidades de columna (CV) con PBS pH 7,3 + 1% de Triton X-100 y un lavado con 4 CV con amortiguador B (50 mM de Tris pH 8,0, 20% de glicerol y 100 mM de NaCl), las proteínas unidas se eluyeron en etapas con 5 CV de amortiguador B suplementado con 5 mM de DTT y 15 mM de glutatona. Las fracciones enriquecidas en GST-VEGF2₈₀₆₋₁₃₅₆ procedentes de esta etapa de cromatografía se reunieron basándose en la traza de U.V., es decir, fracciones con O.D.₂₈₀ elevada. Las concentraciones finales de las preparaciones de proteína GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆ fueron alrededor de 0,7 mg/ml, con una pureza que se aproxima al 70%. Los lotes purificados de proteína GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆ se dividieron en alícuotas y se congelaron a -80°C antes del uso en un ensayo enzimático.

25 La inhibición del receptor de c-Met/HGF y de VEGFR/KDR se midió en un ensayo DELFIA™ (Perkin Elmer). El sustrato poly(Glu₄,Tyr) se inmovilizó sobre placas de 96 pocillos negras de poliestireno de unión elevada. Las placas revestidas se lavaron y se almacenaron a 4°C. Durante el ensayo, las enzimas se incubaron previamente con inhibidor y Mg-ATP en hielo en placas de 96 pocillos de polipropileno durante 4 minutos, y después se transfirieron a las placas revestidas. La reacción de cinasa subsiguiente tuvo lugar a 30°C durante 10-30 minutos. Las concentraciones de ARP en el ensayo fueron 10 µM para C-Met (5X la K_m) y 0,6 µM para VEGFR/KDR (2X la K_m). La concentración enzimática fue 25 nM (C-Met) o 5 nM (VEGFR/KDR). Tras la incubación, las reacciones de cinasa se paralizaron con EDTA, y las placas se lavaron. El producto fosforilado se detectó mediante incubación con MoAb anti-fosfotirosina marcado con europio. Tras lavar las placas, el MoAb unido se detectó mediante fluorescencia resuelta en el tiempo en un lector Gemini SpectraMax (Molecular Devices). Los compuestos se evaluaron a lo largo de un intervalo de concentraciones, y se determinaron las IC₅₀ (concentración de los compuestos que da 50% de inhibición de actividad enzimática).

35 Ensayo a base de células de fosforilación de C-Met

Este ensayo mide la capacidad de los compuestos para inhibir la autofosforilación, estimulada por HGF, del propio receptor de c-Met/HGF en un sistema de célula completa.

40 La estirpe celular MNNGHOS, que expresa la proteína de fusión TPR-MET, se adquirió de ATCC. La TPR-MET es el producto de la translocación cromosómica que coloca el locus TPR en el cromosoma 1 en dirección 5' del gen MET en el cromosoma 7 que codifica su dominio catalítico de la región citoplásmica. La dimerización de la oncoproteína TPR-Met de M_r 65.000 a través de un motivo de cremallera de leucina codificado por la porción TPR conduce a la activación constitutiva de la cinasa met. La autofosforilación constitutiva se produce en los restos Tyr361/365/366 de TPR-Met. Estos restos son homólogos a Tyr1230/1234/1235 de MET, que se fosforila con la dimerización del receptor al unirse a HGF.

50 Los inhibidores de c-Met se formularon como lotes de 30 mM en DMSO. Para los tratamientos de MNNGHOS, las células y los compuestos se añadieron a los medios de cultivo tisular a las dosis indicadas durante 3 horas antes de la lisis celular. Las células se lisaron en amortiguador de lisis enfriado con hielo que contiene 50 mM de HEPES (pH 7,5), 150 mM de NaCl, 1,5 mM de MgCl₂, 10% de glicerol, 1% de Triton X-100, 1 mM de hidrócloruro de fluoruro de 4-(2-aminoetil)bencenosulfonilo, 200 µM de ortovanadato de sodio, 1 mM de fluoruro de sodio, 10 µg/ml de leupeptina, 10 µg/ml de aprotinina/ml, 1 µg/ml de pepstatina y 50 µg/ml de hidrócloruro de Na-p-tosil-L-lisina clorometil cetona.

55 Los lisados se separaron en 5-20% de PAGE-SDS, y las inmunotransferencias se llevaron a cabo usando membranas de difluoruro de polivinilideno Immobilon P (Amersham), según las instrucciones del fabricante para la manipulación. Las transferencias se lavaron en disolución salina amortiguada con Tris con 0,1% de detergente Tween 20 (TBST). Tyr361/365/366 de TPR-Met se detectaron con anticuerpos policlonales de conejo frente a Met fosforilada en la tirosina (Biosource International) y con anticuerpos secundarios anti-conejo-peroxidasa de rábano picante (Sigma) mediante ensayos de quimioluminiscencia (Amersham, ECL), que se llevaron a cabo según las instrucciones del fabricante, y que fueron seguidos de la exposición a una película. La señal se cuantificó mediante densitometría en Alpha-Imager. Los valores de IC₅₀ se definieron como la dosis requerida para obtener una inhibición del 50% de los niveles máximos de c-Met fosforilada mediante estimulación con HGF.

Tabla 17

Perfil biológico de los compuestos seleccionados				
Ejemplo	Comp.	C-Met (IC ₅₀ , μM)	VEGFR (IC ₅₀ , μM)	Fosforilación de TPR-MET Y1230-34-35 (IC ₅₀ , μM)
1	5a	0,27	0,199	n/d
2	5b	0,052	0,004	0,04
3	5c	0,019	0,003	0,008
4	5d	0,019	0,005	n/d
5	5e	0,016	0,005	0,155
6	5f	0,04	0,004	~2
7	5g	0,065	0,089	n/d
8	28a	0,042	0,005	~0,2
9	28b	0,025	0,003	n/d
10	28c	0,040	0,013	0,59
11	30a	0,031	0,005	0,028
12	30b	0,024	n/d	n/d
13	32	0,109	0,005	>5
	34	0,365	0,019	>5
14	38	0,077	0,005	n/d
	40	0,268	0,013	~0,5
	41	0,132	0,024	n/d
	47	0,173	0,014	n/d
15	48	0,06	0,013	n/d

Modelo de enfermedad de tumor sólido in vivo

5

Este ensayo mide la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento de tumores sólidos.

10

Se implantaron xenoinjertos tumorales en el flanco de ratones CD1 atímicos hembra (Charles River Inc.), mediante inyección subcutánea de 1×10^5 células U87, A431 o SKLMS/ratón. Una vez implantados, los tumores se hicieron pasar entonces en serie s.c. en hospedantes de ratones atímicos. Los fragmentos tumorales de estos animales hospedantes se usaron en experimentos de evaluación de compuestos subsiguientes. Para los experimentos de evaluación de compuestos, a ratones atímicos hembra que pesan aproximadamente 20 g se les implantaron s.c., mediante implante quirúrgico, fragmentos tumorales de ~30 mg procedentes de tumores de donantes. Cuando los tumores tuvieron un tamaño de aproximadamente 100 mm^3 (~7-10 días tras el implante), los animales se distribuyeron al azar y se separaron en grupos de tratamiento y de control. Cada grupo contiene 6-8 ratones que poseen tumores, cada uno de los cuales se etiqueta en la oreja y se monitoriza individualmente a lo largo del experimento.

15

20

Los ratones se pesan, y las medidas de los tumores se toman mediante calibres tres veces semanalmente, comenzando en el Día 1. Estas medidas de los tumores se convierten a volumen tumoral mediante la fórmula bien conocida $(L+W/4)^3 4/3\pi$. El experimento se termina cuando los tumores del control alcanzan un tamaño de aproximadamente 1500 mm^3 . En este modelo, el cambio en el volumen tumoral medio para un grupo tratado con compuesto/el cambio en el volumen tumoral medio del grupo de control (no tratado o tratado con vehículo) x 100 ($\Delta T/\Delta C$) se resta de 100 para proporcionar el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (%TGI) para cada compuesto de ensayo. Además de los volúmenes tumorales, el peso corporal de los animales se monitoriza dos veces semanalmente hasta 3 semanas.

25

30

Las actividades de un número de compuestos según la invención medidas mediante diversos ensayos se presentan en la Tabla 18 y Tabla 19. En estas tablas, "a" indica actividad inhibitoria a una concentración menor que 50 nanomolar; "b" indica actividad inhibitoria a una concentración ≥ 50 pero < 250 nanomolar, "c" indica actividad inhibitoria a ≥ 250 pero < 500 , y "d" indica actividad inhibitoria a una concentración de ≥ 500 nanomolar; y "e" indica sin actividad, según se mide mediante ese ensayo.

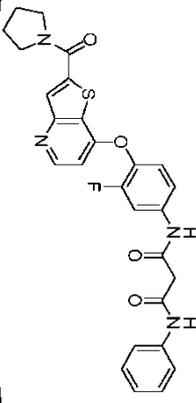
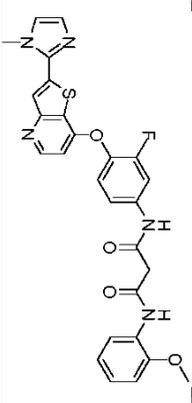
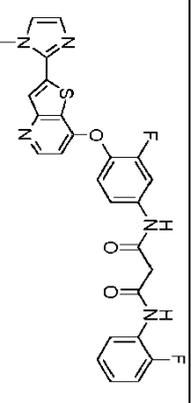
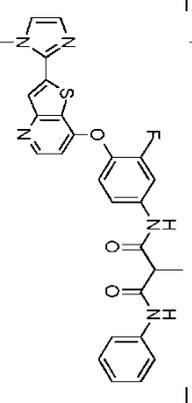
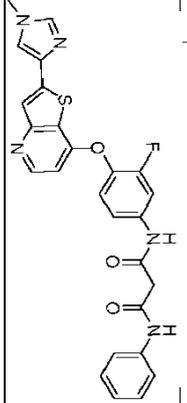
35

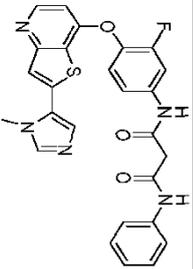
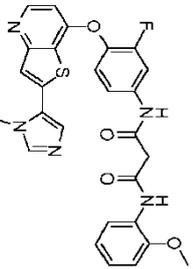
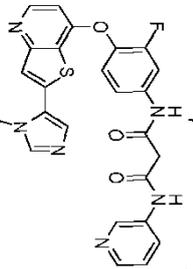
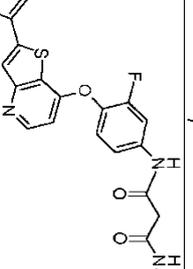
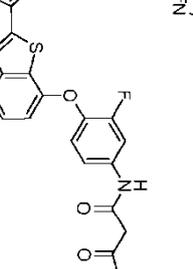
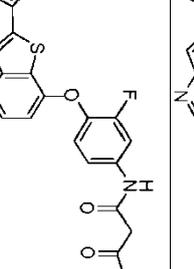
HGF tiene actividad bien conocida en términos de inducir dispersión y migración (curación de heridas) (Wells et al., Cell Motil Cytoskeleton. 2005 Nov 62(3):180-94; Miura et al., Urology 2001 Dec 58(6):1064-9; Nishimura et al., Int. J. Urol. 1998 May 5(3):276-81; Wang et al., Mol. Cancer Ther. 2003 Nov.; 2(11):1085-92; y Christensen et al., Cancer Res. 2003 Nov. 1; 63(21):7345-55). Se han empleado ensayos para evaluar la capacidad del inhibidor para bloquear estas actividades dependientes de HGF, y siguen los procedimientos empleados en Christensen et al. Para la Tabla 18, para columnas dirigidas a inhibición de la curación de heridas A549 e inhibición de la dispersión DU145, los valores de IC₅₀ están en mM, indicando "A" IC₅₀ menor que 1 mM, indicando "B" IC₅₀ de ≥ 1 mM pero < 5 mM, indicando "C" IC₅₀ de ≥ 5 mM pero < 10 mM, e indicando "D" IC₅₀ de ≥ 10 mM.

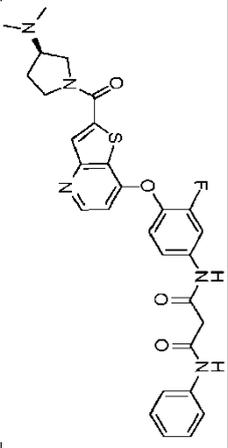
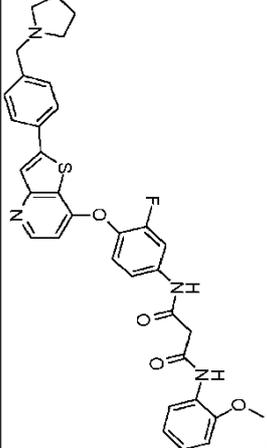
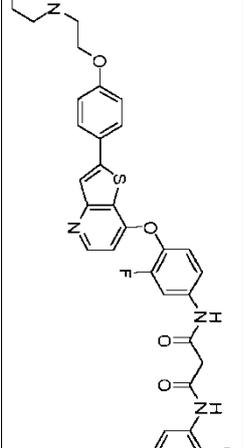
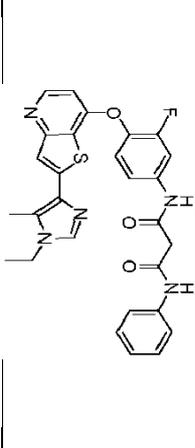
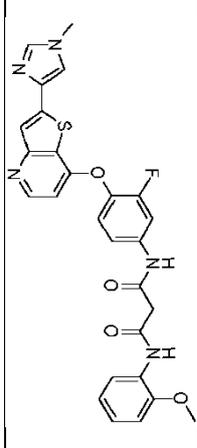
40

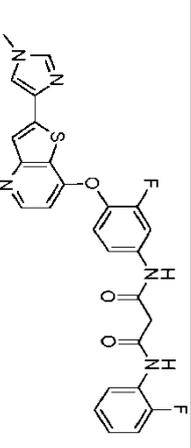
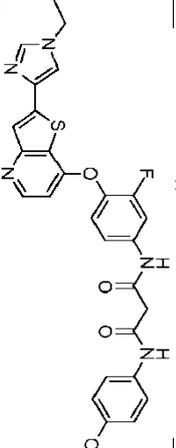
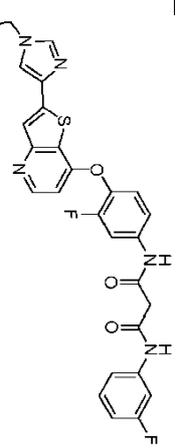
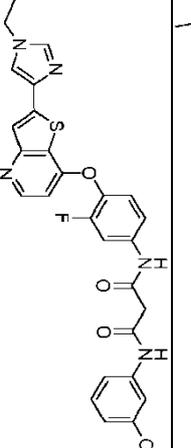
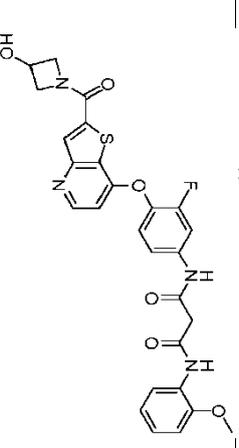
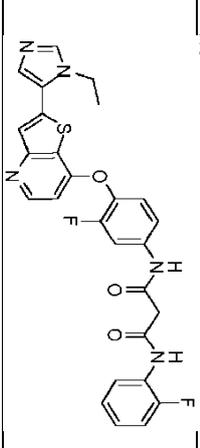
En la Tabla 19, "a" indica % TGI en el intervalo de 75-100; "b" indica % TGI en el intervalo de 50-74; "c" indica % TGI en el intervalo de 25-49; y "d" indica % TGI en el intervalo de 0-24. El régimen de administración fue una vez al día.

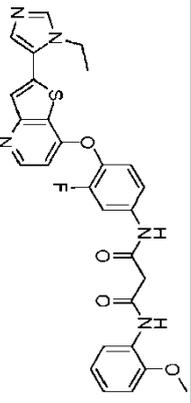
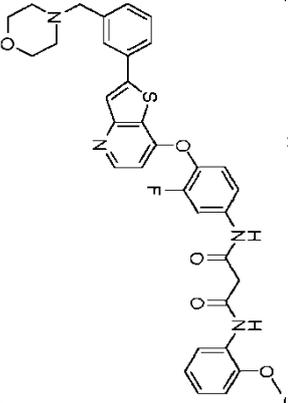
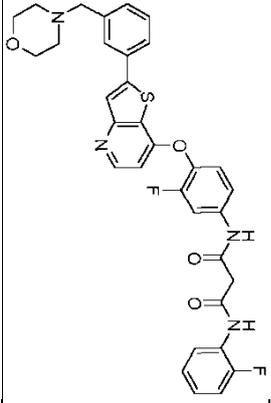
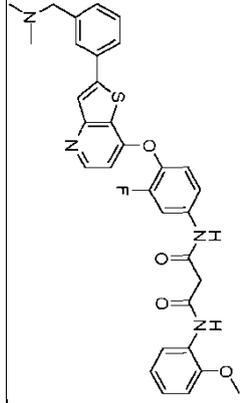
Tabla 18

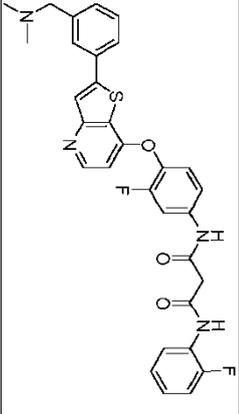
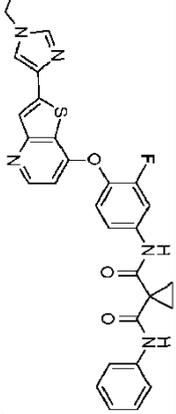
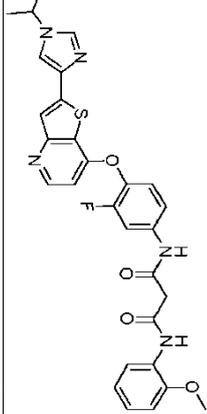
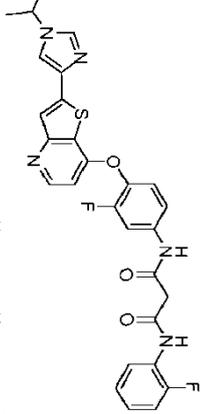
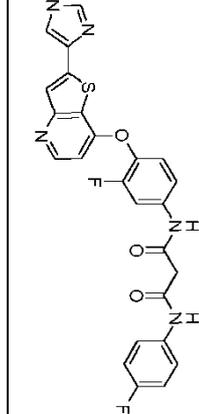
Estructura	CMET IC50 (mm)	VEGFR IC50 (mm)	INHIB de la curación de heridas A549 IC50 (mm)	INHIB de la dispersión DU145 IC50 (mm)
	a	a		
	a	a	A	B
	a	a	A	A
	b	a	B	B
	a	a	A	A

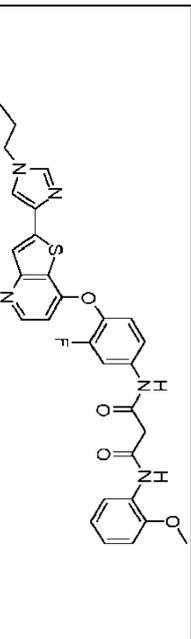
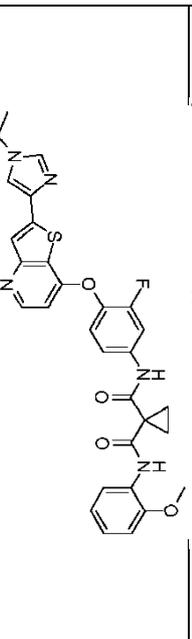
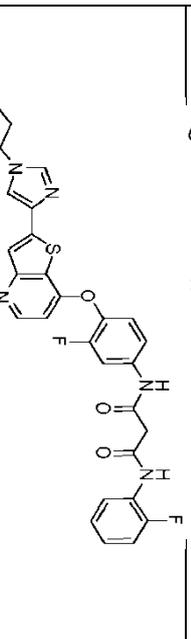
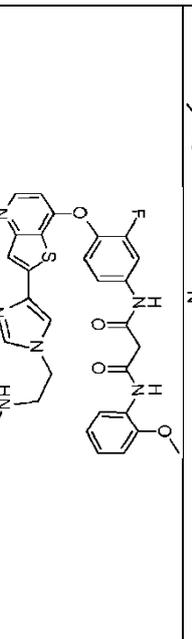
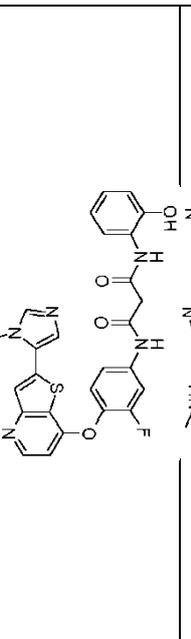
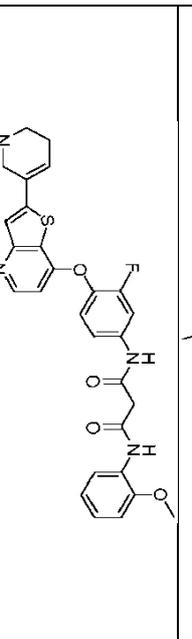
Estructura	CMET IC50 (mm)	VEGFR IC50 (mm)	INHIB de la curación de heridas A549 IC50 (mm)	INHIB de la dispersión DU145 IC50 (mm)
	a	a	A	A
	a	a	B	A
	a	b	A	A
	b	a	B	B
	a	a	B	B
	a	a	A	A

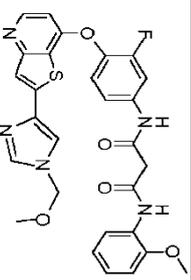
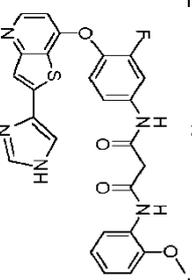
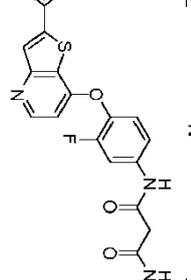
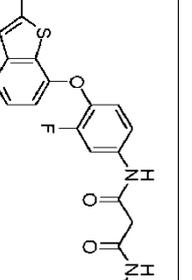
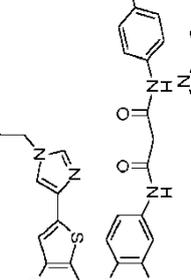
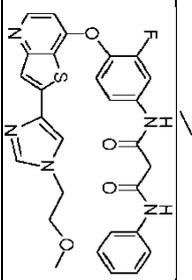
Estructura	CMET IC50 (mm)	VEGFR IC50 (mm)	INHIB de la curación de heridas A549 IC50 (mm)	INHIB de la dispersión DU145 IC50 (mm)
	b	b	A	B
	b	a	B	A
	a	a	A	A
	b	a	B	B
	b	a	A	A

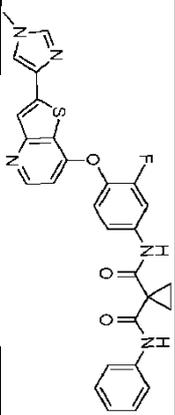
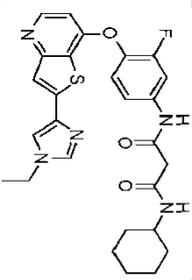
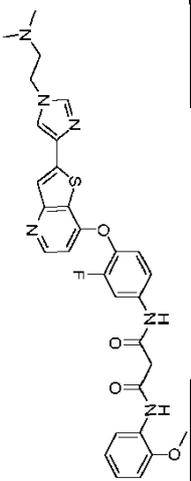
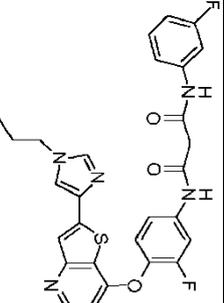
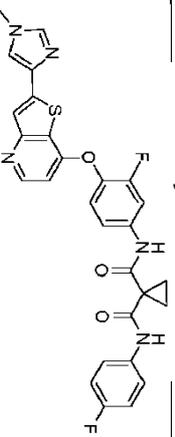
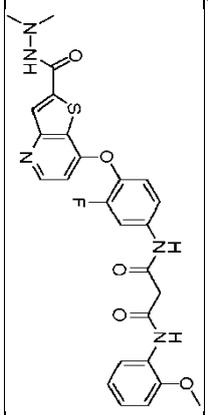
Estructura	CMET IC50 (mm)	VEGFR IC50 (mm)	INHIB de la curación de heridas A549 IC50 (mm)	INHIB de la dispersión DU145 IC50 (mm)
	a	a	A	A
	b	a	A	B
	b	a	A	B
	b	a	B	B
	b	a	B	B
	b	b	B	B

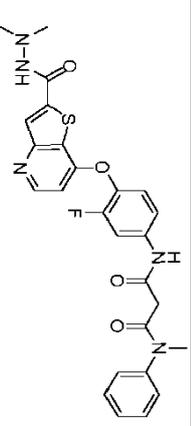
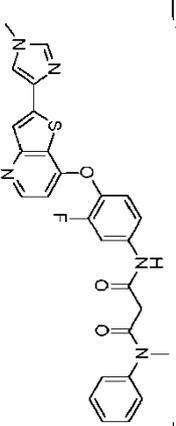
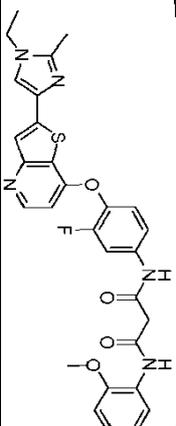
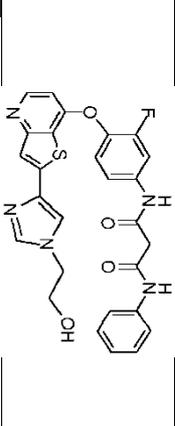
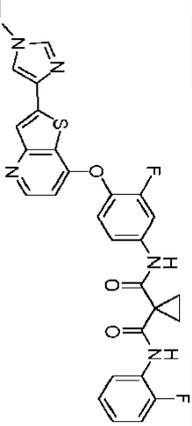
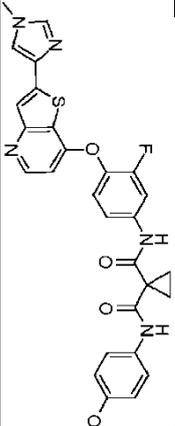
Estructura	CMET IC50 (mm)	VEGFR IC50 (mm)	INHIB de la curación de heridas A549 IC50 (mm)	INHIB de la dispersión DU145 IC50 (mm)
	b	b	B	A
	b	b	D	B
	a	b	B	B
	a	b	A	A

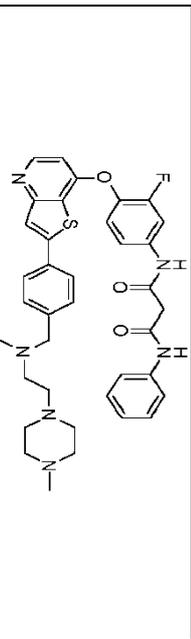
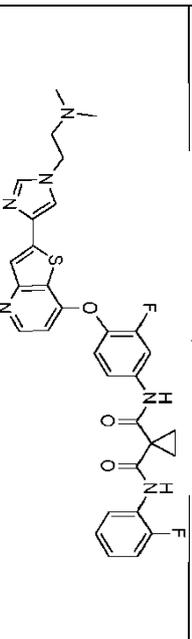
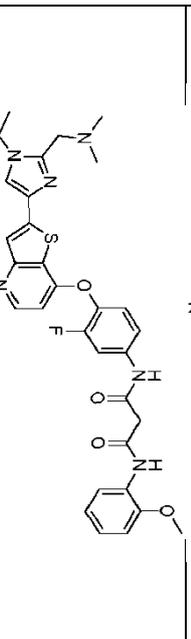
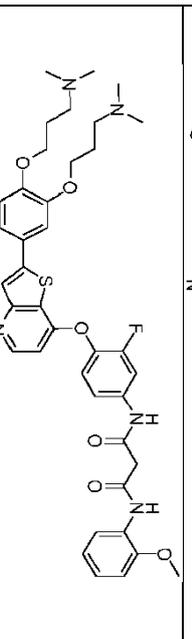
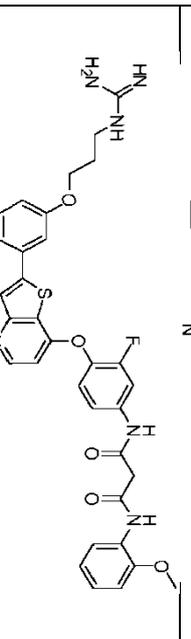
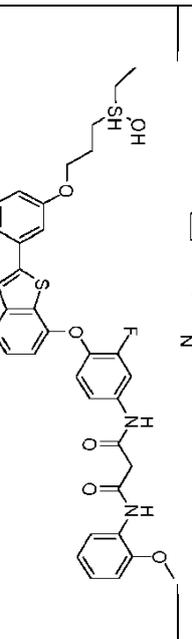
Estructura	CMET IC50 (mm)	VEGFR IC50 (mm)	INHIB de la curación de heridas A549 IC50 (mm)	INHIB de la dispersión DU145 IC50 (mm)
	a	b	B	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	B	A
	a	a	A	A

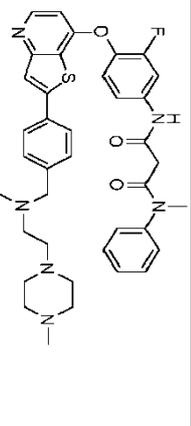
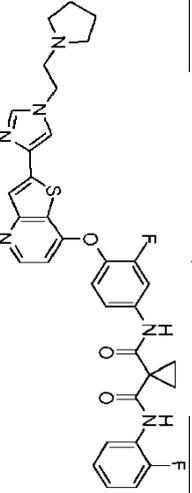
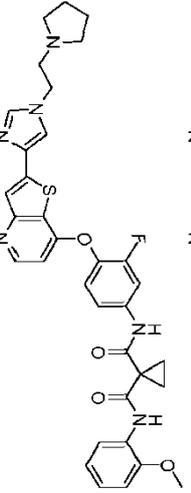
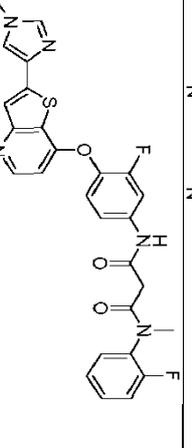
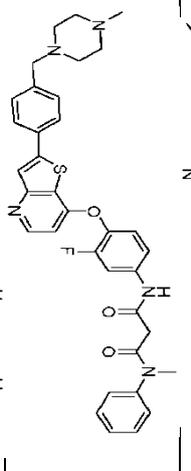
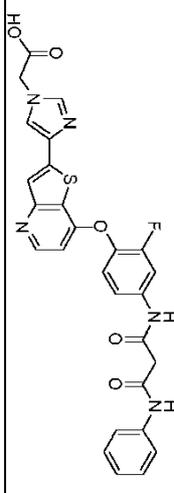
Estructura	CMET IC50 (mm)	VEGFR IC50 (mm)	INHIB de la curación de heridas A549 IC50 (mm)	INHIB de la dispersión DU145 IC50 (mm)
	a	a	B	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	b	a	B	B
	b	a	D	B
	b	c	B	B

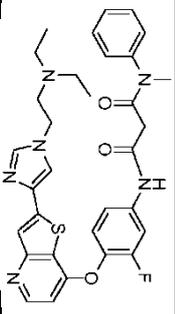
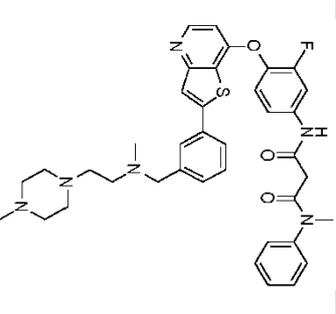
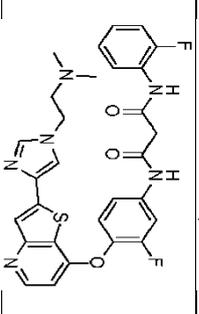
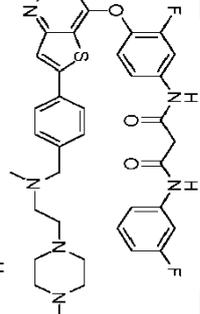
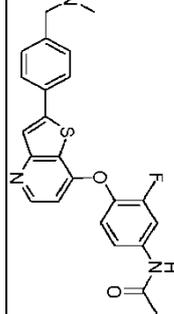
Estructura	CMET IC50 (mm)	VEGFR IC50 (mm)	INHIB de la curación de heridas A549 IC50 (mm)	INHIB de la dispersión DU145 IC50 (mm)
	b	a	B	A
	b	b	A	A
	a	a	B	B
	b	b	A	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A

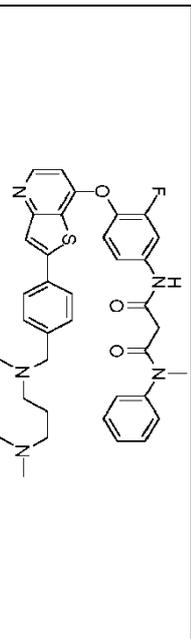
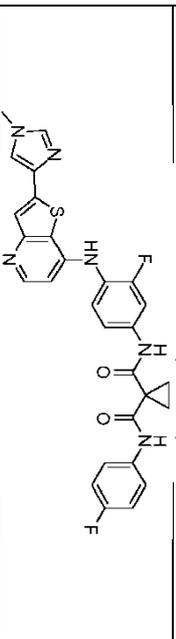
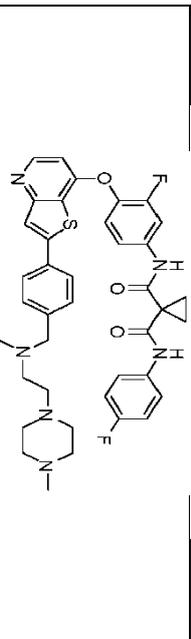
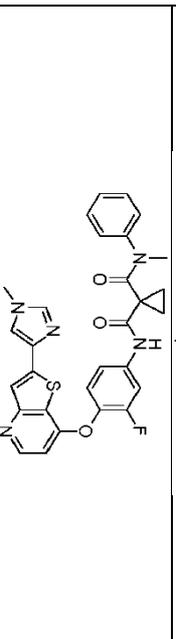
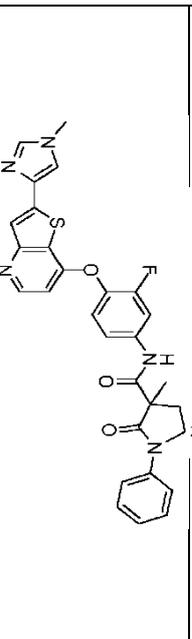
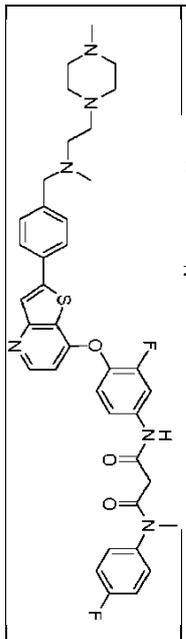
Estructura	CMET IC50 (mm)	VEGFR IC50 (mm)	INHIB de la curación de heridas A549 IC50 (mm)	INHIB de la dispersión DU145 IC50 (mm)
	a	a	A	A
	b	a	A	A
	b	a	A	A
	b	a	B	A
	a	a	A	A
	c	d	B	B

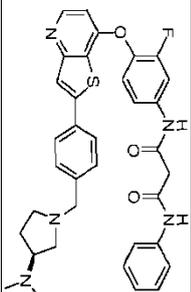
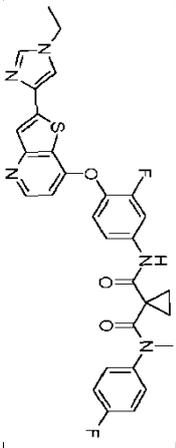
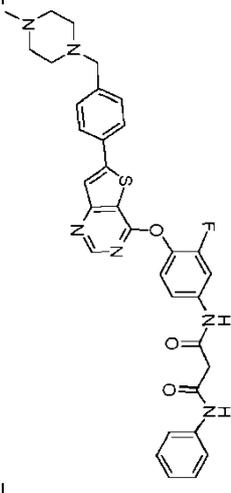
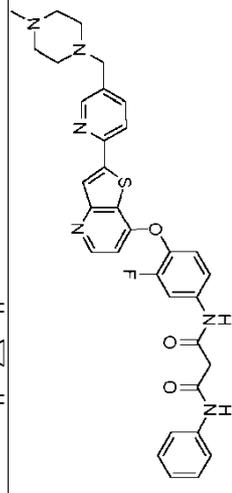
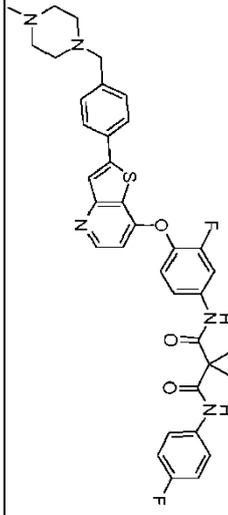
Estructura	CMET IC50 (mm)	VEGFR IC50 (mm)	INHIB de la curación de heridas A549 IC50 (mm)	INHIB de la dispersión DU145 IC50 (mm)
	c	d	D	D
	b	a	A	A
	b	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	B	A
	b	a	B	B

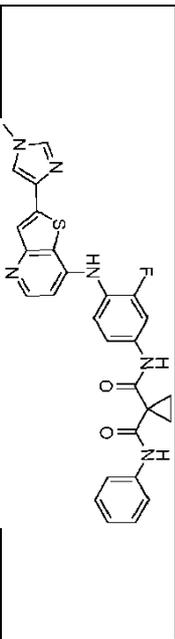
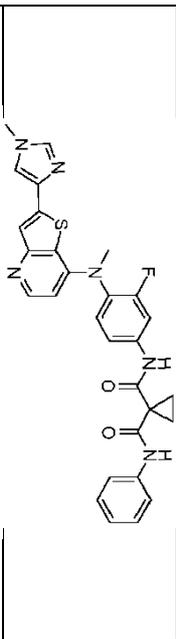
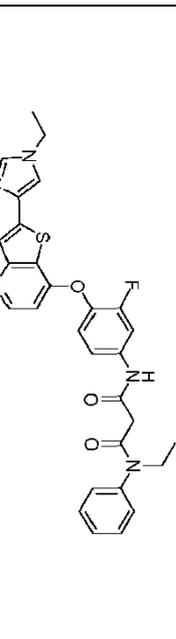
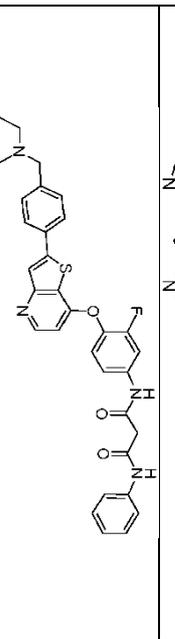
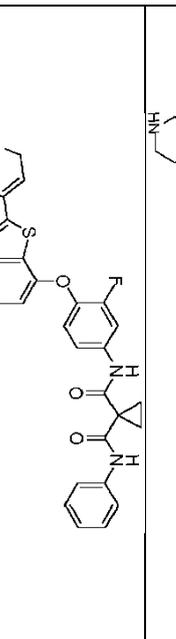
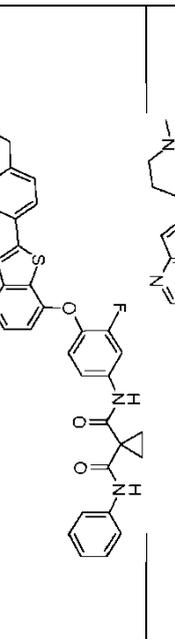
Estructura	CMET IC50 (mm)	VEGFR IC50 (mm)	INHIB de la curación de heridas A549 IC50 (mm)	INHIB de la dispersión DU145 IC50 (mm)
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	b	D	D
	b	d	B	D
	b	b	c	D

Estructura	CMET IC50 (mm)	VEGFR IC50 (mm)	INHIB de la curación de heridas A549 IC50 (mm)	INHIB de la dispersión DU145 IC50 (mm)
	a	a	B	A
	a	a	B	A
	a	a	A	A
	b	a	A	B
	b	a	B	A
	a	a	D	D

Estructura	CMET IC50 (mm)	VEGFR IC50 (mm)	INHIB de la curación de heridas A549 IC50 (mm)	INHIB de la dispersión DU145 IC50 (mm)
	b	a	A	A
	b	a	A	A
	a	a	A	A
	b	a	B	B
	a	a	A	A

Estructura	CMET IC50 (mm)	VEGFR IC50 (mm)	INHIB de la curación de heridas A549 IC50 (mm)	INHIB de la dispersión DU145 IC50 (mm)
	a	a	A	A
	a	a	A	A
	a	a	B	A
	d	b	A	B
	b	c	B	B
	a	a	B	A

Estructura	CMET IC50 (mm)	VEGFR IC50 (mm)	INHIB de la curación de heridas A549 IC50 (mm)	INHIB de la dispersión DU145 IC50 (mm)
	b	a	B	A
	c	a	D	D
	b	a	D	B
	a	a	B	A
	a	a	A	A

Estructura	CMET IC50 (mm)	VEGFR IC50 (mm)	INHIB de la curación de heridas A549 IC50 (mm)	INHIB de la dispersión DU145 IC50 (mm)
	a	b	A	A
	a	a	B	A
	a	a	B	A
	b	a	B	B
	b	e	B	A
	a	a	A	A

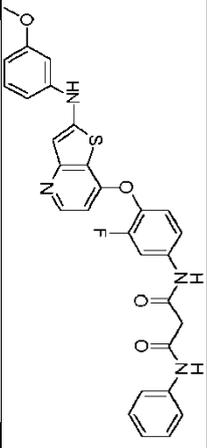
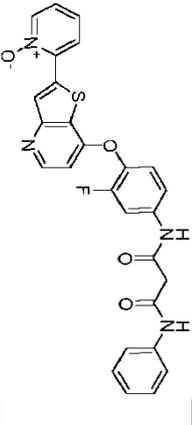
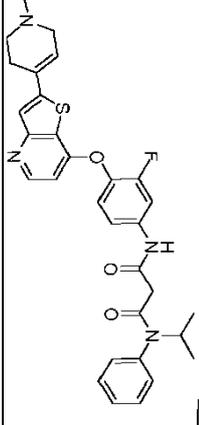
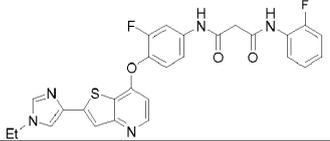
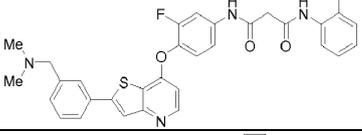
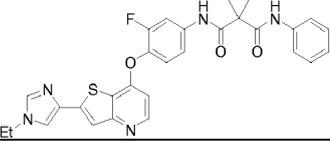
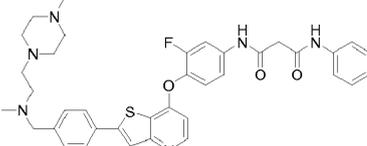
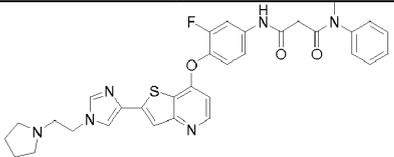
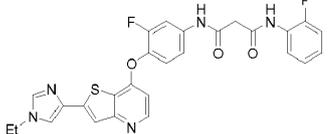
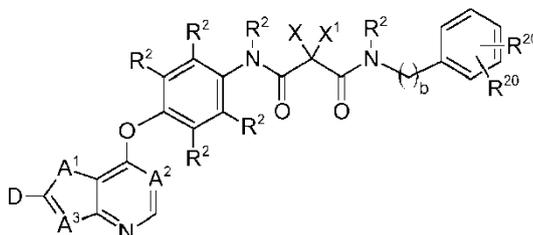
Estructura	CMET IC50 (mm)	VEGFR IC50 (mm)	INHIB de la curación de heridas A549 IC50 (mm)	INHIB de la dispersión DU145 IC50 (mm)
	b	d	B	B
	a	a	A	A
	c	d	D	D

Tabla 19

Inhibición del crecimiento tumoral por los compuestos seleccionados				
Estructura	Dosificación mg/kg (una vez al día)	Tipo de tumor	Duración del experimento (días)	Inhibición del crecimiento tumoral (%)
	75 (p.o.)	U87MG	14	b
	20 (p.o.)	A549	14	b
	40 (p.o.)	A549	14	b
	20 (p.o.)	MV4-11	14	b
	30 (i.p.)	Colo265	14	b
	75 (p.o.)	U87MG	14	b

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula A-1



A-1

o sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, en el que,

D es R⁷, en el que

R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo de C₁-C₆, -C(O)NR⁴²R⁴³, -C(O)(arilo de C₆-C₁₀), -C(O)(heterociclilo), -C(O)(heteroarilo), -Y-(arilo de C₆-C₁₀), -Y-(heterociclilo de 5-10 miembros), -Y-(heteroarilo), -S-arilo, -S-alquilo de C₁-C₆, -SO-alquilo de C₁-C₆, -SO₂-alquilo de C₁-C₆, -Y-NR⁴²R⁴³, -SO₂NR⁴²R⁴³ y -CO₂R^{6a}, en el que los grupos R⁷ mencionados anteriormente distintos de -H y halógeno están opcionalmente sustituidos por 1 a 5 R³⁸; y en el que Y es un enlace o -(C(R¹¹)(H))_t, en el que R¹¹ en cada aparición se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H y alquilo de C₁-C₆, y t es un número entero de 1 a 6;

R^{6a} se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y un resto seleccionado de entre el grupo que consiste en -(CZ⁵Z⁶)_u-cicloalquilo (C₃-C₆), -(CZ⁵Z⁶)_u-cicloalquenilo (C₅-C₆), -(CZ⁵Z⁶)_u-arilo, -heterociclo (C₅-C₆), alqueno (C₂-C₆), y alquilo (C₁-C₆), en los que u es 0, 1, 2, o 3, y en el que, cuando u es 2 o 3, las unidades CZ⁵Z⁶ pueden ser iguales o diferentes;

cada Z⁵ y Z⁶ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, F y alquilo (C₁-C₆);

cada R⁴² y R⁴³ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₆, -Y-(cicloalquilo de C₃-C₁₀), -Y-(arilo de C₆-C₁₀), -Y-(heteroarilo de C₆-C₁₀), -Y-(heterociclilo de 5-10 miembros), -Y-O-Y¹-OR³⁷, -Y¹-CO₂-R³⁷, y -Y-OR³⁷, en el que Y es un enlace o es -(C(R³⁷)(H))_n, en el que n es un número entero comprendido entre 1 y 6 e Y¹ es -(C(R³⁷)(H))_n;

A¹ es -S-;

A² es CR, en el que R se selecciona de entre el grupo que consiste en -H, halógeno, -CN, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, y alquino de C₂-C₆;

A³ es C-D;

R² en cada aparición se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, alcoxi de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, -O(CH₂)_narilo, -O(CH₂)_nheteroarilo, -(CH₂)₀₋₅(arilo), -(CH₂)₀₋₅(heteroarilo), alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², en el que T² se selecciona de entre el grupo que consiste en -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHEt y -NEt₂, y en el que el arilo, heteroarilo, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, y alquino de C₂-C₆ están opcionalmente sustituidos;

X y X¹ son cada uno independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en -H, halógeno, ciano, nitró, alquilo de C₁-C₆, o

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

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

cada R³ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en -H y R⁴;

R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste en un alquilo (C₁-C₆), un arilo, un aril-alquilo (C₁-C₆), un heterociclilo y un heterociclil-alquilo (C₁-C₆), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o

R³ y R⁴, tomados junto con un nitrógeno común al que están unidos, forman un heterociclilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido, conteniendo opcionalmente el heterociclilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido por lo menos un heteroátomo anular adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en N, O, S y P;

R²⁰ se selecciona de entre el grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -OCF₃, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -S(O)₂NR³R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)C(O)OR³, -C(O)R³, -C(O)SR³, alcoxi de C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, -O(CH₂)_narilo, -O(CH₂)_nheteroarilo, -(CH₂)₀₋₅(arilo), -(CH₂)₀₋₅(heteroarilo), alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², un alquil C₁₋₄-carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxí de C₁₋₄, un amino opcionalmente sustituido por alquilo de C₁₋₄, en el que el alquilo de C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido por alcoxí de C₁₋₄, y un grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a siete miembros saturado o insaturado, en el que T² se selecciona de entre el grupo que consiste en -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHET₂ y -NEt₂, y en el que los arilo, heteroarilo, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, y alquinilo de C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos;

cada R³⁸ se selecciona independientemente de entre halo, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, azido, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -OC(O)R⁴⁰, -OC(O)OR⁴⁰, -NR³⁶C(O)R³⁹, -C(O)NR³⁶R³⁹, -NR³⁶R³⁹, -OR³⁷, -S(O)₂NR³⁶R³⁹, alquilo de C₁₋₆, -(CH₂)_nO(CH₂)_iNR³⁶R³⁹, -(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, -(CH₂)_nOR³⁷, -S(O)_j(alquilo de C₁₋₆), -(CH₂)_n(arilo de C₆₋₁₀), -(CH₂)_n(heterociclilo de 5-10 miembros), -C(O)(CH₂)_n(arilo de C₆₋₁₀), -(CH₂)_nO(CH₂)_i(arilo de C₆₋₁₀), -(CH₂)_nO(CH₂)_i(heterociclilo de 5-10 miembros), -C(O)(CH₂)_n(heterociclilo de 5-10 miembros), -(CH₂)_iNR³⁹(CH₂)_jNR³⁶R³⁹, -(CH₂)_iNR³⁹CH₂C(O)NR³⁶R³⁹, -(CH₂)_iNR³⁹(CH₂)_jNR³¹C(O)R⁴⁰, -(CH₂)_iNR³⁹(CH₂)_jO(CH₂)_kOR³⁷, -(CH₂)_iNR³⁹(CH₂)_jS(O)_k(alquilo de C₁₋₆), -(CH₂)_iNR³⁹(CH₂)_jR³⁶, -SO₂(CH₂)_n(arilo de C₆₋₁₀), -SO₂(CH₂)_n(heterociclilo de 5-10 miembros), -(CH₂)_nNR³⁶R³⁹, -NR³⁷SO₂NR³⁶R³⁹, -SO₂R³⁶, alquenilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀ y alquil C₁₋₆-amino, en el que j es un número entero comprendido entre 0 y 2, n es un número entero comprendido entre 0 y 6, i es un número entero comprendido entre 2 y 6, los restos -(CH₂)_i- y -(CH₂)_n de los grupos R³⁸ anteriores incluyen opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono, en los que n es un número entero entre 2 y 6, y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R³⁸ anteriores están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, -OH, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -OC(O)R⁴⁰, -OC(O)OR⁴⁰, -NR³⁶C(O)R³⁹, -C(O)NR³⁶R³⁹, -(CH₂)_nNR³⁶R³⁹, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀, -(CH₂)_n(arilo de C₆₋₁₀), -(CH₂)_n(heterociclilo de 5-10 miembros), -(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, y -(CH₂)_nOR³⁷, en el que n es un número entero comprendido entre 0 y 6 e i es un número entero comprendido entre 2 y 6;

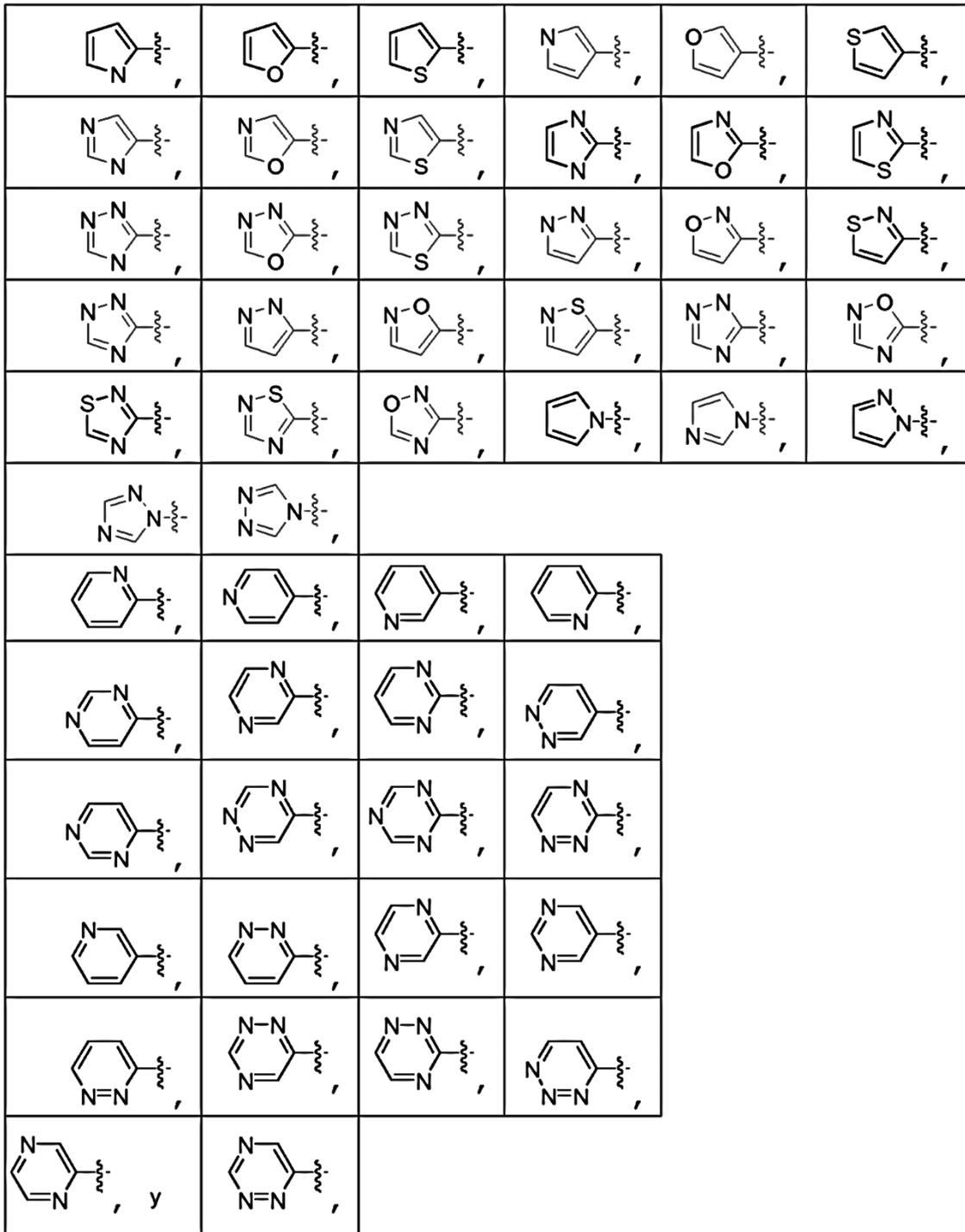
cada R³⁶ y R³⁹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀, -(CH₂)_n(arilo de C₆₋₁₀), -(CH₂)_n(heterociclilo de 5-10 miembros), -(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, -(CH₂)_nCN(CH₂)_nOR³⁷, -(CH₂)_nCN(CH₂)_nR³⁷, y -(CH₂)_nOR³⁷, en el que n es un número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

cada R⁴⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo de C₁₋₁₀, -(CH₂)_n(arilo de C₆₋₁₀), cicloalquilo de C₃₋₁₀, y -(CH₂)_n(heterociclilo de 5-10 miembros), en el que n es un número entero comprendido entre 0 y 6; y

cada R³⁷ y R⁴¹ se selecciona independientemente de entre H, OR³⁶, alquilo de C₁₋₆, y cicloalquilo de C₃₋₁₀.

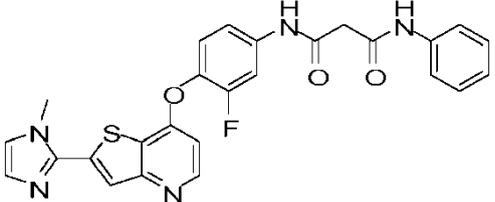
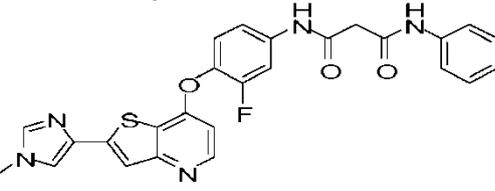
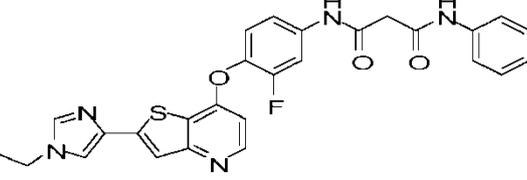
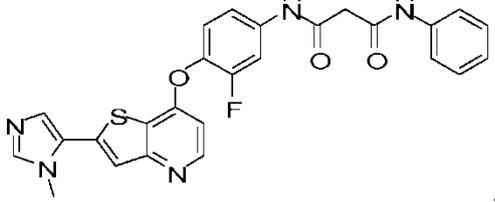
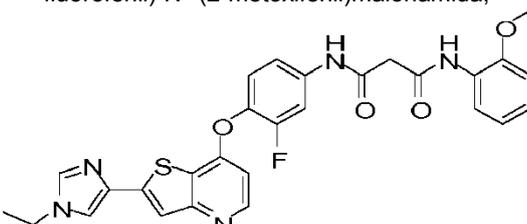
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste en -H, -Y-(arilo de C₆₋₁₀), -Y-(heteroarilo), y -C(O)(heterociclilo), en el que los grupos R⁷ mencionados anteriormente distintos de -H están opcionalmente sustituidos por 1 a 5 R³⁸, y en el que Y es un enlace o -(C(R¹¹))(H)).

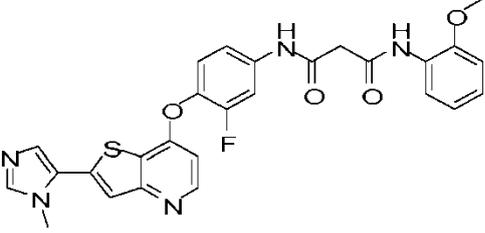
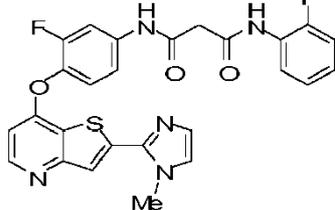
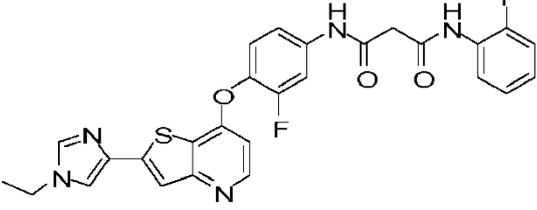
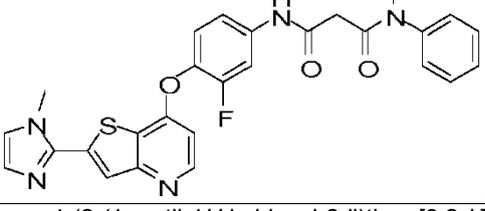
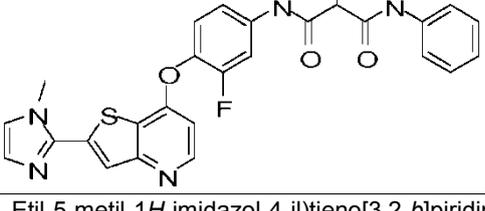
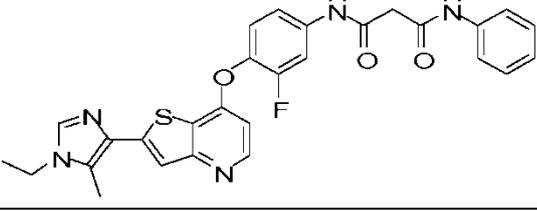
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que D es R⁷, en el que R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste en

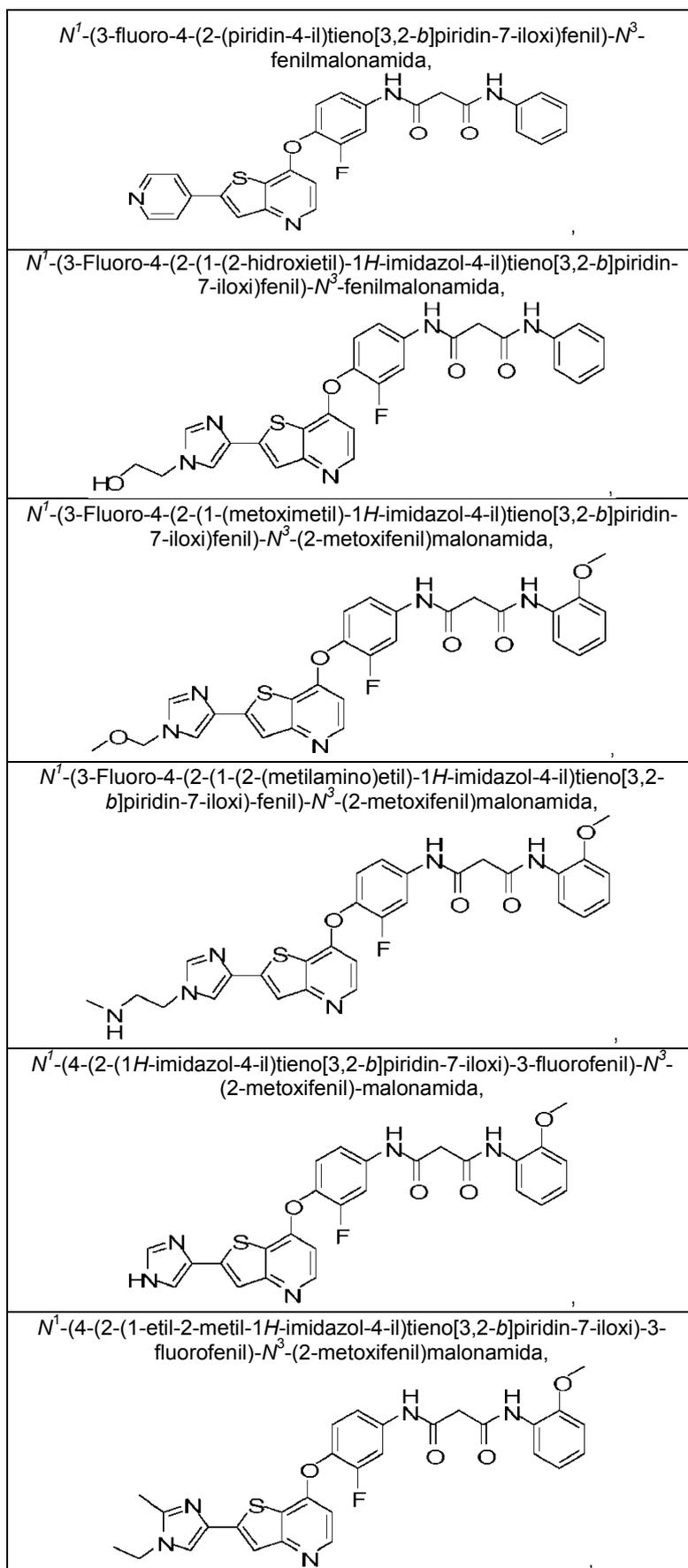


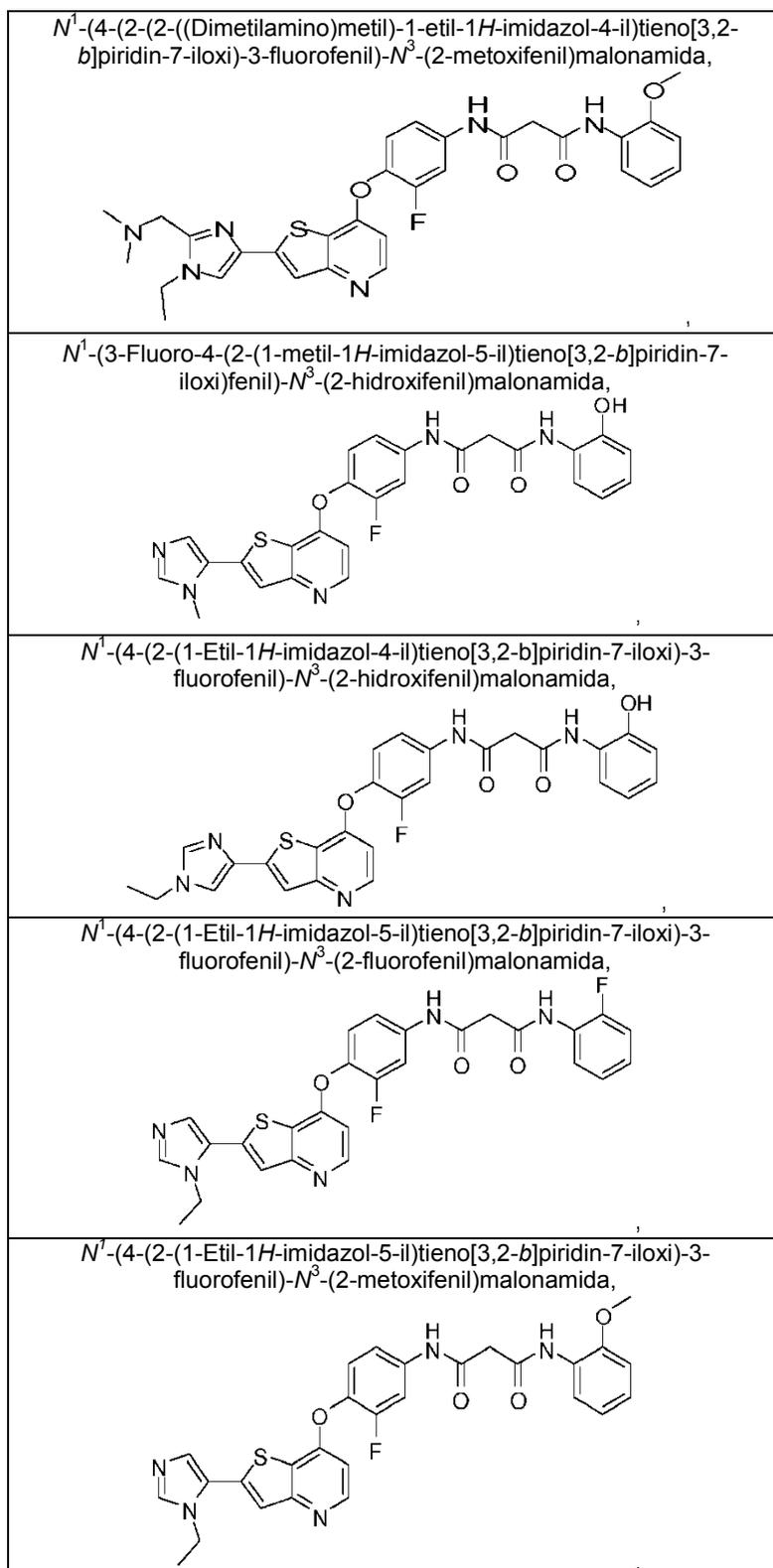
en el que los miembros de dicho grupo están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 R³⁸.

4. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en

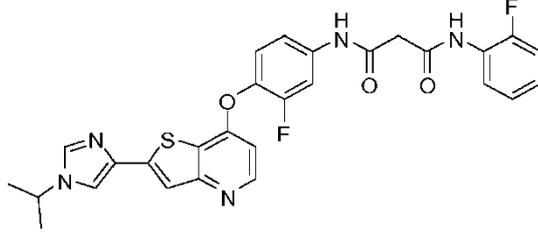
<p>N^1-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-2-il)teno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)-N^3-fenil-malonamida,</p> 
<p>N^1-(3-Fluoro-4-[2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)teno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi]fenil)-N^3-fenil-malonamida,</p> 
<p>N^1-(4-(2-(1-etil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)teno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N^3-fenil-malonamida,</p> 
<p>N^1-(3-fluoro-4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)teno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)-N^3-fenil-malonamida,</p> 
<p>N^1-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-2-il)teno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)-N^3-(2-metoxifenil)malonamida,</p> 
<p>N^1-(4-(2-(1-etil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)teno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N^3-(2-metoxifenil)malonamida,</p> 

<p><i>N</i>¹-(3-fluoro-4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)teno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)-<i>N</i>³-(2-metoxifenil)malonamida,</p> 
<p><i>N</i>¹-(3-fluoro-4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-2-il)teno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)-<i>N</i>³-(2-fluorofenil)malonamida,</p> 
<p><i>N</i>¹-(4-(2-(1-etil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)teno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-<i>N</i>³-(2-fluorofenil)malonamida,</p> 
<p><i>N</i>¹-(3-fluoro-4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-2-il)teno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)-<i>N</i>³-metil-<i>N</i>³-fenilmalonamida,</p> 
<p><i>N</i>¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-2-il)teno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)-2-metil-<i>N</i>³-fenilmalonamida,</p> 
<p><i>N</i>¹-(4-(2-(1-Etil-5-metil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)teno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-<i>N</i>³-fenilmalonamida,</p> 

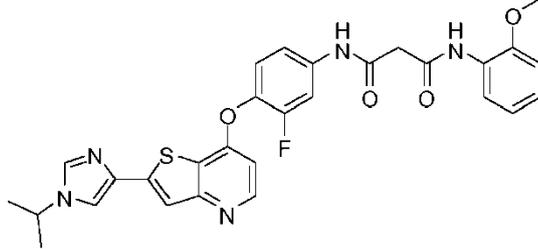




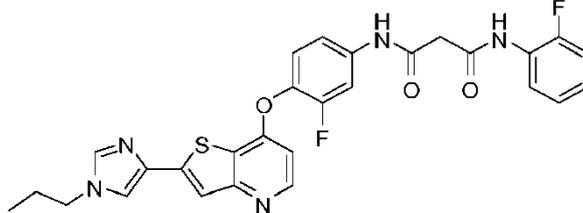
*N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-isopropil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-(2-fluorofenil)malonamida,



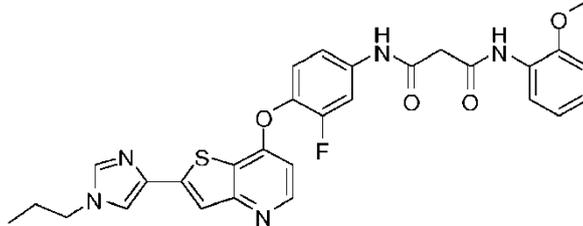
*N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-isopropil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



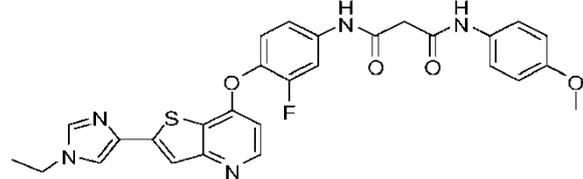
*N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-propil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-(2-fluorofenil)malonamida,



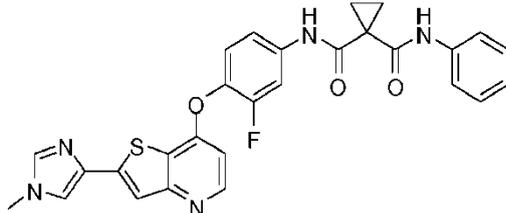
*N*¹-(3-fluoro-4-(2-(1-propil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,

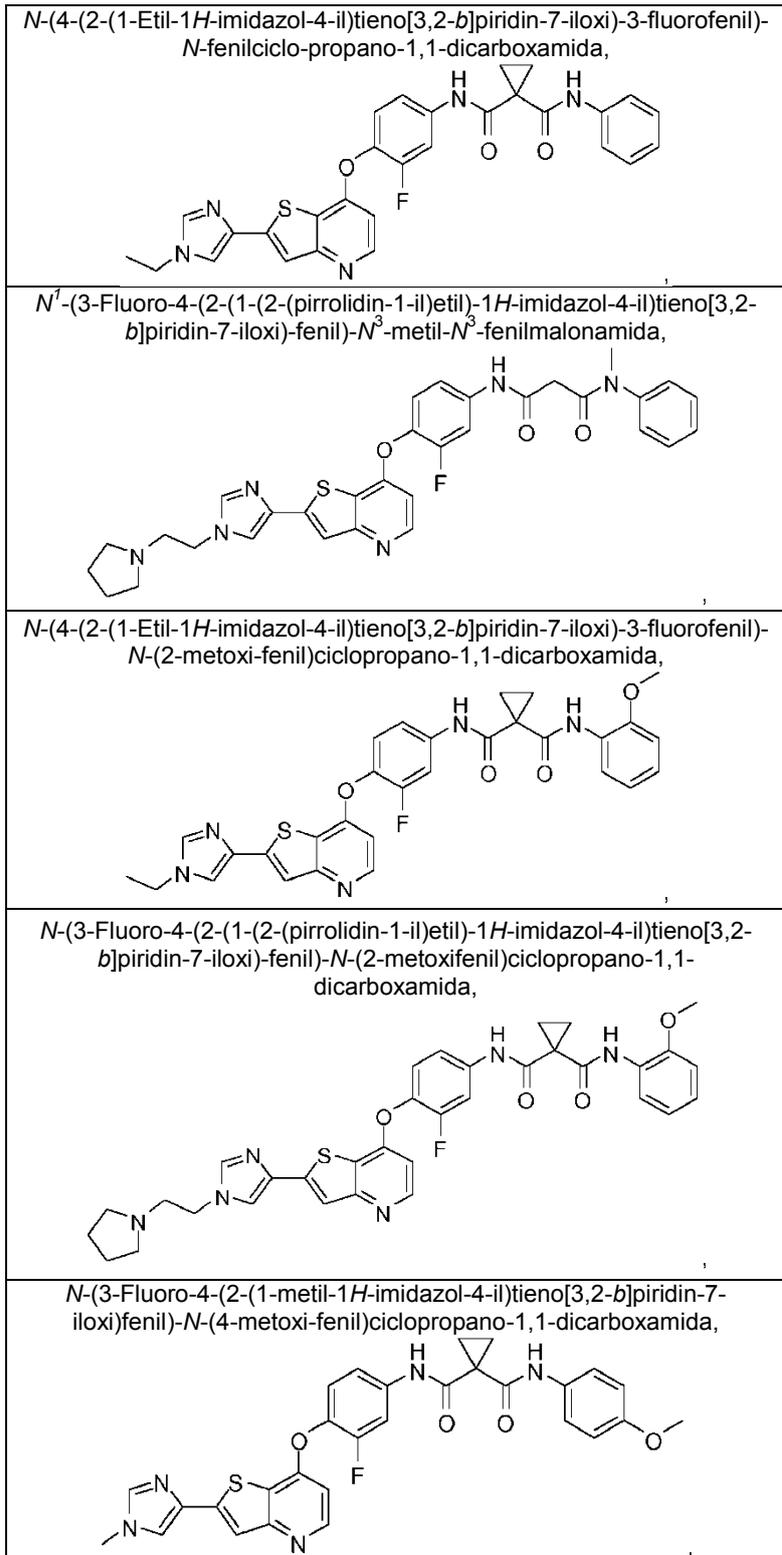


*N*¹-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(4-metoxifenil)malonamida,

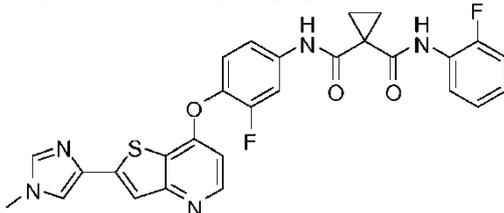


N-(3-fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,

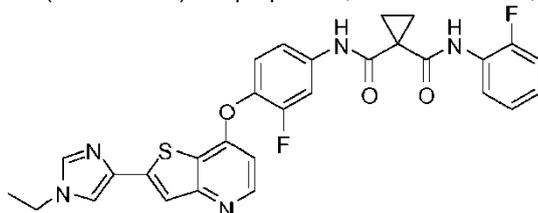




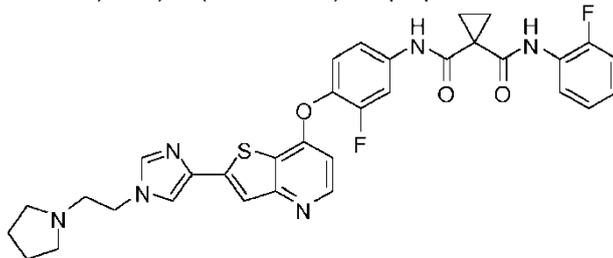
N-(3-fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,



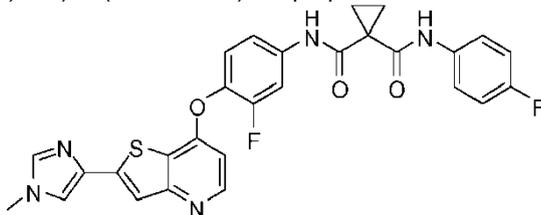
N-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,



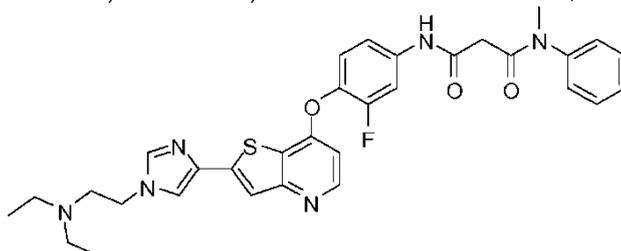
N-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-fenil)-*N*-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,



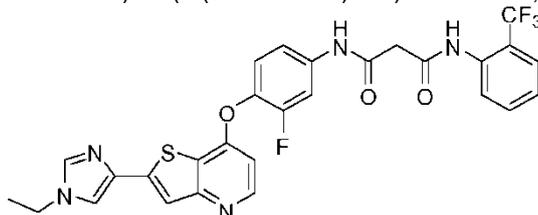
N-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,



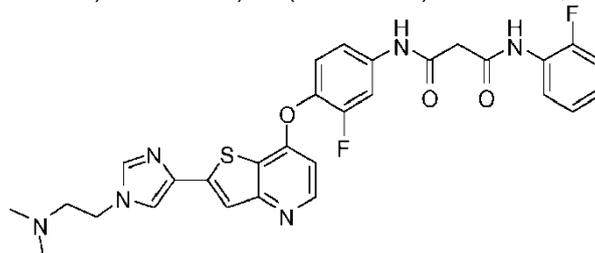
*N*¹-(4-(2-(1-(2-(Dietilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-metil-*N*³-fenilmalonamida,



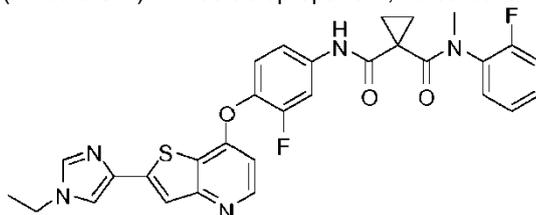
*N*¹-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-(trifluorometil)fenil)malonamida,



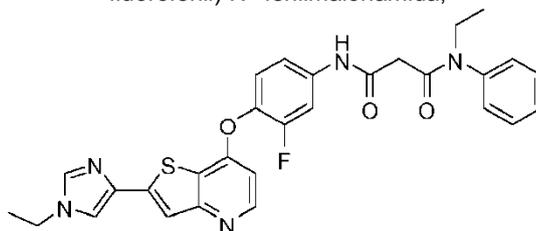
*N*¹-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-fluorofenil)malonamida,



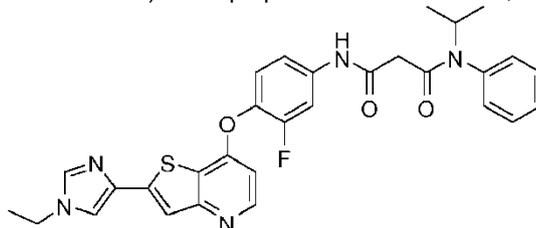
N-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-(2-fluorofenil)-*N*-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida,



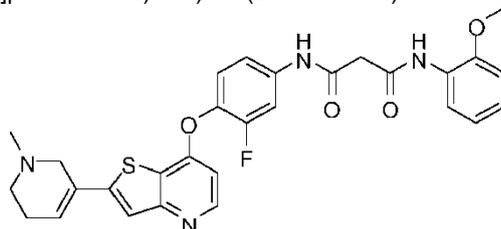
*N*¹-etil-*N*³-(4-(2-(1-etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*¹-fenilmalonamida,



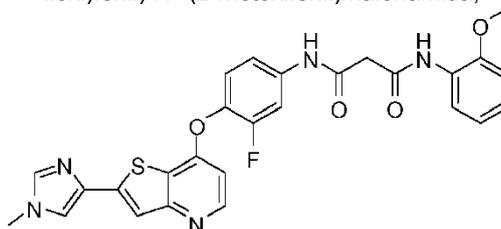
*N*¹-(4-(2-(1-Etil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-isopropil-*N*³-fenilmalonamida,

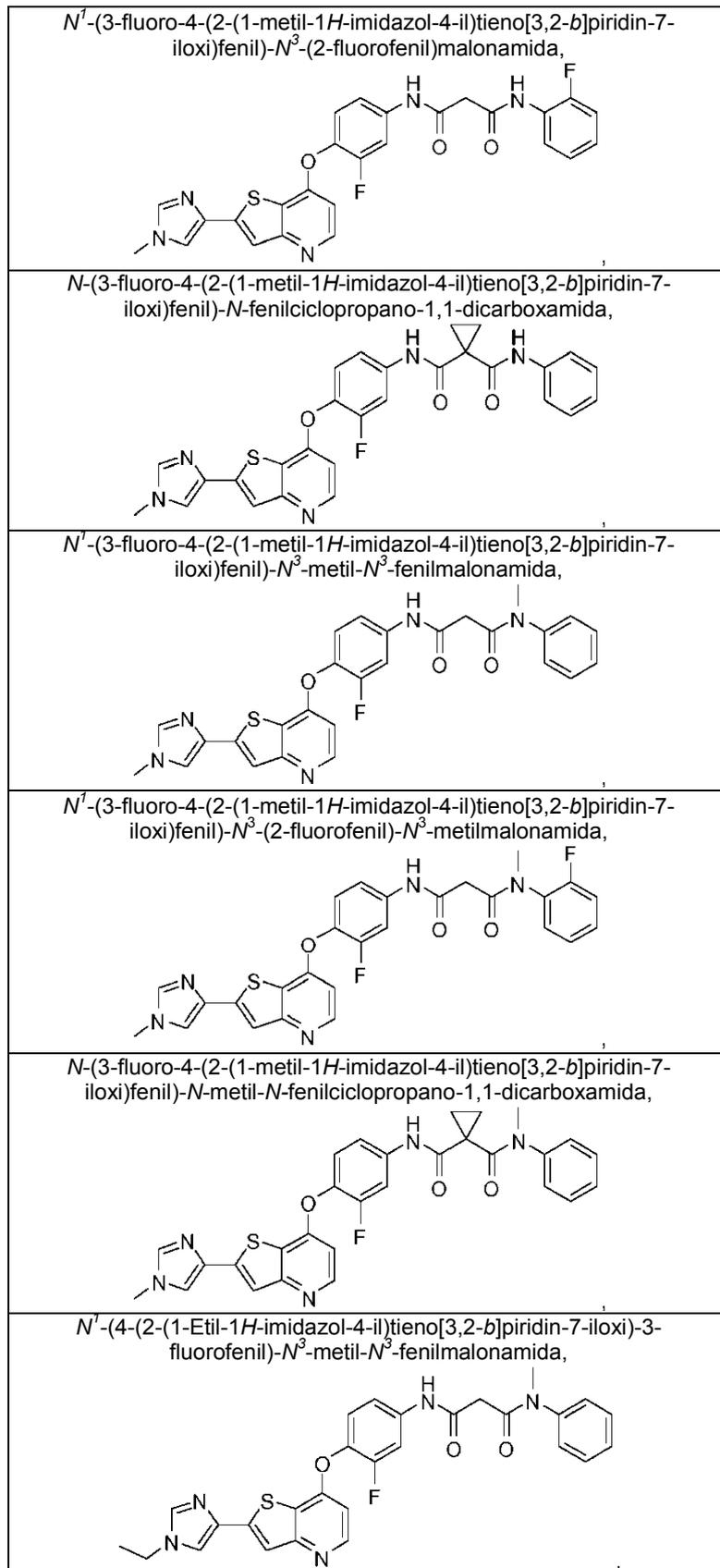


*N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,

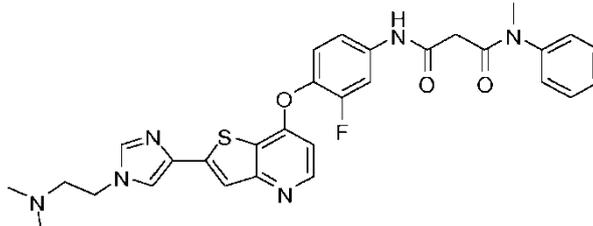


*N*¹-(3-fluoro-4-(2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,

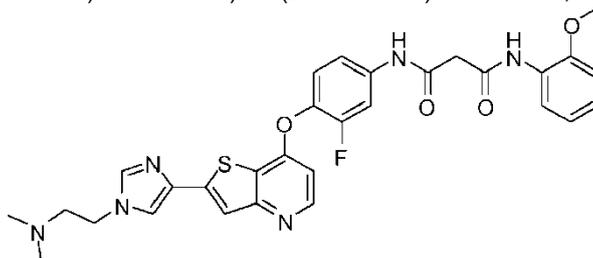




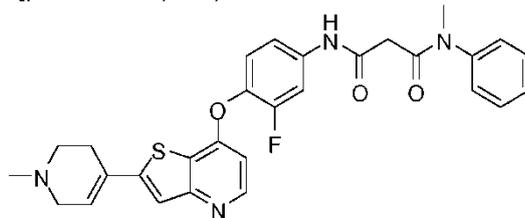
*N*¹-(4-(2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-metil-*N*³-fenilmalonamida,



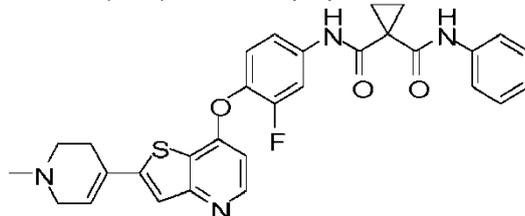
*N*¹-(4-(2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



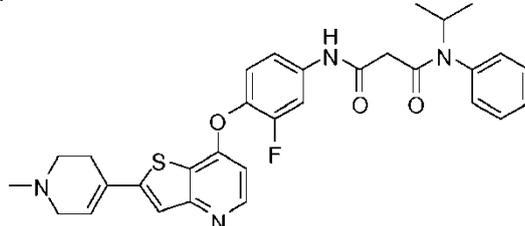
*N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-metil-*N*³-fenilmalonamida,



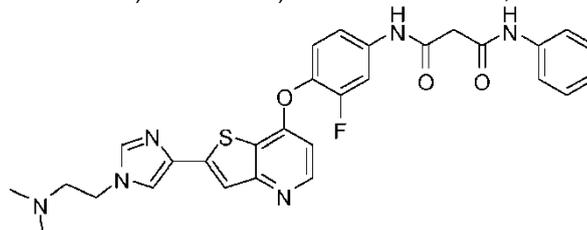
N-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N* fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,



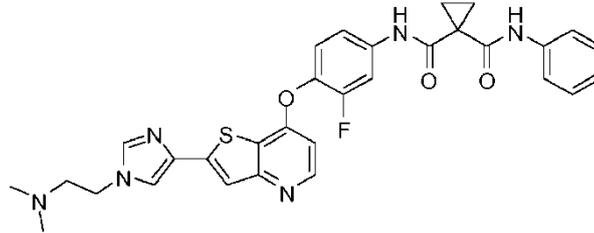
*N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-isopropil-*N*³-fenilmalonamida,



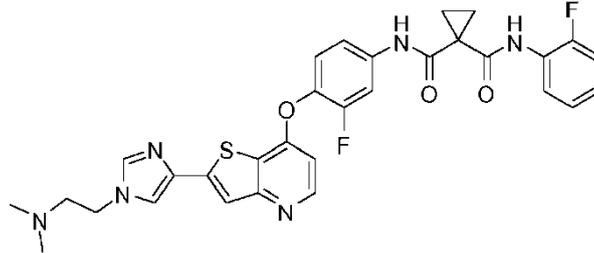
*N*¹-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-fenilmalonamida,



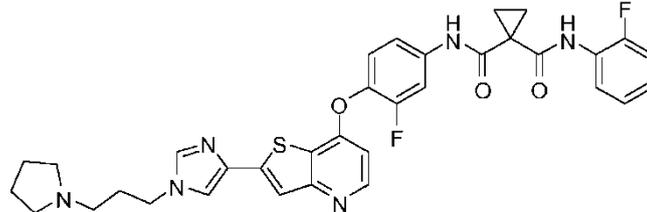
N-(4-(2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,



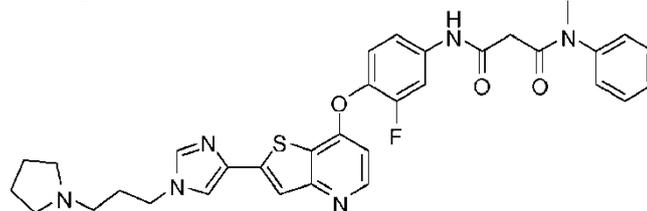
N-(4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,



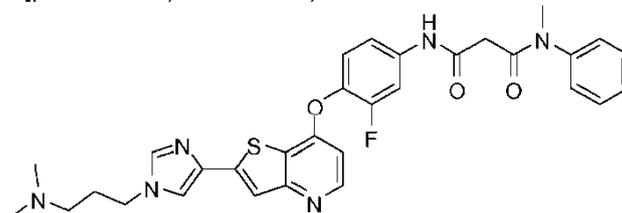
N-(3-fluoro-4-(2-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-fenil)-*N*-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,



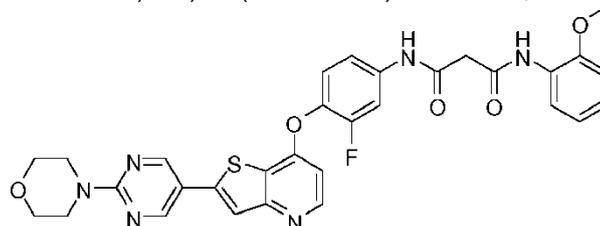
*N*¹-(3-fluoro-4-(2-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-fenil)-*N*³-metil-*N*³-fenilmalonamida,

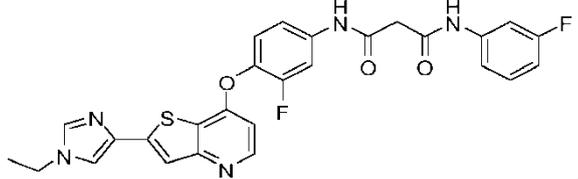
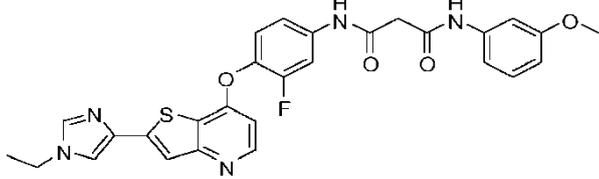
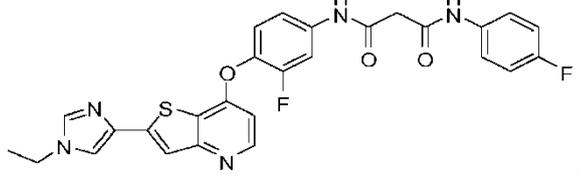
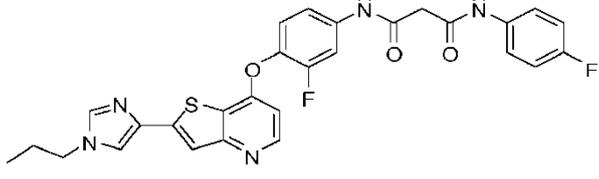
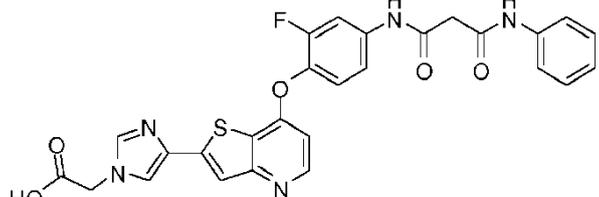


*N*¹-(4-(2-(1-(3-(Dimetilamino)propil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-metil-*N*³-fenilmalonamida,

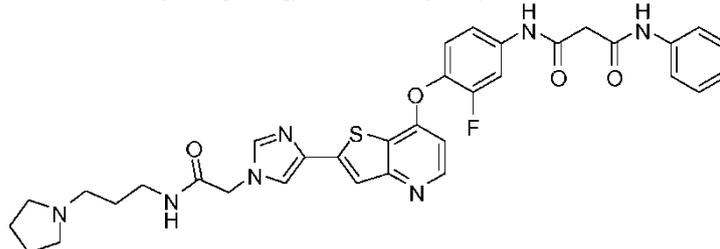


*N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(2-morfolinopirimidin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,

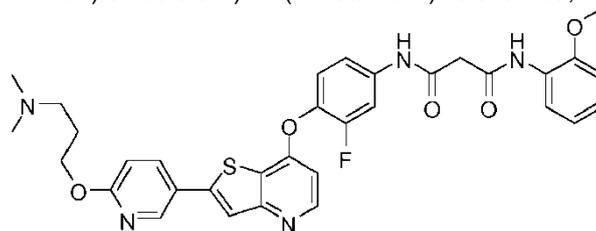


<p>N^1-(4-(2-(1-Etil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N^3-(3-fluorofenil)malonamida,</p> 
<p>N^1-(4-(2-(1-Etil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N^3-(3-metoxifenil)malonamida,</p> 
<p>N^1-(4-(2-(1-Etil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N^3-(4-fluorofenil)malonamida,</p> 
<p>N^1-(3-Fluoro-4-(2-(1-propil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)-N^3-(4-fluorofenil)malonamida,</p> 
<p>N^1-(3-Fluoro-4-(2-(1-propil-1<i>H</i>-imidazol-4-il)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-7-iloxi)fenil)-N^3-(3-fluorofenil)malonamida,</p> 
<p>ácido 2-(4-(7-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenoxi)tieno[3,2-<i>b</i>]piridin-2-il)-1<i>H</i>-imidazol-1-il)acético,</p> 

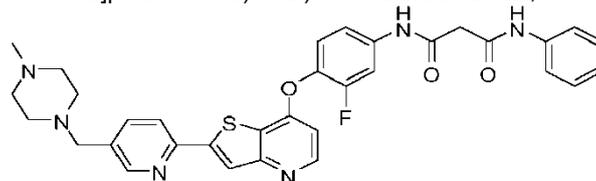
*N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-oxo-2-(3-(pirrolidin-1-il)propilamino)etil)-1*H*-imidazol-4-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-fenilmalonamida,



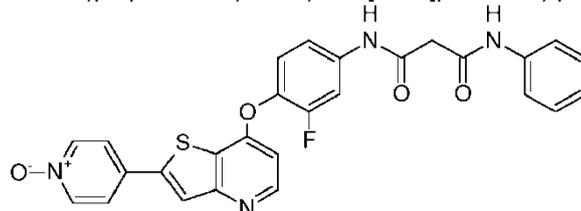
*N*¹-(4-(2-(6-(3-(Dimetilamino)propoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,



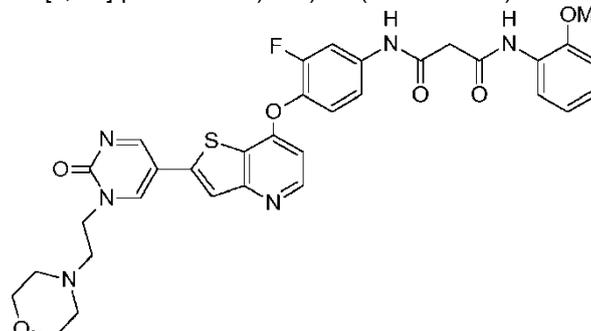
*N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-fenil)-*N*³-fenilmalonamida,

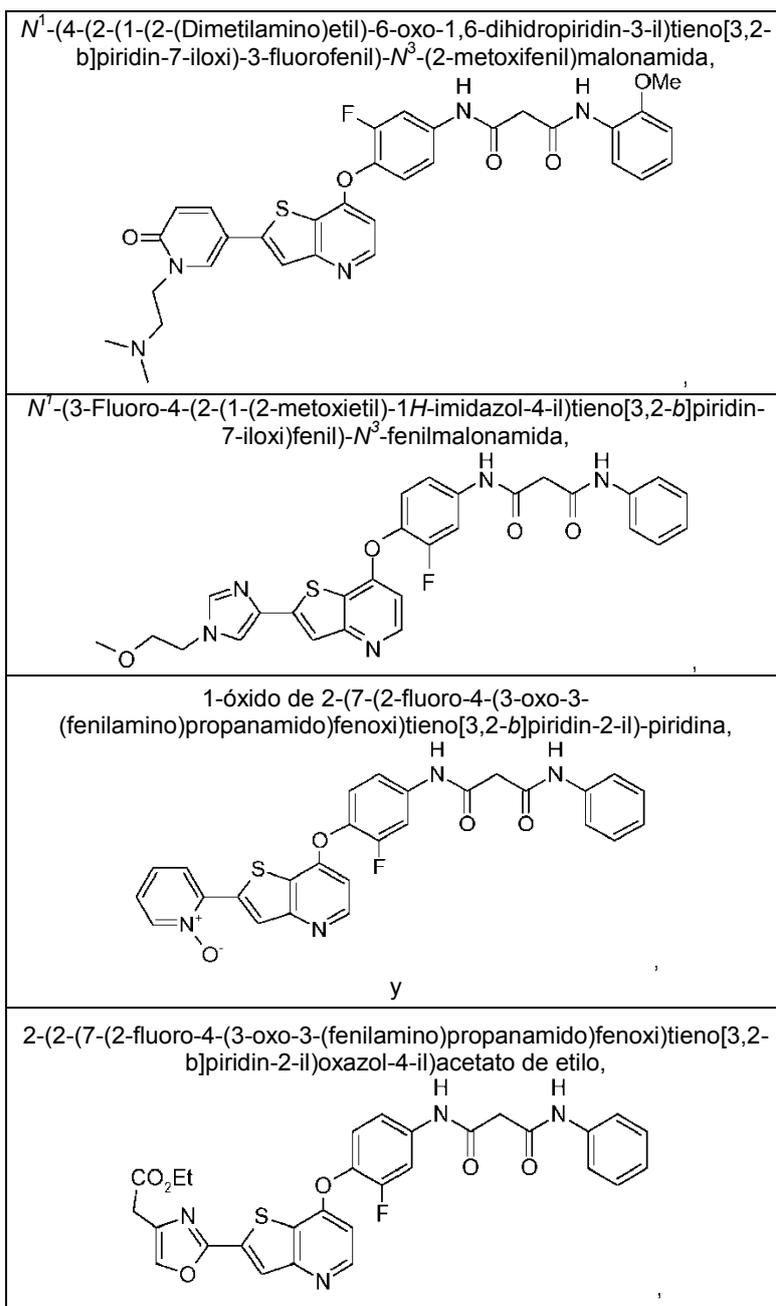


1-óxido de 4-(7-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(fenilamino)propanamido)fenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-piridina,



*N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(1-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-*N*³-(2-metoxifenil)malonamida,





o sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.

5. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la utilización en un procedimiento de inhibición de la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF.
- 10 7. Compuesto para la utilización según la reivindicación 6 en un animal.
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la utilización en un procedimiento de inhibición de la actividad proliferativa de una célula.
- 15 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la utilización en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad proliferativa celular en un paciente.