

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 822**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2014 PCT/EP2014/001013**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014 WO14170020**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2014 E 14718916 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2986600**

54 Título: **Compuestos de pirimidina condensados sustituidos**

30 Prioridad:

16.04.2013 EP 13001993

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

20.11.2017

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)

Zieglerstrasse 6

52078 Aachen, DE

72 Inventor/es:

KONETZKI, INGO;

JAKOB, FLORIAN;

CRAAN, TOBIAS;

HESSLINGER, CHRISTIAN;

RATCLIFFE, PAUL y

NARDI, ANTONIO

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 642 822 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirimidina condensados sustituidos

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de pirimidina condensados sustituidos y a su uso como productos farmacéuticos (medicamentos).

Son conocidos compuestos de pirimidina sustituidos farmacéuticamente activos (véase el documento US 2008/070896 A, que también está publicado como EP180371 A, o WO2005/014558).

10 También es sabido que determinados compuestos de pirimidina son adecuados para inhibir fosfodiesterasas (abreviadas como PDE) específicas. Las fosfodiesterasas, o más exactamente las 3',5'-ciclonucleótido-fosfodiesterasas, son enzimas que catalizan la hidrólisis de los segundos mensajeros AMPc (adenosin monofosfato cíclico) y GMPc (guanosin monofosfato cíclico) en 5'-AMP (5'-adenosin monofosfato) y 5'-GMP (5'-guanosin monofosfato). Por tanto, la inhibición de fosfodiesterasas representa un mecanismo para modular procesos celulares y puede utilizarse para aliviar o curar enfermedades.

15 Por ejemplo, el documento WO 95/01338 A1 describe cómo se pueden utilizar inhibidores de PDE adecuados para tratar enfermedades respiratorias inflamatorias, dermatosis y otras enfermedades de la piel proliferativas, inflamatorias y alérgicas. El documento WO 95/01338 A1 propone además que dichos inhibidores de PDE pueden emplearse en el tratamiento de enfermedades basadas en una liberación excesiva de TNF y leucotrienos, por ejemplo enfermedades del espectro de la artritis (artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras enfermedades artríticas). La publicación internacional propone además el uso de inhibidores de PDE adecuados como medicamentos para enfermedades del sistema inmunitario (por ejemplo SIDA), síntomas de *shock*, así como inflamaciones generalizadas del sistema gastrointestinal (por ejemplo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), enfermedades basadas en reacciones adversas inmunológicas alérgicas y/o crónicas en el tracto respiratorio superior (espacio faríngeo lateral, nariz) y regiones adyacentes (senos, ojos), por ejemplo rinitis/sinusitis alérgicas, rinitis/sinusitis crónicas, conjuntivitis alérgica y pólipos nasales, pero también enfermedades del corazón que pueden tratarse con inhibidores de PDE, por ejemplo insuficiencia cardíaca, o enfermedades que pueden ser tratadas debido al efecto relajante de tejidos de los inhibidores de PDE, por ejemplo cólico renal y uretral conjuntamente con cálculos renales.

Las fosfodiesterasas son un grupo de enzimas que incluye 11 familias de genes (PDE1-11) que difieren, entre otras cosas, en su afinidad por AMPc y GMPc.

30 La inhibición de las familias de genes individuales con sustancias adecuadas objeto de amplias investigaciones. Un inhibidor de PDE5 conocido es el sildenafil, que está comercialmente disponible bajo el nombre comercial ViagraTM y que se utiliza principalmente para el tratamiento de la disfunción eréctil.

35 El descubrimiento de que el segundo mensajero AMPc representa un papel importante en muchos procesos inflamatorios y que la PDE4 se expresa claramente en células que controlan procesos inflamatorios (véase, entre otros, Schudt, C. et al. (1995). PDE isoenzymes as targets for anti-asthma drugs. *European Respiratory Journal* **8**, 1179-1183), ha conducido al desarrollo de inhibidores de PDE4 que tienen un efecto antiinflamatorio. Uno de estos inhibidores de PDE4 que tienen un efecto antiinflamatorio es, por ejemplo, roflumilast (conocido bajo el nombre comercial Daxas®), que fue aprobado como medicamento para el tratamiento de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Sin embargo, además del efecto antiinflamatorio deseado del roflumilast, también se observan efectos secundarios, por ejemplo náuseas, diarrea y cefaleas, que limitan la dosis en humanos.

45 Con otros inhibidores de PDE4 también se han observado efectos secundarios no deseados en humanos, de modo que el espectro terapéutico (margen terapéutico) de estos medicamentos es relativamente estrecho. Por tanto, sería deseable la provisión de inhibidores de PDE4 con efectos secundarios y un mejor margen terapéutico.

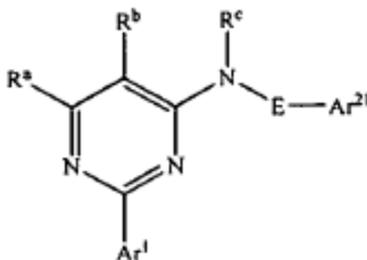
50 La fosfodiesterasa 4 (PDE4) es específica de AMPc e incluye 4 subtipos diferentes (PDE4A, PDE4B, PDE4C y PDE4D). Tal como se describe más abajo, se han hecho esfuerzos por encontrar inhibidores de PDE4 selectivos de subtipos, en especial inhibidores selectivos de PDE4B, que tengan efectos secundarios menos graves o que no tengan efectos secundarios, para aumentar significativamente el espectro terapéutico de estos compuestos.

55 La inhibición de PDE4D está asociada a la aparición de efectos secundarios no deseados, por ejemplo diarrea, vómitos y náuseas (a este respecto, véase Mori, F. et al. (2010). The human area postrema and other nuclei related to the emetic reflex express cAMP phosphodiesterases 4B and 4D. *Journal of Chemical Neuroanatomy* **40**, 36-42; Press, N.J.; Banner K. H (2009). PDE4 inhibitors - A review of the current field. *Progress in Medicinal Chemistry* **47**, 37-74; Robichaud, A. et al. (2002). Deletion of phosphodiesterase 4D in mice shortens α 2-adrenoceptor-mediated anesthesia, a behavioral correlate of emesis. *The Journal of Clinical Investigation* **110**, 1045-52; o Lee et al., (2007). Dynamic regulation of CFTR by competitive interactions of molecular adaptors.

Journal of Biological Chemistry **282**, 10414-10422); o Giembycz, M.A. (2002). 4D or not 4D - the emetogenic basis of PDE4 inhibitors uncovered? *Trends in Pharmacological Sciences* **23**, 548).

5 En un artículo titulado "Discovery of selective PDE4B inhibitors" publicado en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 19 (2009) p. 3174-3176, Kenji et al. dan a conocer treinta y cinco compuestos de pirimidina que tienen selectividad de PDE4B. Según se indica, algunos de los compuestos citados presentan una actividad inhibidora 10 veces mayor o incluso más contra la PDE4B que contra la PDE4D.

10 Los compuestos examinados por Kenji et al. están incluidos esencialmente en la fórmula general descrita en el documento US 2006/0293343A 1. El documento US 2006/0293343A1 describe compuestos de pirimidina inhibidores de PDE4 específicos, farmacéuticamente eficaces, que tienen un efecto antiinflamatorio, de la siguiente fórmula general:



donde

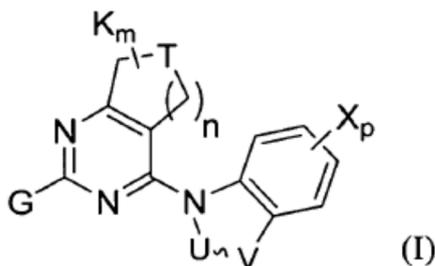
- Ar¹ es furilo, tienilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo o benzotiazolilo opcionalmente sustituidos;
- E es un enlace simple o metileno;
- 15 Ar²¹ es un fenilo o naftilo opcionalmente sustituido;
- R^a y R^b son en cada caso, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y
- R^c es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

20 En el artículo de Kenji et al., los autores describen el examen de diversas relaciones estructura-actividad, analizando entre otras cosas la influencia de los sustituyentes en las posiciones 5 y 6 del anillo de pirimidina (el sustituyente en la posición 5 corresponde a R^b en la fórmula de la estructura general arriba mostrada, que ha sido tomada del documento US 2006/0293343A1, y el sustituyente en la posición 6 corresponde a R^a). Del artículo se puede deducir que, cuando un grupo alilo, etilo, ciano o formilo está unido en la posición 5 del anillo de pirimidina, se obtienen compuestos selectivos de PDE4B altamente eficaces. Sin embargo, si está presente 25 en la misma posición un grupo más grande, la actividad inhibidora de los compuestos analizados disminuye. En lo que respecta a posibles modificaciones de los sustituyentes en la posición 6 del anillo de pirimidina, los autores determinan que si el metilo se sustituye con etilo en esta posición, la actividad del compuesto aumenta y la selectividad disminuye. Por tanto, los autores razonan que los cambios en la posición 5 y/o 6 del anillo de pirimidina influyen en la actividad y la selectividad del compuesto de pirimidina. Los autores aluden a efectos 30 estéricos, aunque sin dar ninguna información adicional sobre cómo se puede influir en la selectividad sin perder actividad inhibidora.

35 En base a este estado de la técnica anterior, el objeto era ahora encontrar compuestos que fueran preferiblemente selectivos de PDE4B (es decir, encontrar compuestos activos que, con una cantidad particular de principio activo, inhibieran PDE4B pero sin inhibir o inhibiendo solo débilmente el subtipo PDE4D). La ventaja de esta selectividad de PDE4B, tal como se menciona más arriba, es que no se producen (no se deberían producir) diversos efectos secundarios o solo se producen en pequeña medida y, por consiguiente, se obtiene (se debería obtener) un espectro terapéutico (= margen terapéutico) mayor del principio activo farmacéutico. El espectro terapéutico de un principio activo farmacéutico o medicamento describe el intervalo entre su dosis 40 terapéutica y una dosis que conduciría a un efecto tóxico o no deseado. Cuanto mayor es el espectro terapéutico, menos frecuente o menos probable es la aparición de determinados efectos secundarios tóxicos o no deseados y, por consiguiente, más seguro y más tolerable es el principio activo farmacéutico o medicamento. El espectro terapéutico también se denomina con frecuencia margen terapéutico o índice terapéutico. Estos nombres se utilizan como sinónimos en la presente solicitud.

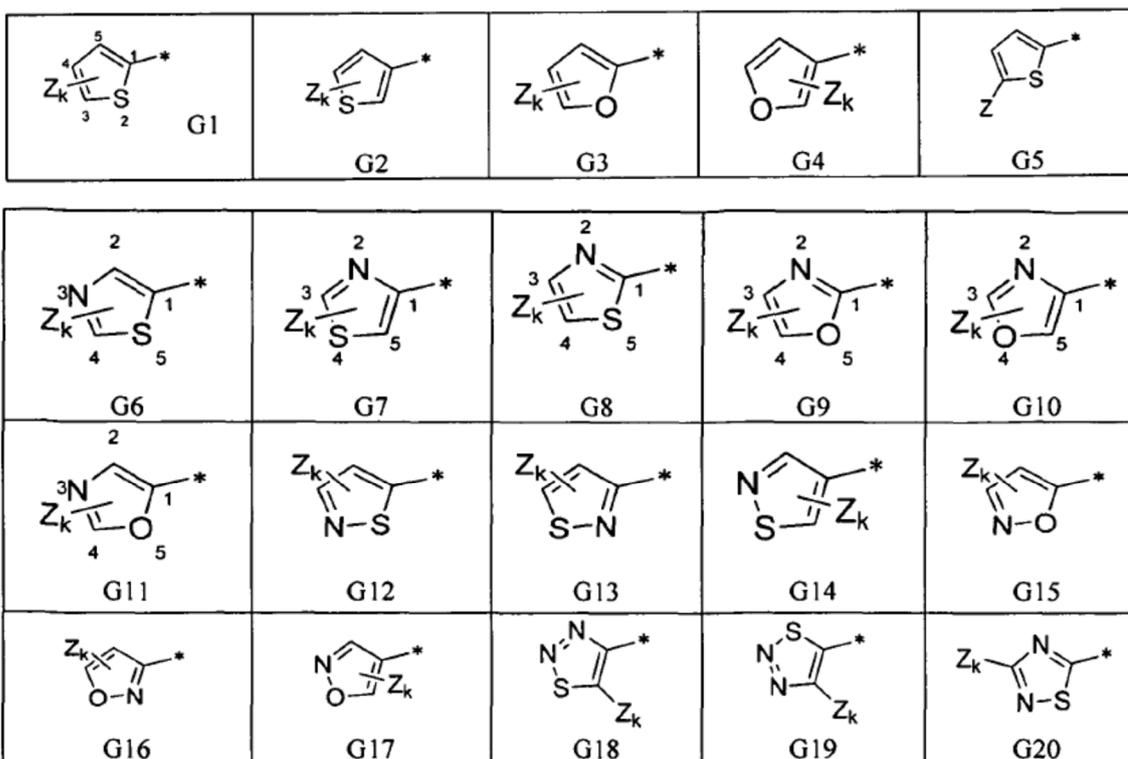
45 Los inventores han encontrado ahora compuestos de pirimidina que tienen la propiedad inhibidora y selectiva de PDE4B deseada y son superiores a los compuestos de pirimidina correspondientes del estado anterior de la técnica. Por tanto, son particularmente adecuados para el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que resulta ventajosa una inhibición de la enzima PDE4, en particular la enzima PDE4B.

Así, la invención se refiere a compuestos de pirimidina de la siguiente fórmula general (I)

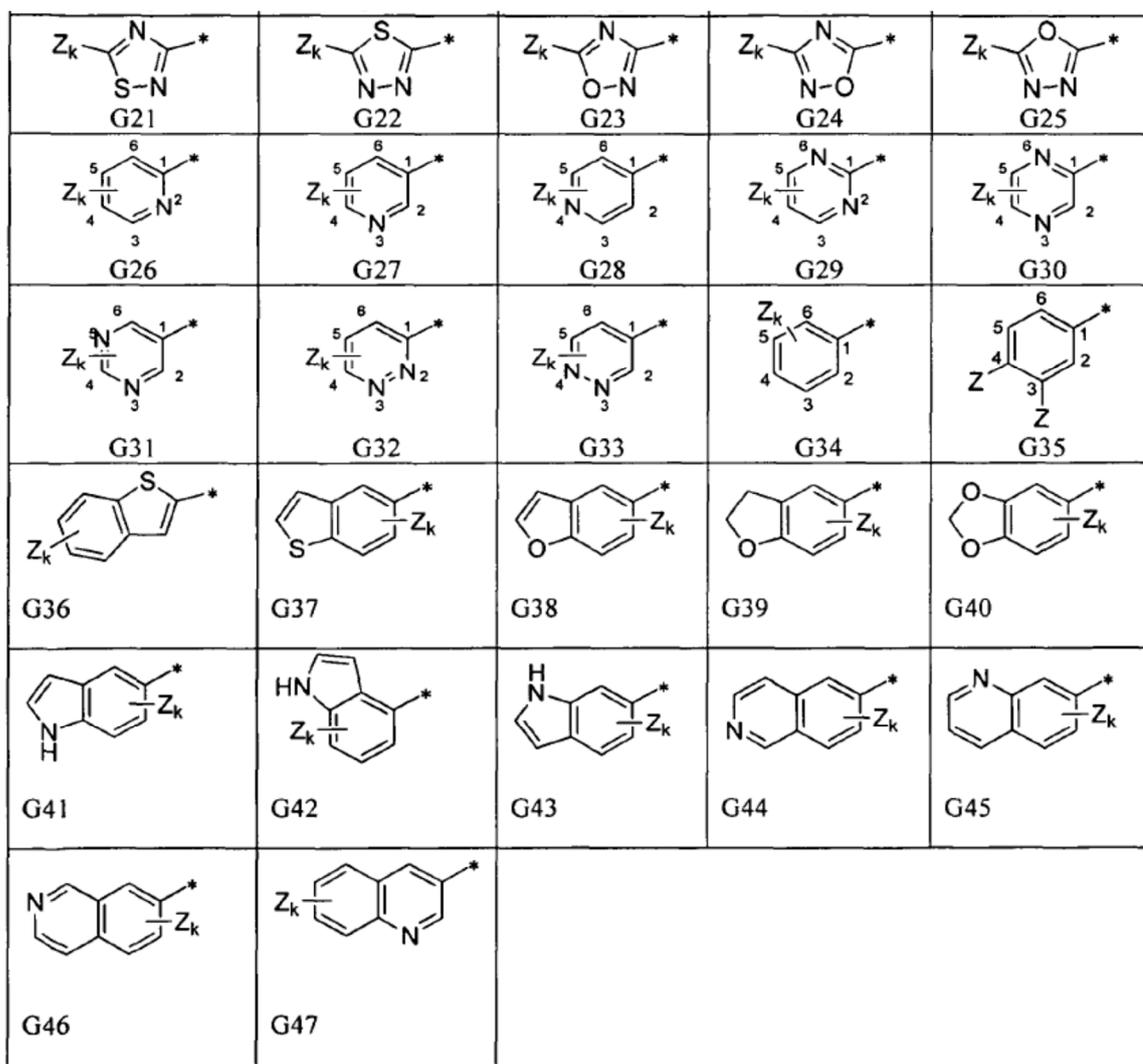


donde

- G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z o un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z, pudiendo estar condensado dicho fenilo o dicho heterociclo aromático con un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico, pudiendo dicho anillo condensado ser saturado, parcialmente insaturado o aromático, y estar sustituido con al menos un sustituyente Z; G se selecciona preferiblemente entre tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo (preferiblemente entre tienilo, furanilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo), pudiendo cada uno de los grupos arriba mencionados estar sustituido con al menos un sustituyente Z; G se selecciona preferiblemente entre uno de los siguientes grupos G1 a G47 opcionalmente sustituidos



15



donde el sitio marcado con un asterisco (*) indica el sitio de unión en la posición 2 del anillo de pirimidina;

G se selecciona de forma particularmente preferente entre G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9, G10, G11, G12, G13, G14, G15, G16, G17, G26, G27, G28, G29, G30, G31, G34, G35, G36, G37, G38, G39, G40, G41, G42, G43, G44, G45, G46, y G47; G se selecciona de forma totalmente preferente entre G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G26, G27, G28, G29, G30, G31, G34, G35, G36, G37, G38, G39, G40, G41, G42, G43, G44, G45, G46, G47; o entre G1, G5, G8, G26, G27, G28, G31, G34, y G35;

Z es, independientemente entre sí, alquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), -S-alquilo(C₁-C₆), halógeno, hidroxilo o ciano, o es SO₂-alquilo(C₁-C₆), CONH₂, NHSO₂-alquilo(C₁-C₆), NHCO-alquilo(C₁-C₆), donde los alquilos mencionados son lineales o ramificados y pueden estar sustituidos; Z es preferiblemente, independientemente entre sí, CH₃, OCH₃, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, SCH₃, Br, Cl, F, OH o CN, o SO₂CH₃, CONH₂, NHSO₂CH₃, o NHCOCH₃;

k es 0, 1, 2, 3 o 4; si G es tienilo, furanilo, tiazolilo, pirimidilo, pirimidinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzopirrol, benzopiridinilo, entonces K es preferiblemente 0 o 1; si G es un fenilo, entonces k es preferiblemente 1 o 2;

T es CR¹R² o S(O)_x o S(O)=NH; T es preferiblemente CH₂, S, SO, SO₂ o S(O)=NH;

x es 0, 1 o 2; preferiblemente 1 o 2; de forma totalmente preferible 2;

R¹ y R² son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), preferiblemente alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₆), preferiblemente alcoxi(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₆), preferiblemente haloalquilo(C₁-C₄), halógeno, hidroxilo o ciano, donde las cadenas de alquilo mencionadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas; preferiblemente R¹ y R² representan hidrógeno;

n es 1 o 2, preferiblemente 1;

K es alquilo(C₁-C₆), preferiblemente alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₆), preferiblemente alcoxi(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₆), preferiblemente haloalquilo(C₁-C₄), halógeno, hidroxilo o ciano, donde las cadenas alquilo mencionadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas;

m es 0, 1, 2, 3 o 4; preferiblemente m es 0;

5 X es, independientemente entre sí alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcoxi(C₁-C₆), cicloalcoxi(C₃-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, C(O)-NH₂, C(O)-NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)-N(alquilo(C₁-C₆))₂, NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N(alquilo(C₁-C₆))₂, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, NH-CHO, NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆), S(O)₂-NH₂, S-alquilo(C₁-C₆), S(O)-alquilo(C₁-C₆), S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), O-alquil(C₁-C₄)-CN (preferiblemente OCH₂CN), O-alquil(C₁-C₄)-NH-CHO, O-alquil(C₁-C₆)-NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente O(CH₂)₂NCH₃)₃) u O-alquil(C₁-C₄)-N(alquilo(C₁-C₆))₂, o es O-alquil(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente O(CH₂)₂OCH₃), donde las cadenas alquilo citadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas, o es un agrupamiento químico L-CO₂R³ u O-alquil(C₁-C₄)-CO-R⁴ (preferiblemente O-CH₂-COR⁴) o LCONR⁴;

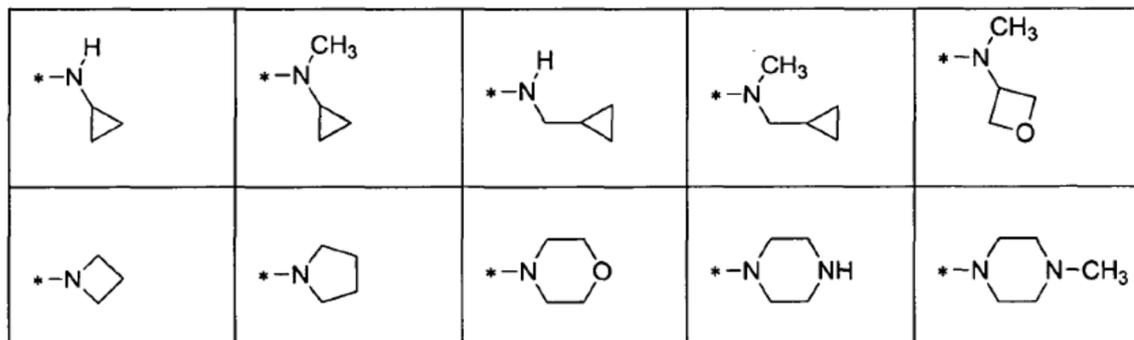
15 R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, preferiblemente alquilo(C₁-C₄); R³ es preferiblemente hidrógeno o metilo;

R⁴ es NH₂, NHR⁵, NR⁵R⁶, alcoxi(C₁-C₆);

R⁵ y R⁶ son, independientemente entre sí, alquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆) (preferiblemente ciclopropilo), alquil(C₁-C₆)cicloalquilo(C₃-C₆) (preferiblemente CH₂-ciclopropilo), heterocicloalquilo(C₃-C₆) (tal como oxetanilo, tetrahidrofurano), o

20 R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 6 miembros saturado, opcionalmente sustituido con alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o con grupos hidroxilo, pudiendo dicho heterociclo tener opcionalmente al menos otro heteroátomo seleccionado entre O, S y N; preferiblemente R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman azetidino, piperazino, morfolino, pirrolidino, que pueden estar opcionalmente sustituidos;

25 preferiblemente R⁴ es NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHC₂H₅, NHCH(CH₃)₂, NHCH₂CH₂OH, OCH₃ o uno de los siguientes grupos



30 L es un enlace, alquilenos(C₁-C₆), alquenilenos(C₂-C₆), -O-alquilenos(C₁-C₄), -NH-alquilenos(C₁-C₄) o -NR³-alquilenos(C₁-C₄), pudiendo los alquilenos o alquenilenos mencionados estar en cada caso sustituidos con uno o más átomos de halógeno (en particular flúor), o pudiendo los alquilenos o alquenilenos arriba mencionados estar sustituidos con uno o más grupos alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente metilo o etilo), o pudiendo reemplazarse una unidad CH₂ en los alquilenos o alquenilenos mencionados por un átomo de oxígeno; L es preferiblemente un enlace o metileno, pudiendo el metileno estar sustituido con uno o dos átomos de halógeno (en particular flúor);

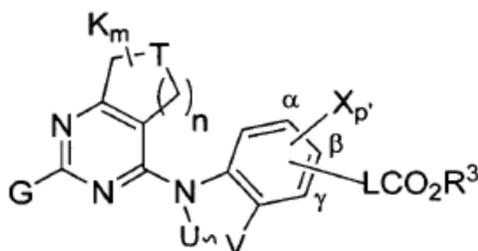
35 p es 1, 2, 3 o 4;

U~V es un agrupamiento químico en el que ~ representa un enlace simple o doble, U representa un átomo de carbono sustituido o no sustituido, un átomo de nitrógeno sustituido o no sustituido o un grupo carbonilo, y V representa un átomo de carbono sustituido o no sustituido, un átomo de nitrógeno sustituido o no sustituido o un átomo de oxígeno, preferiblemente y en particular el agrupamiento químico U~V se selecciona entre CR⁷R⁸-CR⁷R⁸; CR⁷=CR⁷, N=CR⁷, CR⁷=N, N=N, C(=O)-CR⁷R⁸, y C(=O)-O; preferiblemente se selecciona entre CH₂-CH₂, CH=CH, N=CH, CH=N, N=N, C(=O)-CH₂, y C(=O)-O;

40 R⁷ y R⁸ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄) (preferiblemente CHF, CH₂F o CF₃), hidroxialquilo(C₁-C₄), halógeno (preferiblemente F, Cl, Br), hidroxilo o ciano,

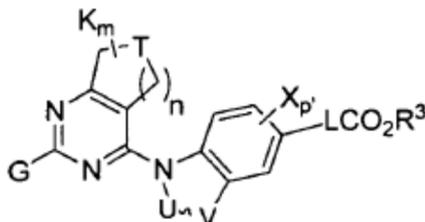
así como sales farmacológicamente tolerables, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos de los mismos.

- 5 Compuestos preferentes de acuerdo con la invención tienen la siguiente fórmula general (I-A), donde p' es 0, 1, 2 o 3 y todos los sustituyentes, agrupamientos químicos e índices son tal como se han definido para los compuestos de acuerdo con la fórmula (I)



(I-A)

En principio, el grupo LCO_2R^3 se puede unir en cualquier posición en el carbociclo aromático. No obstante, son preferentes las posiciones marcadas como α , β y γ . Si LCO_2R^3 se une a la posición β , se puede esbozar la siguiente fórmula general (I-A-1).



(I-A-1)

10

Entre los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general (I-A) o (I-A-1), son preferentes aquellos donde L es un enlace o un grupo metileno, G representa G1, G2, G5 y G6 opcionalmente sustituidos o G34 o G35 sustituidos (preferiblemente G representa G5 o G35), y en los que T representa CH_2 o $S(O)_x$, siendo x igual a 0, 1 o 2, preferiblemente 1 o 2, y el agrupamiento químico $U\sim V$ representa $CR^7R^8-CR^7R^8$ (preferiblemente CH_2-CH_2).

15

Entre los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general (I-A) o (I-A-1), son preferentes aquellos donde L es un enlace o un grupo metileno, G representa G1, G2, G5 y G6 opcionalmente sustituidos o G34 o G35 sustituidos (preferiblemente G representa G5 o G35), y en los que T representa CH_2 o $S(O)_x$, siendo x igual a 0, 1 o 2, preferiblemente 1 o 2, y el agrupamiento químico $U\sim V$ representa $CR^7=CR^7$ (preferiblemente $CH=CH$).

20

Entre los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I-A) o (I-A-1), son preferentes aquellos donde L es un enlace o un grupo metileno, G representa G1, G2, G5 y G6 opcionalmente sustituidos o G34 o G35 sustituidos (preferiblemente G representa G5 o G35), y en los que T representa CH_2 o $S(O)_x$, siendo x igual a 0, 1 o 2, preferiblemente 1 o 2, y el agrupamiento químico $U\sim V$ representa $N=CR^7$ (preferiblemente $N=CH$) o $CR^7=N$ (preferiblemente $N=CH$).

25

Entre los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I-A) o (I-A-1), son preferentes aquellos donde L es un enlace o un grupo metileno, G representa G1, G2, G5 y G6 opcionalmente sustituidos o G34 o G35 sustituidos (preferiblemente G representa G5 o G35), y en los que T representa CH_2 o $S(O)_x$, siendo x igual a 0, 1 o 2, preferiblemente 1 o 2, y el agrupamiento químico $U\sim V$ representa $N=N$.

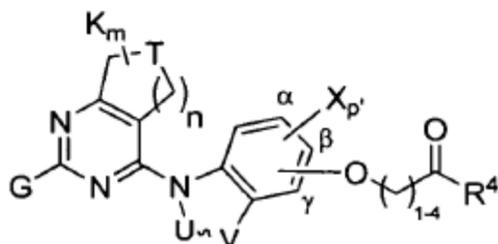
30

Entre los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I-A) o (I-A-1), son preferentes aquellos donde L es un enlace o un grupo metileno, G representa G1, G2, G5 y G6 opcionalmente sustituidos o G34 o G35 sustituidos (preferiblemente G representa G5 o G35), y en los que T representa CH_2 o $S(O)_x$, siendo x igual a 0, 1 o 2, preferiblemente 1 o 2, y el agrupamiento químico $U\sim V$ representa $C(=O)-CR^7R^8$ (preferiblemente $C(=O)-CH_2$).

35

Entre los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I-A) o (I-A-1), son preferentes aquellos donde L es un enlace o un grupo metileno, G representa G1, G2, G5 y G6 opcionalmente sustituidos o G34 o G35 sustituidos (preferiblemente G representa G5 o G35), y en los que T representa CH_2 o $S(O)_x$, siendo x igual a 0, 1 o 2, preferiblemente 1 o 2, y el agrupamiento químico $U\sim V$ representa $C(=O)-O$.

Otros compuestos preferentes de acuerdo con la invención tienen la siguiente fórmula general (I-B), donde p' es 0, 1, 2 o 3 y todos los sustituyentes, agrupamientos químicos e índices son tal como se han definido para los compuestos de acuerdo con la fórmula (I)

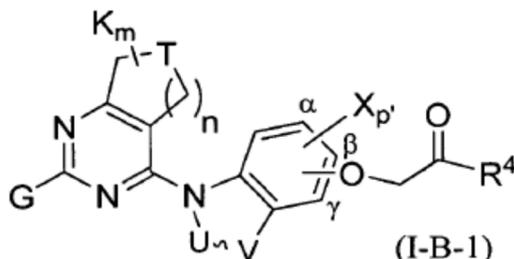


(I-B)

- 5 En principio, el grupo O-alkil(C₁-C₄)-COR⁴ se puede unir en cualquier posición en el carbociclo aromático. No obstante, son preferentes las posiciones marcadas como α , β e γ . Se da cierta preferencia a las posiciones α o γ .

- 10 En una [realización 1], son preferentes los compuestos de acuerdo con la invención que tienen la fórmula general (I-B) donde G representa G1, G2, G5 y G6 opcionalmente sustituidos, G34 o G35 sustituidos (preferiblemente G representa G5 o G35), o representa uno de los siguientes grupos: tienilo, furanilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pudiendo estos grupos estar sustituidos con al menos un sustituyente K, y teniendo todos los demás agrupamientos químicos e índices, incluyendo los correspondientes a R⁴ de la agrupación química -O-alkil(C₁-C₄)-CO-R⁴, las definiciones tal como se han descrito en relación con la fórmula general (I).

- 15 Entre los compuestos de la [realización 1], son preferentes aquellos que tienen la siguiente fórmula (I-B-1):



(I-B-1)

Entre los compuestos de fórmula (I-B-1), son preferentes aquellos donde el grupo O-alkil(C₁-C₄)-COR⁴ puede estar unido en cualquier posición del carbociclo aromático. No obstante, son preferentes las posiciones marcadas como α , β e γ . Se da cierta preferencia a las posiciones α o γ .

- 20 En una [realización 2], son preferentes los compuestos de acuerdo con la invención que tienen la fórmula general (I) donde G representa G1, G2, G5 y G6 opcionalmente sustituidos, G34 o G35 sustituidos (preferiblemente G representa G5 o G35), o representa uno de los siguientes: tienilo, furanilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pudiendo estos grupos estar sustituidos con al menos un sustituyente K, donde m es 0, n es 1, p es 1, siendo X el grupo O-alkil(C₁-C₄)-COR⁴ o LCO₂R³, o siendo X el grupo O-alkil(C₁-C₄)-CN (preferiblemente OCH₂CN), O-alkil(C₁-C₄)-NH-C(O)-alkilo(C₁-C₆) (preferiblemente O(CH₂)₂NCH₃)₃, O-alkil(C₁-C₄)-O-alkilo(C₁-C₄) (preferiblemente O(CH₂)₂OCH₃), donde las cadenas alquilo mencionadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas, o es un agrupamiento químico LCONR⁴, y donde el grupo X está unido en la posición α , β o γ (preferiblemente, si X representa el grupo O-alkil(C₁-C₄)-COR⁴, este grupo está unido a la posición α o γ , y si X representa LCO₂R³, este grupo está unido a la posición β), donde el agrupamiento químico U~V representa CR⁷R⁸-CR⁷R⁸ (preferiblemente CH₂-CH₂), y donde todos los demás agrupamientos químicos e índices tienen las definiciones tal como se han descrito en relación con la fórmula general (I).

Entre los compuestos de la [realización 2], son preferentes aquellos donde X es -CO₂H, -CH₂CO₂H u -OCH₂CON(CH₃)₂, y donde T representa CH₂ o S(O)_x, siendo x igual a 1 o 2, preferiblemente 2.

- 35 En una [realización 3], son preferentes los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) donde G representa G1, G2, G5 y G6 opcionalmente sustituidos, G34 o G35 sustituidos (preferiblemente G representa G5 o G35), o representa uno de los siguientes: tienilo, furanilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pudiendo estos grupos estar sustituidos con al menos un sustituyente K, donde m es 0, n es 1, p es 1, siendo X el grupo O-alkil(C₁-C₄)-

COR⁴ o LCO₂R³, o siendo X el grupo O-alquil(C₁-C₄)-CN (preferiblemente OCH₂CN), O-alquil(C₁-C₄)-NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente O(CH₂)₂NCH₃)₃), O-alquil(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente O(CH₂)₂OCH₃), donde las cadenas alquilo citadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas, o es un agrupamiento químico LCONR⁴, y donde el grupo X está unido en la posición α, β o γ (preferiblemente, si X representa el grupo O-alquil(C₁-C₄)-COR⁴, este grupo está unido a la posición α o γ, y si X representa LCO₂R³, este grupo está unido a la posición β), donde el agrupamiento químico U~V representa CR⁷=CR⁷ (preferiblemente CH=CH), y donde todos los demás agrupamientos químicos e índices tienen las definiciones tal como se han descrito en relación con la fórmula general (I).

Entre los compuestos de la [realización 3], son preferentes aquellos donde X es -CO₂H, -CH₂CO₂H, u -OCH₂CON(CH₃)₂, y donde T representa CH₂ o S(O)_x, siendo x igual a 1 o 2, preferiblemente 2.

En una [realización 4], son preferentes los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general (I) donde G representa G1, G2, G5 y G6 opcionalmente sustituidos, G34 o G35 sustituidos (preferiblemente G representa G5 o G35), o representa uno de los siguientes: tienilo, furanilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pudiendo estos grupos estar sustituidos con al menos un sustituyente K, donde m es 0, n es 1, p es 1, siendo X el grupo O-alquil(C₁-C₄)-COR⁴ o LCO₂R³, o siendo X el grupo O-alquil(C₁-C₄)-CN (preferiblemente OCH₂CN), O-alquil(C₁-C₄)-NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente O(CH₂)₂NCH₃)₃), O-alquil(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente O(CH₂)₂OCH₃), donde las cadenas alquilo citadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas, o es un agrupamiento químico LCONR⁴, y donde el grupo X está unido en la posición α, β o γ (preferiblemente, si X representa el grupo O-alquil(C₁-C₄)-COR⁴, este grupo está unido a la posición α o γ, y si X representa LCO₂R³, este grupo está unido a la posición β), donde el agrupamiento químico U~V representa N=CR⁷ (preferiblemente N=CH) o CR⁷=N (preferiblemente N=CH), y donde todos los demás agrupamientos químicos e índices tienen las definiciones tal como se han descrito en relación con la fórmula general (I).

Entre los compuestos de la [realización 4], son preferentes aquellos donde X es -CO₂H, -CH₂CO₂H, u -OCH₂CON(CH₃)₂, y donde T representa CH₂ o S(O)_x, siendo x igual a 1 o 2, preferiblemente 2.

En una [realización 5], son preferentes los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) donde G representa G1, G2, G5 y G6 opcionalmente sustituidos, G34 o G35 sustituidos (preferiblemente G representa G5 o G35), o representa uno de los siguientes: tienilo, furanilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pudiendo estos grupos estar sustituidos con al menos un sustituyente K, donde m es 0, n es 1, p es 1, siendo X el grupo O-alquil(C₁-C₄)-COR⁴ o LCO₂R³, o siendo X el grupo O-alquil(C₁-C₄)-CN (preferiblemente OCH₂CN), O-alquil(C₁-C₄)-NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente O(CH₂)₂NCH₃)₃), O-alquil(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente O(CH₂)₂OCH₃), donde las cadenas alquilo citadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas, o es un agrupamiento químico LCONR⁴, y donde el grupo X está unido en la posición α, β o γ (preferiblemente, si X representa el grupo O-alquil(C₁-C₄)-COR⁴, este grupo está unido a la posición α o γ, y si X representa LCO₂R³, este grupo está unido a la posición β), donde el agrupamiento químico U~V representa N=N, y donde todos los demás agrupamientos químicos e índices tienen las definiciones tal como se han descrito en relación con la fórmula general (I).

Entre los compuestos de la [realización 5], son preferentes aquellos donde X es -CO₂H, -CH₂CO₂H, u -OCH₂CON(CH₃)₂, y donde T representa CH₂ o S(O)_x, siendo x igual a 1 o 2, preferiblemente 2.

En una [realización 6], son preferentes los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) donde G representa G1, G2, G5 y G6 opcionalmente sustituidos, G34 o G35 sustituidos (preferiblemente G representa G5 o G35), o representa uno de los siguientes: tienilo, furanilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pudiendo estos grupos estar sustituidos con al menos un sustituyente K, donde m es 0, n es 1, p es 1, siendo X el grupo O-alquil(C₁-C₄)-COR⁴ o LCO₂R³, o siendo X el grupo O-alquil(C₁-C₄)-CN (preferiblemente OCH₂CN), O-alquil(C₁-C₄)-NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente O(CH₂)₂NCH₃)₃), O-alquil(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente O(CH₂)₂OCH₃), donde las cadenas alquilo citadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas, o es un agrupamiento químico LCONR⁴, y donde el grupo X está unido en la posición α, β o γ (preferiblemente, si X representa el grupo O-alquil(C₁-C₄)-COR⁴, este grupo está unido a la posición α o γ, y si X representa LCO₂R³, este grupo está unido a la posición β), donde el agrupamiento químico U~V representa C(=O)-CR⁷R⁸ (preferiblemente C(=O)-CH₂), y donde todos los demás agrupamientos químicos e índices tienen las definiciones tal como se han descrito en relación con la fórmula general (I).

Entre los compuestos de la [realización 6], son preferentes aquellos donde X es -CO₂H, -CH₂CO₂H, u -OCH₂CON(CH₃)₂, y donde T representa CH₂ o S(O)_x, siendo x igual a 1 o 2, preferiblemente 2.

En una [realización 7], son preferentes los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) donde G representa G1, G2, G5 y G6 opcionalmente sustituidos, G34 o G35 sustituidos (preferiblemente G representa G5 o G35), o representa uno de los siguientes: tienilo, furanilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pudiendo estos grupos estar

- sustituídos con al menos un sustituyente K, donde m es 0, n es 1, p es 1, siendo X el grupo O-alquilo(C₁-C₄)-COR⁴ o LCO₂R³, o siendo X el grupo O-alquilo(C₁-C₄)-CN (preferiblemente OCH₂CN), O-alquilo(C₁-C₄)-NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente O(CH₂)₂NCH₃)₃, O-alquilo(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente O(CH₂)₂OCH₃), donde las cadenas alquilo citadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas, o es un agrupamiento químico LCONR⁴, y donde el grupo X está unido en la posición α, β o γ (preferiblemente, si X representa el grupo O-alquilo(C₁-C₄)-COR⁴, este grupo está unido a la posición α o γ, y si X representa LCO₂R³, este grupo está unido a la posición β), donde el agrupamiento químico U~V representa C(=O)-O, y donde todos los demás agrupamientos químicos e índices tienen las definiciones tal como se han descrito en relación con la fórmula general (I).
- 10 Entre los compuestos de la [realización 7], son preferentes aquellos donde X es -CO₂H, -CH₂CO₂H, u -OCH₂CON(CH₃)₂, y donde T representa CH₂ o S(O)_x, siendo x igual a 1 o 2, preferiblemente 2.
- A no ser que se especifique otra cosa, se entiende que la expresión alquilo(C₁-C₆) significa grupos alquilo ramificados y no ramificados consistentes en 1 a 6 grupos hidrocarburo. Ejemplos de grupos alquilo(C₁-C₆) son metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo (terc-butilo), n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo. Son preferentes los grupos alquilo(C₁-C₄), siendo particularmente preferentes los grupos alquilo(C₁-C₃), en particular metilo, etilo y propilo. A no ser que se especifique otra cosa, las definiciones de propilo, butilo, pentilo y hexilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos individuales.
- 15
- 20 A no ser que se especifique otra cosa, se entiende que un grupo haloalquilo es un grupo alquilo en el que al menos un hidrógeno se ha cambiado por un átomo de halógeno, preferiblemente flúor, cloro, bromo, de forma particularmente preferible flúor. Los grupos haloalquilo pueden ser lineales o ramificados y opcionalmente monosustituídos o polisustituídos. Grupos haloalquilo preferentes son CHF₂, CH₂F, CF₃, CH₂-CH₂F, CH₂-CHF₂, CH₂CF₃. Son preferentes los grupos haloalquilo(C₁-C₆), siendo particularmente preferentes los grupos haloalquilo(C₁-C₄) y totalmente preferentes los grupos haloalquilo(C₁-C₃), en particular CHF₂, CH₂F, CF₃, CH₂-CH₂F, CH₂-CHF₂ y CH₂CF₃.
- 25
- A no ser que se especifique otra cosa, se entiende que un grupo haloalcoxi es un grupo alcoxi en el que al menos un hidrógeno se ha cambiado por un átomo de halógeno, preferiblemente flúor, cloro, bromo, de forma particularmente preferible flúor. Los grupos haloalcoxi pueden estar ramificados o no ramificados y opcionalmente monosustituídos o polisustituídos. Grupos haloalcoxi preferentes son OCHF₂, OCH₂F, OCF₃, OCH₂-CFH₂, OCH₂-CF₂H, OCH₂CF₃. Son preferentes los grupos haloalcoxi(C₁-C₆), siendo particularmente preferentes los grupos haloalcoxi(C₁-C₄) y totalmente preferentes los grupos haloalcoxi(C₁-C₃), en particular OCHF₂, OCH₂F, OCF₃, OCH₂-CFH₂, OCH₂-CF₂H, y OCH₂CF₃.
- 30
- A no ser que se especifique otra cosa, se entiende que la expresión alqueno(C₂-C₆) significa grupos alquilo ramificados y no ramificados consistentes en 2 a 6 átomos de hidrocarburo y que tienen al menos un enlace doble. Ejemplos de alqueno(C₂-C₆) son etenilo (también denominado vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (también denominado alilo), but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, pent-1-enilo y hex-1-enilo. La designación alqueno(C₂-C₆) incluye todos los isómeros posibles, es decir, isómeros estructurales (isómeros constitucionales) y estereoisómeros (isómeros (Z) y (E)).
- 35
- 40 A no ser que se especifique otra cosa, se entiende que el término carbociclo significa preferiblemente anillos de 3 a 7 miembros consistentes en grupos hidrocarburo, pudiendo estos anillos ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos.
- A no ser que se especifique otra cosa, se entiende que el término heterociclo significa preferiblemente anillos de 5 a 7 miembros consistentes en grupos hidrocarburo, que pueden ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, y que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente nitrógeno y/u oxígeno. Ejemplos de heterociclos saturados son 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y 1,4-oxatiano. Ejemplos de heterociclos aromáticos o parcialmente insaturados son furano, tiofeno, piridina, pirimidina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridazina, pirazina, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, ftalazina y quinazolina. Los heterociclos aromáticos insaturados también se denominan heteroaromáticos.
- 45
- 50 A no ser que se especifique otra cosa, los carbociclos y heterociclos pueden estar condensados con un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico, pudiendo dicho anillo condensado ser saturado, parcialmente insaturado o aromático. Ejemplos de dichos sistemas de anillo condensados son benzotiofenilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo e isoquinolinilo.
- 55 Debido a su excelente actividad farmacológica, los compuestos de acuerdo con la invención de estructura general de la fórmula (I) y de subestructuras de fórmulas (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1), derivadas de la fórmula (I), son adecuados para el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones en las que la inhibición de la enzima PDE4 resulta ventajosa.

Estas afecciones y enfermedades son, entre otras,

- enfermedades inflamatorias de las articulaciones, en particular artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), gota, osteoartritis;
- 5 – enfermedades inflamatorias de la piel, en particular psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano;
- enfermedades inflamatorias de los ojos, en particular uveítis;
- enfermedades y dolencias gastrointestinales, en particular enfermedades inflamatorias de los órganos digestivos, sobre todo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, e inflamaciones agudas y crónicas de la vesícula biliar y los conductos biliares, de pseudopólipos y pólipos juveniles;
- 10 – enfermedades inflamatorias de los órganos internos, en particular LES (lupus eritematoso sistémico) incluyendo nefritis lúpica, prostatitis crónica, cistitis intersticial;
- enfermedades hiperplásicas, en particular hiperplasia prostática benigna;
- enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas con una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, en particular EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica y no alérgica, apnea obstructiva del sueño, fibrosis quística, sinusitis crónica, enfisema, tos, alveolitis, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria aguda), edema pulmonar, bronquiectasia, neumonía;
- 15 – enfermedades del espectro fibrótico, en particular fibrosis hepática, esclerosis sistémica, esclerodermia;
- cáncer, en particular cánceres hematopoyéticos, entre otros linfoma de células B, linfoma de células T, en particular LLC y LMC (leucemia linfoblástica crónica y leucemia mieloide crónica), LLA y LMA (leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda), y gliomas;
- 20 – enfermedades metabólicas, en particular diabetes tipo 2, síndrome metabólico, obesidad/adiposidad, esteatosis hepática (no inducida por alcohol), y enfermedades cardiovasculares, en particular arteriosclerosis, PAH (hipertensión arterial pulmonar);
- trastornos psicológicos, en particular esquizofrenia, depresión, en particular depresión bipolar o enfermedad maníacodepresiva, demencia, pérdida de memoria, trastorno de ansiedad generalizada (GAD); y
- 25 – enfermedades del sistema nervioso periférico o central, en particular enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, ELA (esclerosis lateral amiotrófica).

30 Una de las ventajas de los compuestos de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) y de una subestructura de fórmulas (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivadas de la fórmula (I) es que son inhibidores selectivos de PDE4B. La ventaja de esta selectividad radica en el hecho de que, por ejemplo la enzima PDE4D, no es inhibida o solo es inhibida parcialmente y, por tanto, el uso de dichos inhibidores selectivos de PDE4B no da lugar a efectos secundarios o da lugar a efectos secundarios sensiblemente reducidos. Efectos secundarios no deseados son, por ejemplo, emesis y náuseas, en particular indisposición, vómitos y náuseas.

35 Por tanto, el espectro terapéutico de los compuestos de acuerdo con la invención es ventajoso.

Así, la invención también proporciona una composición farmacéutica (medicamento) que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la invención estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivadas de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

40

Por tanto, la invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para su uso como medicamento, en particular para el tratamiento de afecciones o enfermedades que pueden ser tratadas por la inhibición de la enzima PDE4, en particular la enzima PDE4B.

45

50

La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para su uso como un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones, en particular artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), gota, osteoartritis; y/o enfermedades inflamatorias de la piel, en particular psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano; y/o enfermedades inflamatorias de los ojos, en particular uveítis; enfermedades y dolencias gastrointestinales, en particular enfermedades inflamatorias de los órganos digestivos, en especial enfermedad de Crohn, colitis

55

60

5 ulcerosa, e inflamaciones agudas y crónicas de la vesícula biliar y los conductos biliares, de pseudopólipos y pólipos juveniles; enfermedades inflamatorias de los órganos internos, en particular LES (lupus eritematoso sistémico) incluyendo nefritis lúpica, prostatitis crónica, cistitis intersticial; y/o enfermedades hiperplásicas, en particular hiperplasia prostática benigna; enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas con una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, en particular EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica y no alérgica, apnea obstructiva del sueño, fibrosis quística, sinusitis crónica, enfisema, tos, alveolitis, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria aguda), edema pulmonar, bronquiectasia, neumonía; enfermedades del espectro fibrótico, en particular fibrosis hepática, esclerosis sistémica, esclerodermia; cánceres, en particular 10 cánceres hematopoyéticos, entre otros linfomas de células B, linfomas de células T, en particular LLC y LMC (leucemia linfoblástica crónica y leucemia mieloide crónica), LLA y LMA (leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda), y gliomas; enfermedades metabólicas, en particular diabetes tipo 2, síndrome metabólico, obesidad/adiposidad, esteatosis hepática (no inducida por alcohol), y enfermedades cardiovasculares, en particular arteriosclerosis, PAH (hipertensión arterial pulmonar); trastornos psicológicos, en particular esquizofrenia, depresión, en particular depresión bipolar o enfermedad maniaco-depresiva, demencia, pérdida de memoria, trastorno de ansiedad generalizada (GAD); y/o enfermedades del sistema nervioso periférico o central, en particular enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, ELA (esclerosis lateral amiotrófica).

20 La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para su uso como medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones (en particular artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), gota, osteoartritis), la piel (en particular psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano) o los ojos (en particular uveítis), de enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas con una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, en particular EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica y no alérgica, apnea obstructiva del sueño, fibrosis quística, sinusitis crónica, enfisema, tos, alveolitis, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria aguda), edema pulmonar, bronquiectasia, neumonía; de enfermedades metabólicas, en particular diabetes tipo 2, síndrome metabólico, obesidad/adiposidad, esteatosis hepática (no inducida por alcohol), y/o enfermedades cardiovasculares, en particular arteriosclerosis, PAH (hipertensión arterial pulmonar).

35 La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para su uso como medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), psoriasis, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma, diabetes tipo 2 y/o síndrome metabólico.

45 La invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones, en particular artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), gota, osteoartritis; enfermedades inflamatorias de la piel, en particular psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano; enfermedades inflamatorias de los ojos, en particular uveítis; enfermedades y dolencias gastrointestinales, en particular enfermedades inflamatorias de los órganos digestivos, sobre todo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, e inflamaciones agudas y crónicas de la vesícula biliar y los conductos biliares, de pseudopólipos y pólipos juveniles; enfermedades inflamatorias de los órganos internos, en particular LES (lupus eritematoso sistémico) incluyendo nefritis lúpica, prostatitis crónica, cistitis intersticial; enfermedades hiperplásicas, en particular hiperplasia prostática benigna; enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas con una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, en particular EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica y no alérgica, apnea obstructiva del sueño, fibrosis quística, sinusitis crónica, enfisema, tos, alveolitis, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria aguda), edema pulmonar, bronquiectasia, neumonía; enfermedades del 60

espectro fibrótico, en particular fibrosis hepática, esclerosis sistémica, esclerodermia; cánceres, en particular cánceres hematopoyéticos, entre otros linfomas de células B, linfomas de células T, en particular LLC y LMC (leucemia linfoblástica crónica y leucemia mieloide crónica), LLA y LMA (leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda), y gliomas; enfermedades metabólicas, en particular diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad/adiposidad, esteatosis hepática (no inducida por alcohol), y enfermedades cardiovasculares, en particular arteriosclerosis, PAH (hipertensión arterial pulmonar); trastornos psicológicos, en particular esquizofrenia, depresión, en particular depresión bipolar o enfermedad maniaco-depresiva, demencia, pérdida de memoria, trastorno de ansiedad generalizada (GAD); y/o enfermedades del sistema nervioso periférico o central, en particular enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, ELA (esclerosis lateral amiotrófica).

De acuerdo con la invención es preferente el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de estructura general de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones (en particular artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), gota, osteoartritis), la piel (en particular psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano) o los ojos (en particular uveítis).

De acuerdo con la invención es preferente el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de estructura general de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades y dolencias gastrointestinales, en particular enfermedades inflamatorias de los órganos digestivos, en especial enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, e inflamaciones agudas y crónicas de la vesícula biliar y los conductos biliares, de pseudopólipos y pólipos juveniles.

De acuerdo con la invención es preferente el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de estructura general de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de los órganos internos, en particular LES (lupus eritematoso sistémico) incluyendo nefritis lúpica, prostatitis crónica, cistitis intersticial.

De acuerdo con la invención es preferente el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de estructura general de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperplásicas, en particular hiperplasia prostática benigna.

De acuerdo con la invención es preferente el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de estructura general de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas con una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, en particular EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica y no alérgica, apnea obstructiva del sueño, fibrosis quística, sinusitis crónica, enfisema, tos, alveolitis, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria aguda), edema pulmonar, bronquiectasia, neumonía.

De acuerdo con la invención es preferente el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de estructura general de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en

particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades del espectro fibrótico, en particular fibrosis hepática, esclerosis sistémica, esclerodermia.

De acuerdo con la invención es preferente el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de estructura general de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de cánceres, en particular cánceres hematopoyéticos, entre otros linfoma de células B, linfoma de células T, en particular LLC y LMC (leucemia linfoblástica crónica y leucemia mieloide crónica), LLA y LMA (leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda), y gliomas.

De acuerdo con la invención es preferente el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de estructura general de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades metabólicas, en particular diabetes tipo 2, síndrome metabólico, obesidad/adiposidad, esteatosis hepática (no inducida por alcohol), y enfermedades cardiovasculares, en particular arteriosclerosis, PAH (hipertensión arterial pulmonar).

De acuerdo con la invención es preferente el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de estructura general de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de trastornos psicológicos, en particular esquizofrenia, depresión, en particular depresión bipolar o enfermedad maniaco-depresiva, demencia, pérdida de memoria, trastorno de ansiedad generalizada (GAD).

De acuerdo con la invención es preferente el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de estructura general de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso periférico o central, en particular enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, ELA (esclerosis lateral amiotrófica).

De acuerdo con la invención es particularmente preferente el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de estructura general de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de una o más de las siguientes enfermedades o afecciones: artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), psoriasis, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma.

La invención también proporciona un método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones, en particular artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), gota, osteoartritis; enfermedades inflamatorias de la piel, en particular psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano; enfermedades inflamatorias de los ojos, en particular uveítis; enfermedades y dolencias gastrointestinales, en particular enfermedades inflamatorias de los órganos digestivos, sobre todo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, e inflamaciones agudas y crónicas de la vesícula biliar y los conductos biliares, de pseudopólipos y pólipos juveniles; enfermedades inflamatorias de los órganos internos, en particular LES (lupus eritematoso sistémico) incluyendo nefritis lúpica, prostatitis crónica, cistitis intersticial; enfermedades hiperplásicas, en particular hiperplasia prostática benigna; enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas con una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, en particular EPOC

(enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica y no alérgica, apnea obstructiva del sueño, fibrosis quística, sinusitis crónica, enfisema, tos, alveolitis, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria aguda), edema pulmonar, bronquiectasia, neumonía; enfermedades del espectro fibrótico, en particular fibrosis hepática, esclerosis sistémica, esclerodermia; cánceres, en particular 5 cánceres hematopoyéticos, entre otros linfomas de células B, linfomas de células T, en particular LLC y LMC (leucemia linfoblástica crónica y leucemia mieloide crónica), LLA y LMA (leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda), y gliomas; enfermedades metabólicas, en particular diabetes tipo 2, síndrome metabólico, obesidad/adiposidad, esteatosis hepática (no inducida por alcohol), y enfermedades cardiovasculares, en particular arteriosclerosis, PAH (hipertensión arterial pulmonar); trastornos psicológicos, 10 en particular esquizofrenia, depresión, en particular depresión bipolar o enfermedad maniaco-depresiva, demencia, pérdida de memoria, trastorno de ansiedad generalizada (GAD); y/o enfermedades del sistema nervioso periférico o central, en particular enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, ELA (esclerosis lateral amiotrófica) en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), 15 en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla. 20

Es preferente un método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones (en particular artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), gota, osteoartritis), de la piel (en particular psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano) o de los ojos (en particular uveítis) en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto 25 de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla. 30

Es preferente un método para el tratamiento de enfermedades y dolencias gastrointestinales, en particular enfermedades inflamatorias de los órganos digestivos, especialmente enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, e inflamaciones agudas y crónicas de la vesícula biliar y los conductos biliares, de pseudopólipos y pólipos juveniles en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos 35 un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla. 40

Es preferente un método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de los órganos internos, en particular LES (lupus eritematoso sistémico) incluyendo nefritis lúpica, prostatitis crónica y/o cistitis intersticial en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto 45 de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla. 50

Es preferente un método para el tratamiento de enfermedades hiperplásicas, en particular hiperplasia prostática benigna en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma 55 de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

Es preferente un método para el tratamiento de enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas con una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, en particular EPOC 60 (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica y no alérgica, apnea obstructiva del sueño, fibrosis quística, sinusitis crónica, enfisema, tos, alveolitis, ARDS

5 (síndrome de dificultad respiratoria aguda), edema pulmonar, bronquiectasia y/o neumonía en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

10 Es preferente un método para el tratamiento de enfermedades del espectro fibrótico, en particular fibrosis hepática, esclerosis sistémica y/o esclerodermia en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

20 Es preferente un método para el tratamiento de cánceres, en particular cánceres hematopoyéticos, entre otros linfomas de células B, linfomas de células T, en particular LLC y LMC (leucemia linfoblástica crónica y leucemia mieloide crónica), LLA y LMA (leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda), y gliomas en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

30 Es preferente un método para el tratamiento de enfermedades metabólicas, en particular diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad/adiposidad, esteatosis hepática (no inducida por alcohol), y enfermedades cardiovasculares, en particular arteriosclerosis, PAH (hipertensión arterial pulmonar) en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

40 Es preferente un método para el tratamiento de trastornos psicológicos, en particular esquizofrenia, depresión, en particular depresión bipolar o enfermedad maniaco-depresiva, demencia, pérdida de memoria y/o trastorno de ansiedad generalizada (GAD) en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

50 Es preferente un método para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso periférico o central, en particular enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, apoplejía y/o ELA (esclerosis lateral amiotrófica) en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

60 Es preferente un método para el tratamiento de una o más de las siguientes enfermedades o afecciones: artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), psoriasis, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma y también diabetes de tipo 2 y síndrome metabólico en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en

forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

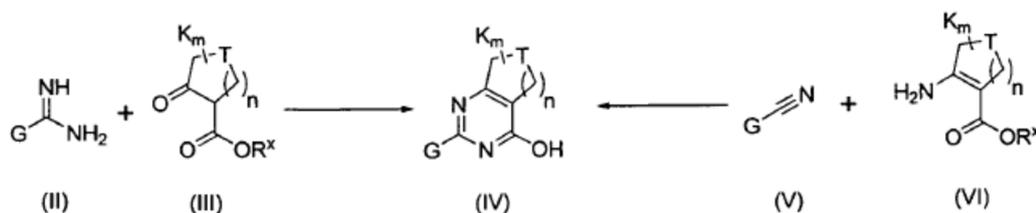
- 5 La cantidad de principio activo a administrar a la persona o paciente es variable y depende del peso, la edad y el historial médico del paciente, y del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. En general se administran de 0,01 a 500 mg/kg, en particular de 0,05 a 50 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I).

- 10 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden producir del modo aquí descrito o de un modo análogo.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden sintetizar de acuerdo con los conocimientos generales del campo de la química orgánica o del modo aquí descrito (véanse los esquemas de reacción más abajo) o de forma análoga. Las condiciones de reacción en las vías de síntesis aquí descritas son conocidas por los expertos y aquí están ilustradas para algunos casos en los ejemplos de síntesis.

- 15 *i) Formación del compuesto de 4-hidroxipirimidina de fórmula (IV)*

Esquema de reacción 1



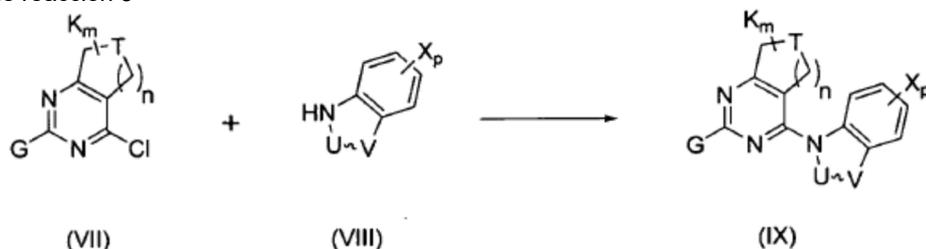
- 20 *ii) Cloración del compuesto de 4-hidroxipirimidina de fórmula (IV) con un agente de cloración para formar un compuesto (VII)*

Esquema de reacción 2



- 25 *iii) Reacción catalizada por un metal de transición del compuesto de 4-cloropirimidina de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) para formar un compuesto de fórmula (IX)*

Esquema de reacción 3

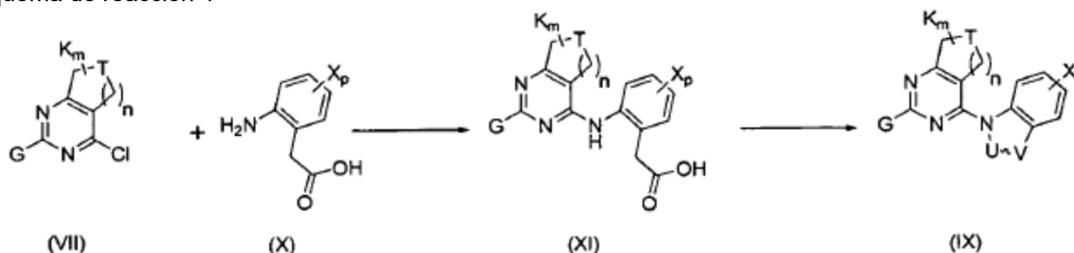


Cuando el agrupamiento químico U~V representa CR⁷R⁸-CR⁷R⁸ (por ejemplo CH₂-CH₂) o N=CR⁷ (por ejemplo N=CH), se emplea la llamada reacción de Buchwald utilizando un catalizador de paladio.

- 30 Cuando el agrupamiento químico U~V representa CR⁷=CR⁷ (por ejemplo CH=CH), la reacción tiene lugar en presencia de un catalizador de cobre.

iv) Si U~V representa C(=O)-CR⁷R⁸ (por ejemplo C(=O)-CH₂), se puede emplear el siguiente proceso en 2 etapas para la formación del compuesto de fórmula (IX) a partir del compuesto de 4-cloropirimidina de fórmula (VII)

Esquema de reacción 4

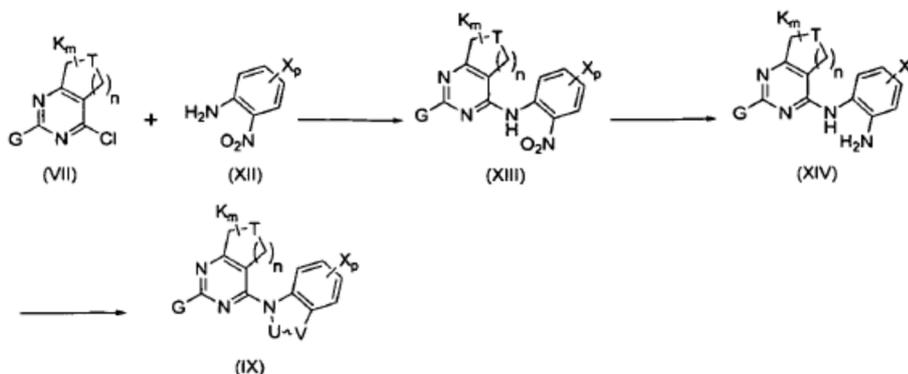


Reacción de Buchwald del compuesto amina de fórmula (X) con el compuesto de 4-cloropirimidina de fórmula (VII), seguida por reacción de amidación intramolecular (reactivos: anhídrido trifluoroacético y una base como diisopropilamina).

5

v) Si U~V representa CR⁷=N (por ejemplo CH=N), se puede emplear el siguiente proceso en 3 etapas para la formación del compuesto de fórmula (IX) a partir del compuesto de 4-cloropirimidina de fórmula (VII)

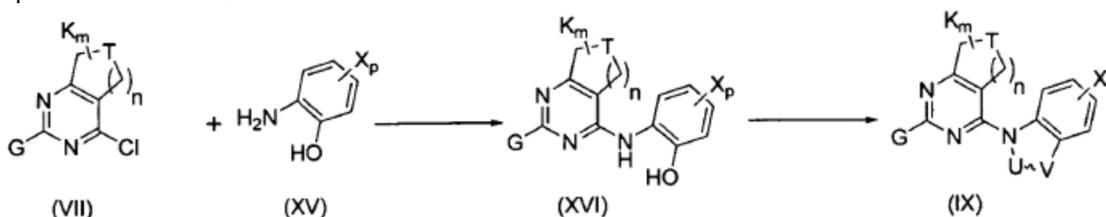
Esquema de reacción 5



10 Reacción de Buchwald del compuesto amina de fórmula (XII) con el compuesto de 4-cloropirimidina de fórmula (VII). A continuación, el grupo nitro del compuesto de fórmula (XIII) se reduce y el producto (XIV) se somete a reacción con un derivado de ácido fórmico (por ejemplo ortoformiato de trietilo) para obtener el compuesto de fórmula (IX) donde U~V representa CR⁷=N (CH=N).

15 vi) Si U~V representa C(=O)-O se pueden emplear un proceso en 2 etapas para la formación del compuesto de fórmula (IX) a partir del compuesto de 4-cloropirimidina de fórmula (VII)

Esquema de reacción 6



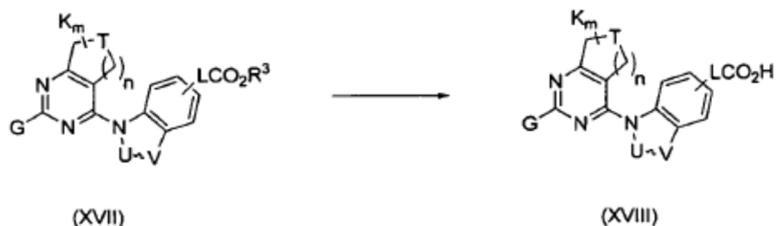
Reacción de Buchwald del compuesto amina de fórmula (XV) con el compuesto de 4-cloropirimidina de fórmula (VII), seguida por reacción con un equivalente de fosgeno, como 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), para obtener un compuesto de fórmula (IX) donde U~V representa C(=O)-O.

20

vii) Síntesis del compuesto buscado de fórmula (XVIII) mediante segmentación ácida o básica por éster del compuesto de fórmula (XVII)

25

Esquema de reacción 7



viii) Oxidación del compuesto tioéter de fórmula (XIX) para obtener el sulfóxido (XX) correspondiente

Esquema de reacción 8



5

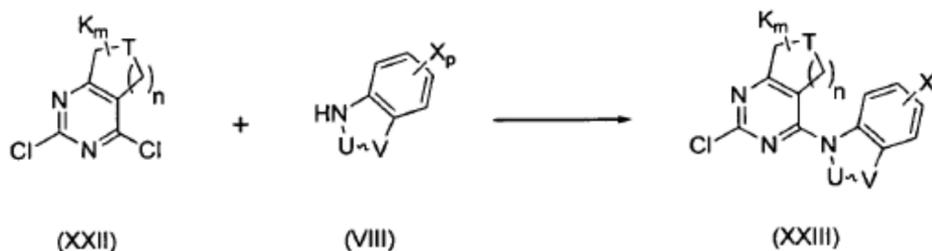
ix) Oxidación del compuesto tioéter de fórmula (XIX) para obtener la sulfona correspondiente (XXI)

Esquema de reacción 9



x) Reacción de un compuesto de fórmula (XXII) con un compuesto de fórmula (VIII) para formar un compuesto de fórmula (XXIII) donde U-V representa CR⁷R⁸-CR⁷R⁸ (por ejemplo CH₂-CH₂)

Esquema de reacción 10



15

A no ser que se especifique otra cosa, los grupos R^x en las fórmulas generales de los compuestos utilizados o sometidos a reacción en los métodos arriba mencionados se definen de la siguiente manera: R^x es alquilo (C₁-C₆), preferiblemente metilo.

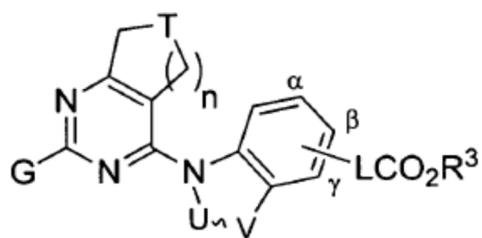
Los compuestos de acuerdo con la invención se especifican en la siguiente tabla, sin limitar la invención a los mismos.

En las tablas se utilizan las siguientes abreviaturas: Me = metilo, Et = etilo, sitio = sitio de unión del grupo LCO₂R₃ (tabla 1) o el grupo OCH₂COR₄ (tabla 2).

20

25

Tabla 1



(I-A-2)

Comp. nº	G	Z	U~V	T	sitio:	L	R3	n
1-1	G34	3-F, 4-MeO	CH2-CH2	CH2	β	CH2	H	1
1-2	G34	3-Cl, 4-MeO	CH2-CH2	CH2	β	CH2	H	1
1-3	G34	4-MeO	CH2-CH2	CH2	β	CH2	H	1
1-4	G34	3-F, 4-MeO	CH2-CH2	S	β	CH2	H	1
1-5	G34	3-Cl, 4-MeO	CH2-CH2	S	β	CH2	H	1
1-6	G34	4-MeO	CH2-CH2	S	β	CH2	H	1
1-7	G34	3-F, 4-MeO	CH2-CH2	S=O	β	CH2	H	1
1-8	G34	3-Cl, 4-MeO	CH2-CH2	S=O	β	CH2	H	1
1-9	G34	4-MeO	CH2-CH2	S=O	β	CH2	H	1
1-10	G34	3-F, 4-MeO	CH2-CH2	SO2	β	CH2	H	1
1-11	G34	3-Cl, 4-MeO	CH2-CH2	SO2	β	CH2	H	1
1-12	G34	4-MeO	CH2-CH2	SO2	β	CH2	H	1
1-13	G5	Cl	CH2-CH2	CH2	β	CH2	H	1
1-14	G5	Cl	CH2-CH2	CH2	β	CH2	CH3	1
1-15	G5	F	CH2-CH2	CH2	β	CH2	H	1
1-16	G5	CN	CH2-CH2	CH2	β	CH2	H	1
1-17	G6	--	CH2-CH2	CH2	β	CH2	H	1
1-18	G1	4-Cl	CH2-CH2	CH2	β	CH2	H	1
1-19	G2	4-Cl	CH2-CH2	CH2	β	CH2	H	1
1-20	G5	Cl	CH2-CH2	S	β	CH2	H	1
1-21	G5	Cl	CH2-CH2	S=O	β	CH2	H	1

ES 2 642 822 T3

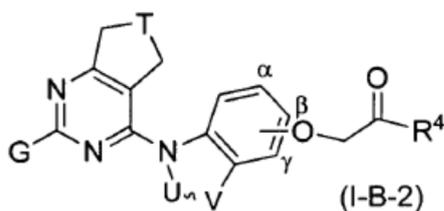
1-22	G5	Cl	CH2-CH2	SO2	β	CH2	H	1
1-23	G5	F	CH2-CH2	S	β	CH2	H	1
1-24	G5	F	CH2-CH2	S=O	β	CH2	H	1
1-25	G5	F	CH2-CH2	SO2	β	CH2	H	1
1-26	G5	CN	CH2-CH2	S	β	CH2	H	1
1-27	G5	CN	CH2-CH2	S=O	β	CH2	H	1
1-28	G5	CN	CH2-CH2	SO2	β	CH2	H	1
1-29	G6	--	CH2-CH2	S	β	CH2	H	1
1-30	G6	--	CH2-CH2	S=O	β	CH2	H	1
1-31	G6	--	CH2-CH2	SO2	β	CH2	H	1
1-32	G1	4-Cl	CH2-CH2	S	β	CH2	H	1
1-33	G1	4-Cl	CH2-CH2	S=O	β	CH2	H	1
1-34	G1	4-Cl	CH2-CH2	SO2	β	CH2	H	1
1-35	G2	4-Cl	CH2-CH2	S	β	CH2	H	1
1-36	G2	4-Cl	CH2-CH2	S=O	β	CH2	H	1
1-37	G2	4-Cl	CH2-CH2	SO2	β	CH2	H	1
1-38	G34	3-F, 4-MeO	CH2-CH2	CH2	β	CH2	H	2
1-39	G34	3-Cl, 4-MeO	CH2-CH2	CH2	β	CH2	H	2
1-40	G34	4-MeO	CH2-CH2	CH2	β	CH2	H	2
1-41	G34	3-F, 4-MeO	CH2-CH2	S	β	CH2	H	2
1-42	G34	3-Cl, 4-MeO	CH2-CH2	S	β	CH2	H	2
1-43	G34	4-MeO	CH2-CH2	S	β	CH2	H	2
1-44	G34	3-F, 4-MeO	CH2-CH2	S=O	β	CH2	H	2
1-45	G34	3-Cl, 4-MeO	CH2-CH2	S=O	β	CH2	H	2
1-46	G34	4-MeO	CH2-CH2	S=O	β	CH2	H	2
1-47	G34	3-F, 4-MeO	CH2-CH2	SO2	β	CH2	H	2
1-48	G34	3-Cl, 4-MeO	CH2-CH2	SO2	β	CH2	H	2

ES 2 642 822 T3

1-49	G34	4-MeO	CH2-CH2	SO2	β	CH2	H	2
1-50	G5	Cl	CH2-CH2	CH2	β	CH2	H	2
1-51	G5	Cl	CH2-CH2	CH2	β	CH2	CH3	2
1-52	G5	F	CH2-CH2	CH2	β	CH2	H	2
1-53	G5	Cl	CH2-CH2	S	β	CH2	H	2
1-54	G5	Cl	CH2-CH2	S=O	β	CH2	H	2
1-55	G5	Cl	CH2-CH2	SO2	β	CH2	H	2
1-56	G5	F	CH2-CH2	S	β	CH2	H	2
1-57	G5	F	CH2-CH2	S=O	β	CH2	H	2
1-58	G5	F	CH2-CH2	SO2	β	CH2	H	2
1-59	G34	3-Cl, 4-MeO	N=CH	CH2	β	CH2	H	1
1-60	G34	3-F, 4-MeO	N=CH	CH2	β	CH2	H	1
1-61	G5	Cl	N=CH	CH2	β	CH2	H	1
1-62	G5	Cl	CH=N	CH2	β	CH2	H	1
1-63	G5	Cl	CH=N	CH2	β	enlace	H	1
1-64	G5	Cl	C(=O)-CH2	CH2	β	CH2	H	1
1-65	G5	F	C(=O)-CH2	CH2	β	CH2	H	1
1-66	G34	3-Cl, 4-MeO	C(=O)-CH2	CH2	β	CH2	H	1
1-67	G5	Cl	C(=O)-O	CH2	β	CH2	H	1
1-68	G5	Cl	C(=O)-O	CH2	β	enlace	H	1
1-69	G5	Cl	C(=O)-CH2	CH2	β	enlace	H	1
1-70	G5	Cl	CH=CH	CH2	β	enlace	H	1
1-71	G5	Cl	CH=CH	CH2	β	CH2	H	1
1-72	G5	Cl	CH2-CH2	CH2	β	enlace	H	1
1-73	G5	Cl	N=CH	CH2	β	enlace	H	1
1-74	G5	Cl	CH=N	CH2	α	enlace	H	1
1-75	G5	CONH2	CH2-CH2	CH2	β	CH2	H	1

1-76	G34	3-Cl, 4-MeO	CH2-CH2	CH2	γ	OCH2	H	1
1-77	G5	Cl	CH2-CH2	SO2	α	OCH2	CH3	1
1-78	G5	Cl	CH2-CH2	SO2	β	CH2	CH3	1
1-79	G5	Cl	CH2-CH2	CH2	β	OCH2	CH3	1
1-80	G36	-	CH2-CH2	S=O	β	CH2	H	1
1-81	G38	-	CH2-CH2	S=O	β	CH2	H	1

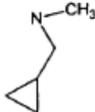
Tabla 2:

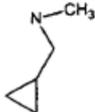


Comp. nº	G	Z	U~V	T	sitio	R4
2-1	G34	4-OMe	CH2-CH2	S	γ	NMe2
2-2	G34	4-OMe	CH2-CH2	SO2	γ	NMe2
2-3	G34	3-F	CH2-CH2	S	γ	NMe2
2-4	G34	3-F	CH2-CH2	SO2	γ	NMe2
2-5	G34	3-Cl	CH2-CH2	S	γ	NMe2
2-6	G34	3-Cl	CH2-CH2	SO2	γ	NMe2
2-7	G34	4-OMe, 3-Cl	CH2-CH2	S	γ	NMe2
2-8	G34	4-OMe, 3-Cl	CH2-CH2	SO2	γ	NMe2
2-9	G34	4-OMe, 3-F	CH2-CH2	S	γ	NMe2
2-10	G34	4-OMe, 3-F	CH2-CH2	SO2	γ	NMe2
2-11	G34	4-F, 3-F	CH2-CH2	S	γ	NMe2
2-12	G34	4-F, 3-F	CH2-CH2	SO2	γ	NMe2
2-13	G5	Cl	CH2-CH2	SO2	γ	NMe2
2-14	G5	F	CH2-CH2	CH2	γ	NMe2
2-15	G5	F	CH2-CH2	S	γ	NMe2

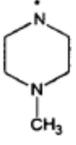
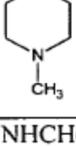
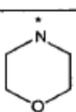
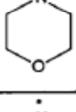
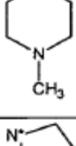
2-16	G5	F	CH2-CH2	S=O	γ	NMe2
2-17	G5	F	CH2-CH2	SO2	γ	NMe2
2-18	G34	4-OMe	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-19	G34	4-OMe	CH2-CH2	S	α	NMe2
2-20	G34	4-OMe	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-21	G34	4-OMe	CH2-CH2	SO2	α	NMe2
2-22	G34	3-F	CH2-CH2	CH2	α	NMe2
2-23	G34	3-F	CH2-CH2	S	α	NMe2
2-24	G34	3-F	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-25	G34	3-F	CH2-CH2	SO2	α	NMe2
2-26	G34	3-Cl	CH2-CH2	CH2	α	NMe2
2-27	G34	3-Cl	CH2-CH2	S	α	NMe2
2-28	G34	3-Cl	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-29	G34	3-Cl	CH2-CH2	SO2	α	NMe2
2-30	G34	4-OMe, 3-Cl	CH2-CH2	CH2	α	NMe2
2-31	G34	4-OMe, 3-Cl	CH2-CH2	S	α	NMe2
2-32	G34	4-OMe, 3-Cl	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-33	G34	4-OMe, 3-Cl	CH2-CH2	SO2	α	NMe2
2-34	G34	4-OMe, 3-F	CH2-CH2	CH2	α	NMe2
2-35	G34	4-OMe, 3-F	CH2-CH2	S	α	NMe2
2-36	G34	4-OMe, 3-F	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-37	G34	4-OMe, 3-F	CH2-CH2	SO2	α	NMe2
2-38	G34	4-F, 3-F	CH2-CH2	CH2	α	NMe2
2-39	G34	4-F, 3-F	CH2-CH2	S	α	NMe2
2-40	G34	4-F, 3-F	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-41	G34	4-F, 3-F	CH2-CH2	SO2	α	NMe2
2-42	G5	Cl	CH2-CH2	CH2	α	NMe2

ES 2 642 822 T3

2-43	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	S	α	NMe ₂
2-44	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-45	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	SO ₂	α	NMe ₂
2-46	G5	F	CH ₂ -CH ₂	CH ₂	α	NMe ₂
2-47	G5	F	CH ₂ -CH ₂	S	α	NMe ₂
2-48	G5	F	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-49	G5	F	CH ₂ -CH ₂	SO ₂	α	NMe ₂
2-50	G5	CN	CH ₂ -CH ₂	CH ₂	α	NMe ₂
2-51	G5	CN	CH ₂ -CH ₂	S	α	NMe ₂
2-52	G5	CN	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-53	G5	CN	CH ₂ -CH ₂	SO ₂	α	NMe ₂
2-54	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	SO ₂	α	NH(CHMe ₂)
2-55	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	SO ₂	α	NHEt
2-56	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	SO ₂	α	
2-57	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	SO ₂	α	
2-58	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	SO ₂	α	NHMe
2-59	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	SO ₂	α	NH ₂
2-60	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	SO ₂	α	
2-61	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	SO ₂	α	
2-62	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	SO ₂	α	NH((CH ₂) ₂ OH)
2-64	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	CH ₂	α	

2-65	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	CH ₂	α	
2-66	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	CH ₂	α	NH(CHMe ₂)
2-67	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	CH ₂	α	
2-68	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	CH ₂	α	NHEt
2-69	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	CH ₂	α	NH((CH ₂) ₂ OH)
2-70	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	CH ₂	α	NHMe
2-71	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	CH ₂	α	NH ₂
2-72	G5	Cl	N=CH	S=O	α	NMe ₂
2-73	G5	Cl	CH=CH	S=O	α	NMe ₂
2-74	G5	Cl	CH=N	S=O	α	NMe ₂
2-75	G5	Cl	CH=N	S=O	β	NMe ₂
2-76	G5	Cl	C(=O)-O	S=O	α	NMe ₂
2-77	G34	4-CN, 3-F	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-78	G34	4-Cl, 3-F	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-79	G34	4-OH, 3-F	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-80	G5	CONH ₂	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-81	G5	CONH ₂	CH ₂ -CH ₂	SO ₂	α	NMe ₂
2-82	G5	CN	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-83	G5	CN	CH ₂ -CH ₂	SO ₂	α	NMe ₂
2-84	G5	CN	CH ₂ -CH ₂	CH ₂	α	NMe ₂
2-85	G5	CONH ₂	CH ₂ -CH ₂	CH ₂	α	NMe ₂
2-86	G34	3-F, 4-Br	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-87	G34	4-Me	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-88	G34	2-OMe	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-89	G34	3-Cl	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂

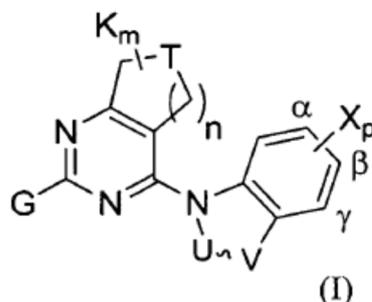
2-90	G34	4-Cl	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-91	G34	3-OMe	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-92	G34	4-CN	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-93	G34	--	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-94	G34	2-Me	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-95	G34	3-Me	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-96	G34	2-Cl	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-97	G34	2-CF ₃	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-98	G34	3-CN	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-99	G34	4-F	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-100	G34	2-F	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-101	G34	3-CF ₃	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-102	G4	--	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-103	G34	2-CN	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-104	G34	2-NHSO ₂ Me	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-105	G27	2-OMe	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-106	G34	4-SO ₂ Me	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-107	G34	3-SO ₂ Me	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-108	G34	3-CONH ₂	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-109	G34	4-NHCOMe	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-110	G34	4-OEt	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-111	G34	3-OMe, 4-Cl	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-112	G34	2-OMe, 4-F	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-113	G34	2-F, 5-F	CH ₂ -CH ₂	S=O	α	NMe ₂
2-114	G5	Cl	CH ₂ -CH ₂	CH ₂	α	
2-115	G34	3-F, 4-OMe	CH ₂ -CH ₂	S(O)=NH	α	NMe ₂

2-116	G5	Cl	CH2-CH2	S=O	α	
2-117	G5	Cl	CH2-CH2	S=O	α	
2-118	G5	Cl	CH2-CH2	S=O	α	
2-119	G34	3-F, 4-OMe	CH2-CH2	S=O	α	
2-120	G5	F	CH2-CH2	S=O	α	
2-121	G34	4-OMe	CH2-CH2	S=O	α	
2-122	G5	Cl	CH2-CH2	S=O	α	
2-123	G5	Cl	CH2-CH2	SO2	α	
2-124	G5	Cl	CH2-CH2	SO2	α	NHCH(CH3)2
2-125	G5	Cl	CH2-CH2	SO2	α	
2-126	G5	Cl	CH2-CH2	SO2	α	
2-127	G5	Cl	CH2-CH2	CH2	α	
2-128	G5	Cl	CH2-CH2	CH2	α	
2-129	G5	Cl	CH2-CH2	CH2	α	
2-130	G28	--	CH2-CH2	SO2	α	
2-131	G28	--	CH2-CH2	SO2	α	

ES 2 642 822 T3

2-132	G28	--	CH2-CH2	SO2	α	NMe2
2-133	G28	--	CH2-CH2	S=O	α	
2-134	G28	--	CH2-CH2	S=O	α	
2-135	G28	--	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-136	G27	--	CH2-CH2	SO2	α	NMe2
2-137	G27	--	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-138	G28	3-F	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-139	G27	4-OMe	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-140	G6	3-Me	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-141	G26	4-OMe	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-142	G5	Cl	CH2-CH2	CH2	α	
2-143	G26	4-OMe	CH2-CH2	SO2	α	NMe2
2-144	G31	--	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-145	G40	--	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-146	G47	--	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-147	G43	--	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-148	G44	--	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-149	G45	--	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-150	G46	--	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-151	G42	--	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-152	G41	--	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-153	G39	--	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-154	G38	--	CH2-CH2	S=O	α	NMe2
2-155	G37	--	CH2-CH2	S=O	α	NMe2

Tabla 3:



Comp. nº	G	Z	T	U~V	n	p	X	K	m	sitio
3-1	G5	Cl	SO ₂	CH ₂ -CH ₂	1	1	OCH ₂ CN	--	0	α
3-2	G5	Cl	SO ₂	CH ₂ -CH ₂	1	1	OCH ₂ CH ₂ OMe	--	0	α
3-3	G5	Cl	SO ₂	CH ₂ -CH ₂	1	1	OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	--	0	α
3-4	G5	Cl	SO ₂	CH ₂ -CH ₂	1	1	CH ₂ CONHEt	--	0	β
3-5	G5	Cl	SO ₂	CH ₂ -CH ₂	1	1	CH ₂ CONHMe	--	0	β
3-6	G5	Cl	SO ₂	CH ₂ -CH ₂	1	1	CH ₂ CONH ₂	--	0	β
3-7	G5	Cl	CH ₂	CH ₂ -CH ₂	1	1	OCH ₂ CH ₂ NMe	--	0	α
3-8	G5	Cl	SO ₂	CH ₂ -CH ₂	1	1	CH ₂ CONMe ₂	--	0	α

- 5 Los medicamentos, fármacos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden adoptar la forma y ser administrados como formas de dosificación líquidas, semisólidas o sólidas, y por ejemplo como soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, espráis, suspensiones, gránulos, tabletas, píldoras, sistemas terapéuticos transdérmicos, cápsulas, emplastos, supositorios, ungüentos, cremas, lociones, geles, emulsiones
- 10 o aerosoles, y pueden contener, además del al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) y de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I), de acuerdo con la forma farmacéutica y dependiendo de la vía de administración, sustancias auxiliares farmacéuticas, por ejemplo materiales vehículo, materiales de carga, disolventes, agentes diluyentes, sustancias tensioactivas, colorantes, conservantes, disgregantes, aditivos de deslizamiento, lubricantes, aromatizantes y/o aglutinantes. Estas sustancias auxiliares pueden ser, por ejemplo: agua, etanol, 2-propanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma acacia, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato de sodio, polioxietileno y polioxipropileno ésteres de ácido graso, ésteres de ácido graso de sorbitano, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

La selección de las sustancias auxiliares y las cantidades a utilizar de las mismas depende de la vía de administración del medicamento/fármaco, es decir, vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, vaginal, pulmonar, intraperitoneal, transdérmica, intamuscular, nasal, bucal o rectal, o localmente, por ejemplo para infecciones de la piel, membranas mucosas y ojos. Las preparaciones en forma de, entre otras, tabletas, pastillas, cápsulas, gránulos, gotas, jugos y jarabes son adecuadas para la administración oral; las soluciones, suspensiones, polvos fácilmente reconstituibles para inhalación y espráis son adecuadas para la administración parenteral, tópica y por inhalación. Los compuestos de acuerdo con la invención de estructura general (I) en una formulación en un depósito, en forma disuelta o en un emplasto, opcionalmente con adición de agentes

30

promotores de la penetración en la piel, son preparaciones adecuadas para la administración percutánea. Las formas de preparación que son adecuadas para la administración vía rectal, transmucosal, parenteral, oral o percutánea pueden suministrar los compuestos de acuerdo con la invención de estructura general (I) según una liberación retardada.

- 5 La preparación de los medicamentos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se realiza utilizando agentes, equipos, métodos y procedimientos bien conocidos del estado anterior de la técnica de la formulación farmacéutica, tal como se describe, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Ed. A.R. Gennaro, edición 17, Mack Publishing Company, Easton PD (1985), en particular parte 8, capítulos 76 a 93.
- 10 Así, por ejemplo, para una formulación sólida tal como una tableta, el principio activo del medicamento, es decir, un compuesto de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se granula con un soporte farmacéutico, por ejemplo ingredientes para tabletas convencionales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente aceptables, y
- 15 agentes diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición sólida que contiene un compuesto de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una distribución homogénea. Aquí se entiende que una distribución homogénea significa que el principio activo está distribuido uniformemente por toda la composición, de modo que la composición se puede dividir fácilmente en formas de dosificación de unidad simple con una eficacia idéntica, tales como tabletas, píldoras o cápsulas. La
- 20 composición sólida se divide después en formas de dosificación de unidades simples. Las tabletas o píldoras del medicamento de acuerdo con la invención o de las composiciones de acuerdo con la invención también se pueden revestir o componer de otro modo para obtener una forma de dosificación de liberación retardada. Agentes de revestimiento adecuados son, entre otros, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.
- 25 La cantidad de principio activo a administrar al paciente varía y depende del peso, la edad y el historial médico del paciente, y del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Convencionalmente se administran de 0,01 a 500 mg/kg, en particular de 0,05 a 50 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de una subestructura de fórmula (I-A), (I-A-1), (I-B) o (I-B-1) derivada de la fórmula (I).
- 30 En las descripciones de los experimentos se utilizan las siguientes abreviaturas:
- eq. = equivalente; calc. = calculado; BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; BOP = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio; CDI = carbonildimidazol; dba = dibencilideno-acetona; DMAP = N,N-dimetilpiridin-4-amina; DME = 1,2-dimetoxietano; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = sulfóxido de dimetilo; EDCI = clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, h. = hallado; d = día; HATU = (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio); HOBT = hidroxibenzotriazol; h = hora; min = minuto; MMPP = monoperoxifalato hexahidrato de magnesio; NMP = N-metil-2-pirrolidono; R_t = tiempo de retención; TBTU = tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio; tBuXFos = 2-di-terc-butilfosfino-2,4,6-triisopropil-1,1-bifenilo; terc = terciario; THF = tetrahidrofurano; TOFMS = espectrómetro de masas de tiempo de vuelo; ES-MS = espectrometría de masas por electroespray (ES-MS); APCI = ionización química de presión atmosférica.

Se utilizaron los siguientes métodos analíticos de HPLC/MS:

Método 1:

Columna: Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3 cm x 2,1 mm; temperatura de columna: 30°C; volumen de inyección: 1 µl; sistema de tiempo muerto: 0,2 min.

- 45 Detección: MM-ES + APCI + DAD (254 nm).

Fase móvil A: agua / 0,1% ácido fórmico.

Fase móvil B: metanol / 0,1% ácido fórmico.

Gradiente:

Tiempo en min	% A	% B	Caudal en ml/min
1,0	95	9	0,8
4,0	0	100	0,8
5,0	0	100	0,8
6,0	95	5	0,8
6,5	95	5	0,8

- 50 Método 2:

Hardware: sistema Agilent 1290 Infinity UHPLC-TOF acoplado; UV: 190 - 400 nm.

Columna: Agilent Zorbax SB-C18, HD Resolución Rápida, 1,8 µm; temperatura de columna: 80°C.

Detección: espectrómetro de masas de tiempo de vuelo Agilent 6224; fuente de iones: ESI doble.

Fase móvil A: agua / 0,1% ácido fórmico.

Fase móvil B: metanol / 0,1% ácido fórmico.

Gradiente:

Tiempo en min	% A	% B	Caudal en ml/min
0,0	98	2	2,3
1,0	0	100	2,3
1,09	0	100	2,3
1,11	98	2	2,3
1,3	98	2	2,3

5

Método 3:

Columna: XBridge C 18 (150 mm x 4,6 mm, 5,0 µm).

Temperatura de columna: 35°C.

Caudal: 1,0 ml/min.

10

Volumen de inyección: 3 µl.

Detección: 215 y 254 nm.

Fase móvil A: acetonitrilo.

Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM en agua.

Gradiente:

Tiempo en min	% A	% B	Caudal en ml/min
0	5	95	1,0
1,5	5	95	1,0
3	15	85	1,0
7	55	45	1,0
10	95	5	1,0
14	95	5	1,0
17	5	95	1,0
20	5	95	1,0

15

Ejemplo de síntesis nº 1: ácido 2-(1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético (compuesto nº 1-01)

1a) 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina

20

A una solución de 3-fluor-4-metoxibenzonitrilo (1,0 g, 6,62 mmol) y adiponitrilo (0,85 ml, 7,48 mmol) en mesitileno (5 ml) se le añadió t-butilato de potasio (160 mg, 1,43 mmol) y la mezcla se agitó a 130°C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (10 ml). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 5 ml) y dietil éter (3 x 5 ml) y se secó. Sólido de color beige. Rendimiento: 1,29 g (75% del valor teórico).

25

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 21,4, 26,8, 33,6, 56,0, 113,16, 113,17, 113,3, 114,3, 114,5, 123,80, 123,84, 131,69, 131,76, 148,3, 148,4, 150,0, 152,4, 160,0, 160,57, 160,60, 171,2.

1b) 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-4(5H)-ona

30

A una solución del producto obtenido en las instrucciones anteriores 1a) (3,0 g, 11,57 mmol) en una mezcla de agua y ácido acético (15 ml de cada uno) se le añadió nitrito de sodio (2,4 g, 34,79 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó después a 90°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió y se añadió agua (100 ml). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 5 ml) y dietil éter (3 x 5 ml) y después se secó. Sólido de color beige. Rendimiento: 2,17 g (72% del valor teórico).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 20,7, 27,0, 34,3, 56,2, 113,56, 113,57, 114,8, 115,0, 121,8, 124,54, 124,56, 125,0, 149,66, 149,76, 149,82, 152,2, 155,3, 160,9, 169,2.

1c) 4-cloro-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina

35

Una suspensión de la pirimidina obtenida de acuerdo con las instrucciones 1b) (1,0 g, 3,84 mmol) en oxiclورو de fósforo (5 ml, 14,0 mmol) se agitó a 100°C durante 2 horas. Después, la solución de reacción enfriada se vertió sobre hielo (50 g) y se extrajo con cloruro de metileno (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se filtraron sobre gel de sílice y se concentraron. Sólido de color beige. Rendimiento: 8 15 mg (76% del valor teórico).

40

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 21,4, 28,9, 34,8, 56,2, 112,74, 112,76, 115,9, 116,1, 124,68, 124,71, 129,92, 129,99, 131,0, 150,0, 150,1, 151,1, 153,5, 156,9, 163,02, 163,05, 176,6.

1d) 2-(1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acetato de metilo

Al compuesto de cloro de 1c) (388 mg, 1,39 mmol) y 2-(indolin-5-il)acetato de metilo (242 mg, 1,27 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (5 ml) bajo argón se añadió carbonato de cesio (391 mg, 1,27 mmol), BINAP (48 mg, 0,08 mmol) y acetato de paladio (II). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 1 hora y después se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; ciclohexano/acetato de etilo 3:1]. Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 146 mg (26% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 3,7$ min, m/z: $[M+H]^+ = 434,2$

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 22,2, 28,5, 31,1, 34,2, 40,7, 50,6, 52,0, 56,2, 110,0, 112,8, 115,5, 115,8, 116,0, 116,3, 124,5, 125,6, 127,8, 128,1, 132,1, 143,3, 149,5, 151,0, 153,5, 157,4, 172,3.

10 1e) Ácido 2-(1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético

Una solución de hidróxido de sodio 1N (1,08 ml, 1,08 mmol) se añadió a una suspensión del metil éster 1d) (146 mg, 0,34 mmol) en metanol (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó a 95°C (temperatura de aceite) durante 20 minutos. Después se añadió ácido clorhídrico 1N (1,35 ml) y la mezcla se concentró en un rotavapor. El sólido precipitado de este modo se filtró, se lavó con agua (3 x 2 ml) y se secó en vacío. Sólido incoloro. Rendimiento: 123 mg (86% del valor teórico). Intervalo de fusión: 195 - 200°C.

LC-MS (método 1): $R_t = 3,5$ min, m/z: $[M+H]^+ = 420,3$

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm): 21,5, 27,9, 30,2, 33,9, 40,2, 49,9, 56,0, 113,5, 114,4, 114,6, 115,3, 115,4, 124,0, 125,7, 127,5, 128,4, 131,2, 131,3, 132,0, 142,7, 148,7, 148,8, 150,0, 152,5, 156,9, 159,7, 159,8, 172,9, 174,4.

20 **Ejemplo de síntesis nº 2: ácido 2-(1-(2-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético (compuesto nº 1-03)**2a) 2-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina

Síntesis análoga a las instrucciones 1a) a partir de 4-metoxibenzonitrilo (5,00 g, 37,60 mmol) y adiponitrilo (4,82 ml, 4,59 g, 42,40 mmol). Se obtuvo el compuesto buscado en forma de un beige sólido. Rendimiento: 5,68 g (63% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 2,5$ min, m/z: $[M+H]^+ = 242,3$

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 21,0, 26,8, 33,7, 55,1, 112,8, 113,3, 128,9, 131,1, 159,9, 160,5, 161,7, 171,1.

2b) 2-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-4(5H)-ona

El compuesto buscado se preparó análogamente a las instrucciones 1b) a partir de 2-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (5,65 g, 23,41 mmol). Sólido amarillo. Rendimiento: 3,21 g (57% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 3,15$ min, m/z: $[M+H]^+ = 243,2$

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm): 20,7, 27,0, 34,4, 55,4, 113,9, 121,3, 124,6, 129,3, 156,2, 160,9, 161,7, 169,2.

2c) 4-cloro-2-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina

La pirimidona de 2b) (3,21 g, 13,25 mmol) y oxocloruro de fósforo (17 ml, 28,36 g, 188,0 mmol) se agitaron a 100°C (temperatura de baño de aceite) durante 2 horas. Después se añadió agua helada (300 ml) en porciones a la mezcla de reacción, bajo enfriamiento, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se extrajo con cloruro de metileno y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron mediante evaporación en vacío. Sólido marrón. Rendimiento: 3,07 g (89% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 4,05$ min, m/z: $[M+H]^+ = 261,2$

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 21,4, 28,8, 34,6, 55,4, 113,9, 128,4, 130,2, 130,8, 157,5, 162,3, 163,4, 175,8.

45 2d) 2-(1-(2-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acetato de metilo

El compuesto buscado se preparó de forma análoga a las instrucciones 1d) a partir de 4-cloro-2-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (203 mg, 0,78 mmol) y 2-(indolin-5-il)acetato de metilo (150 mg, 0,78 mmol). Sólido beige. Rendimiento: 275 mg (85% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 3,5$ min, m/z: $[M+H]^+ = 416,3$

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 22,1, 28,5, 31,0, 34,4, 40,7, 50,5, 52,0, 55,3, 113,7, 114,9, 116,2, 125,4, 127,3, 128,0, 129,7, 130,9, 131,9, 143,6, 157,4, 161,3, 162,0, 172,4, 174,6.

2e) Ácido 2-(1-(2-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético

Preparación a partir del metil éster obtenido en 2d) (253 mg, 0,61 mmol) por saponificación análogamente a las instrucciones 1e). Sólido incoloro. Rendimiento: 223 mg (91% del valor teórico); intervalo de fusión: 220-222°C.

LC-MS (método 1): $R_t = 3,3$ min, m/z: $[M+H]^+ = 402,3$

- 5 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 21,5, 27,9, 30,2, 33,9, 40,1, 49,8, 55,2, 113,8, 114,7, 115,4, 125,6, 127,6, 128,2, 129,0, 130,6, 131,9, 142,9, 156,9, 160,8, 160,9, 172,9, 174,3.

Ejemplo de síntesis nº 3: ácido 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético (compuesto nº 1-13)

3a) 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acetato de metilo

- 10 Preparación análogamente a las instrucciones 1d) a partir de 2-(indolin-5-il)acetato de metilo (95,6 mg, 0,5 mmol) y 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (135,6 mg, 0,5 mmol). Sólido amarillo. Rendimiento: 89 mg (41% del valor teórico).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 22,1, 28,5, 29,8, 31,2, 34,1, 40,7, 50,4, 52,0, 109,5, 115,3, 116,8, 125,1, 125,5, 125,6, 127,4, 128,1, 128,1, 130,3, 143,1, 157,1, 172,3.

- 15 3b) Ácido 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético

Una solución de hidróxido de sodio 1N (0,23 ml) se añadió al éster de 3a) (83,6 mg, 0,2 mmol) en metanol (2 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 4 horas. Después se añadió ácido clorhídrico 1N (0,23 ml) a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y metanol y se secó. Sólido marrón pálido. Rendimiento: 63 mg (78% del valor teórico); intervalo de fusión: 185-191°C.

- 20 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 21,4, 27,8, 30,4, 33,7, 40,2, 49,7, 115,6, 115,9, 125,6, 127,0, 127,7, 128,2, 128,8, 130,9, 132,0, 142,5, 142,7, 156,6, 156,7, 172,9, 174,2.

Ejemplo de síntesis nº 4: ácido 2-(1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético (compuesto nº 1-15)

4a) 2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol

- 25 A una solución de 5-fluorotiofen-2-carbonitrilo (1,52 g, 12 mmol) y 2-aminociclopent-1-enocarboxilato de etilo (1,55 g, 10 mmol) en mesitileno (50 ml) se le añadió terc-butilato de potasio (1,34 g, 12 mmol) y la mezcla se agitó a 150°C durante 4 horas. Después se añadió ácido clorhídrico 1N (12 ml) y el sólido precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó. Sólido de color beige. Rendimiento: 1,3 g (55% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 3,42$ min, m/z: $[M+H]^+ = 237,2$.

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1,97 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 2,0, 4,3, 1H), 7,88 (s, 1H), 12,67 (s, 1H).

4b) 4-cloro-2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina

- 35 Una suspensión de la pirimidinona obtenida en 4a) (1,3 g, 5,5 mmol) y oxidocloruro de fósforo (5 ml) se agitó a 95°C (temperatura de aceite) durante 2 horas. Después, la mezcla se vertió sobre agua helada (50 ml) (exotérmico) y la emulsión resultante se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron sobre gel de sílice y se concentraron en vacío. Sólido amarillo. Rendimiento: 928 mg (66% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 4,09$ min, m/z: $[M]^+ = 255,1$.

- 40 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2,16 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 6,50 (dd, J = 1,7, 4,2, 1H), 7,64 (dd (similar a t), J = 4,1, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 21,3, 28,8, 34,6, 109,1 (d, $J_{C,F} = 11$), 126,2 (d, $J_{C,F} = 3,9$), 130,3 (d, $J_{C,F} = 3,6$), 130,8 (d, $J_{C,F} = 1,1$), 156,6, 160,1 (d, $J_{C,F} = 1,4$), 168,5 (d, $J_{C,F} = 294$), 176,5.

4c) 2-(1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acetato de metilo

- 45 Reacción de 2-(indolin-5-il)acetato de metilo (191 mg, 1 mmol) y 4-cloro-2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (255 mg, 1 mmol) análogamente a las instrucciones 1d). Después se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; ciclohexano/acetato de etilo 2:1]. Sólido incoloro. Rendimiento: 316 mg (77% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 4,07$ min, m/z: $[M+H]^+ = 410,1$.

- 50 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2,08 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,12 - 3,20 (4H), 3,60 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,31 (m, 2H), 6,50 (dd, J = 1,7, 4,1, 1H), 7,14 - 7,17 (2H), 7,58 (s (ancho), 1H), 8,14 (d, J = 8,2, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 22,1, 28,5, 31,1, 34,3, 40,7, 50,4, 52,0, 108,6 (d, $J_{C,F} = 10,6$), 115,0, 116,6, 124,4, 125,4, 127,7, 127,7, 128,0, 131,9, 132,4, 143,3, 157,1, 166,0 (d, $J_{C,F} = 295$), 172,3, 174,1.

4d) Ácido 2-(1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético

Una solución de hidróxido de sodio 1N (1 ml) se añadió al éster de 4c) (306 mg, 0,75 mmol) en metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. Después se añadió ácido clorhídrico 2N (0,5 ml) y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. Sólido incoloro. Rendimiento: 246 mg (83% del valor teórico).

5 LC-MS (método 1): $R_t = 3,84$ min, m/z: $[M+H]^+ = 396,2$.

1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 2,00 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,12 - 3,20 (4H), 3,51 (s, 2H), 4,35 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 2,0, 4,2, 1H), 7,09 - 7,13 (2H), 7,53 (d (similar a t), J = 4,1, 1H), 8,11 (d, J = 8,2, 1H)

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 21,4, 27,8, 30,3, 33,6, 40,1, 49,7, 109,6 (d, $J_{C,F} = 11,1$), 115,3, 115,9, 124,3 (d, $J_{C,F} = 4,3$), 125,6, 127,6, 128,6, 132,0, 132,4 (d, $J_{C,F} = 2,4$), 142,5, 156,6, 156,9, 166,0 (d, $J_{C,F} = 290$), 172,8, 174,1.

10

Ejemplo de síntesis nº 5: ácido 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético (compuesto nº 1-02)5a) 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-4(5H)-ona

15

En primer lugar se suspendió 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo (2,37 g, 16,69 mmol), clorhidrato de 3-cloro-4-metoxibencimidamida (1,82 g, 8,22 mmol) y carbonato de cesio (3,21 g, 9,86 mmol) en DMF y la suspensión se agitó a 150°C (temperatura de baño de aceite) durante 2 horas. Después se retiró la DMF mediante destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60; dietil éter, después THF/metanol 10:1]. Sólido beige. Rendimiento: 438 mg (19% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 3,45$ min, m/z: $[M+H]^+ = 277,2$

20

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 20,7, 27,0, 34,2, 56,4, 112,6, 121,3, 127,9, 129,0, 156,8, 160,8. Las señales son anchas en algunos casos. Solo se exponen las señales claras.

5b) 4-cloro-2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina

25

La pirimidina de 5a) (419 mg, 1,51 mmol) se suspendió en oxocloruro de fósforo (4 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (30 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron en vacío. Sólido beige. Rendimiento: 365 mg (82% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 4,2$ min, m/z: $[M+H]^+ = 295,1$.

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 21,4, 28,9, 34,8, 56,2, 111,5, 122,8, 128,1, 130,1, 130,2, 131,1, 157,0, 157,1, 162,8, 176,6.

30

5c) 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acetato de metilo

Preparación análogamente a las instrucciones 1d) a partir del compuesto de cloro de 5b) (350 mg, 1,20 mmol) y 2-(indolin-5-il)acetato de metilo (230 mg, 1,20 mmol). Sólido beige. Rendimiento: 205 mg (38% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 3,9$ min, m/z: $[M+H]^+ = 450,2$.

35

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 21,5, 27,8, 30,2, 33,9, 39,7, 49,9, 51,6, 56,2, 112,6, 115,4, 115,5, 121,0, 125,6, 127,5, 127,5, 128,8, 131,5, 132,1, 142,9, 155,9, 156,9, 159,6, 171,8, 174,5.

5d) Ácido 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético

El metil éster de 5c) (190 mg, 0,42 mmol) se sometió a reacción análogamente a las instrucciones 1e). Sólido beige. Rendimiento: 163 mg (89% del valor teórico). Punto de fusión: 127°C.

40

LC-MS (método 1): $R_t = 3,7$ min, m/z: $[M+H]^+ = 436,2$.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 21,4, 27,9, 30,3, 33,7, 40,2, 49,9, 56,3, 112,6, 115,4, 115,6, 121,0, 125,7, 127,4, 127,6, 128,6, 128,8, 131,1, 132,1, 142,6, 156,0, 156,9, 159,3, 172,9, 173,9.

Ejemplo de síntesis nº 6: ácido 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1H-indazol-5-il)acético (compuesto nº 1-59)

45

6a) 5-yodo-1H-indazol

A una solución de 1-H-indazol-5-amina (5,2 g, 39,1 mmol) en ácido clorhídrico 6N (73,7 ml) a 0°C se le añadió nitrito de sodio (2,7 g, 39,1 mmol) en agua (40 ml). La mezcla obtenida se añadió a su vez gota a gota a una solución de yoduro de potasio (26,9 g, 162 mmol) en agua (60 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de tiosulfato de sodio al 10% p/v (4 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Sólido marrón. Rendimiento: 8,64 g (90% del valor teórico).

50

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 84,4, 111,7, 125,6, 129,9, 133,4, 135,4, 139,0.

6b) 5-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol

A una solución de 5-yodo-1H-indazol (5,54 g, 24,73 mmol), yoduro de sodio (741 mg, 4,95 mmol) y carbonato de cesio (9,67 g, 29,68 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió cloruro de 4-metoxibencilo (4,03 ml, 4,65 g, 29,68 mmol) y la mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se añadió acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml) a la suspensión. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 15 ml) y salmuera (2 x 15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró mediante evaporación en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; ciclohexano/acetato de etilo 9:1]. Se aislaron 2,82 g (31% del valor teórico) de la amina deseada en forma de un sólido incoloro y 2,16 g (24% del valor teórico) del regioisómero.

LC-MS (método 1): $R_t = 3,95$ min, m/z: $[M+H]^+ = 365,1$. Regioisómero: LC-MS (método 1): $R_t = 3,85$ min, m/z: $[M+H]^+ = 365,1$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 52,8, 55,2, 83,9, 111,2, 114,2, 126,9, 128,4, 128,6, 130,0, 132,1, 134,6, 138,4, 159,3. Regioisómero: $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 55,3, 57,1, 85,8, 114,4, 119,3, 121,6, 124,3, 127,2, 129,1, 129,7, 134,5, 147,2, 159,8.

6c) 2-(1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-5-il)acetato de etilo

A una suspensión del compuesto de yodo obtenido en 6b) (2,31 g, 6,34 mmol), manganeso (3,48 g, 63,40 mmol), bromuro de níquel (II) (275 mg, 1,26 mmol) y 2,2-bipiridilo (197 mg, 1,26 mmol) en DMF (23 ml) se añadió cloroacetato de etilo (7,77 g, 6,79 ml, 63,40 mmol) y ácido trifluoroacético (341 mg, 230 μl , 2,99 mmol), y la mezcla se calentó brevemente con una pistola de aire caliente hasta que comenzó la reacción (¡ALTAMENTE exotérmica!). Después, la mezcla se agitó a 60°C (temperatura de baño de aceite) durante 1 hora y a continuación se añadieron acetato de etilo (30 ml) y ácido clorhídrico 1N (20 ml). Los residuos de manganeso se filtraron y la fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron mediante evaporación en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; ciclohexano/acetato de etilo 4:1]. Sólido amarillo. Rendimiento: 1,36 g (66% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 3,7$ min, m/z: $[M+H]^+ = 325,3$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14,1, 41,1, 52,6, 55,2, 60,8, 109,4, 114,1, 121,3, 124,6, 126,5, 128,0, 128,6, 128,8, 132,9, 138,7, 159,2, 171,8.

6d) 2-(1H-indazol-5-il)acetato de etilo

Una solución del producto de 6c) (1,40 g, 4,32 mmol) en ácido trifluorometanosulfónico (10,0 g, 66,63 mmol) se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. La mezcla se diluyó después con cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con agua y una disolución saturada de carbonato de sodio (50 ml de cada una). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad en vacío. Por último, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; ciclohexano/dietil éter 2:1 \rightarrow 1:2]. Sólido de color beige. Rendimiento: 542 mg (61% del valor teórico).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14,2, 41,2, 60,9, 110,0, 121,1, 123,3, 127,0, 128,7, 134,2, 139,3, 172,0.

6e) 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1H-indazol-5-il)acetato de etilo

En primer lugar se agitó 4-cloro-2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidina (286 mg, 0,97 mmol), el producto de 6d) (197 mg, 0,97 mmol), carbonato de cesio (632 mg, 1,94 mmol), BINAP (36 mg, 0,06 mmol) y acetato de paladio (II) (11 mg, 0,05 mmol) en DMF seca (3 ml) bajo atmósfera de argón durante 1 hora a 120°C (temperatura de baño de aceite). Después se añadió a la mezcla acetato de etilo (10 ml) y agua (15 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; ciclohexano/acetato de etilo 4:1]. Sólido incoloro. Rendimiento: 110 mg (24% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 4,5$ min, m/z: $[M+H]^+ = 463,3$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14,2, 22,1, 31,8, 34,8, 41,2, 56,3, 56,3, 61,0, 111,7, 115,8, 120,4, 121,1, 122,7, 126,2, 127,9, 129,3, 129,7, 130,2, 131,6, 137,8, 138,8, 155,6, 156,8, 161,6, 171,6, 178,0.

6f) Ácido 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1H-indazol-5-il)acético

Producido a partir del producto de 6e) (102 mg, 0,22 mmol) de forma análoga al procedimiento 1e). Sólido incoloro. Rendimiento: 96 mg (cuantitativo).

LC-MS (método 1): $R_t = 4,3$ min, m/z: $[M+H]^+ = 435,2$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm): 21,3, 31,4, 34,0, 56,3, 56,3, 66,3, 112,7, 114,7, 119,7, 121,3, 121,5, 125,7, 127,8, 128,8, 130,1, 130,4, 130,4, 137,7, 138,5, 154,8, 156,3, 160,3, 172,8, 177,7.

Ejemplo de síntesis nº 7: ácido 1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-2-oxoindolina-5-carboxílico (compuesto nº 1-69)

7a) Ácido 3-(carboximetil)-4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-ilamino)benzoico

En primer lugar se agitó 2-oxoindolin-5-carboxilato de metilo (1,14 g, 5,96 mmol) en una disolución de hidróxido de sodio 5N (5,96 ml, 29,81 mmol) a 100°C durante 4 horas. Se formó una suspensión amarilla. Después de enfriar, se añadió hielo seco y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró en vacío. El sólido amarillo pálido (2,92 g) resultante, que incluía la sal disódica y bicarbonato de sodio, se sometió a reacción adicional directamente. Para ello se añadieron 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidina (694 mg, 2,56 mmol), BINAP (112 mg, 0,18 mmol), acetato de paladio (II) (40 mg, 0,18 mmol) y carbonato de cesio (1,67 g, 5,12 mmol) a la sal disódica (1,61 g) en DMSO anhidro (4 ml) y la mezcla se agitó a 130°C (temperatura de baño de aceite) durante 5 horas. Después se añadió una disolución de hidróxido de sodio 1N (45 ml) y dietil éter (20 ml) a la mezcla de reacción. La fase acuosa se separó, se lavó con dietil éter (3 x 5 ml) y acetato de etilo (2 x 5 ml) y se acidificó (pH 4) con ácido clorhídrico 1N, tras lo cual precipitó un sólido. La mezcla se extrajo con THF (4 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron mediante evaporación en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; acetato de etilo/metanol 1:0, 5:1, 0:1, en cada caso con un 0,5% de ácido acético]. Sólido amarillo. Rendimiento: 447 mg (41% del valor teórico). Punto de fusión por encima de 260°C.

LC-MS (método 1): $R_t = 3,8$ min, m/z: $[M+H]^+ = 430,2$.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 21,1, 21,3, 27,1, 33,6, 43,5, 116,8, 118,7, 121,1, 126,7, 127,6, 128,1, 128,4, 130,7, 131,8, 143,1, 156,0, 157,3, 157,7, 158,0, 172,0. Señales NMR muy ensanchadas. Únicamente se exponen las señales identificadas con mucha claridad.

20 7b) Ácido 1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-2-oxoindolin-5-carboxílico

A una suspensión del ácido de 7a) (400 mg, 0,93 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió una base de Hünig (0,95 ml, 5,59 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,80 ml, 5,67 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió agua (80 ml) a la solución transparente formada. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (3 x 5 ml) y se secó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; acetato de etilo/ácido acético 200:1]. Sólido de color beige. Rendimiento: 114 mg (30% del valor teórico).

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 21,9, 29,0, 34,0, 35,3, 111,1, 125,6, 125,7, 125,7, 128,0, 128,3, 128,6, 129,5, 132,3, 141,0, 145,8, 150,9, 158,0, 167,0, 173,1, 179,6.

30 **Ejemplo de síntesis nº 8: ácido 1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-1H-indazol-5-carboxílico (compuesto nº 1-73)**

En primer lugar se añadió carbonato de cesio (652 mg, 2 mmol), BINAP (44 mg, 0,07 mmol) y acetato de paladio (II) (16 mg, 0,07 mmol) a 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (271 mg, 1 mmol) y ácido 1H-indazol-5-carboxílico (162 mg, 1 mmol) en DMF seca (2 ml) bajo argón, y la mezcla se agitó a 140°C durante 1 hora. Después se añadieron agua, una disolución saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, precipitando un sólido, que se filtró y se lavó con agua (2 x 5 ml). El sólido se disolvió en una mezcla de DMSO, agua y metanol (1:1:1, 600 ml) bajo calentamiento, y después precipitó por concentración en vacío. Sólido gris pálido. Rendimiento: 40 mg (10% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 4,5$ min, m/z: $[M+H]^+ = 397,2$.

40 **Ejemplo de síntesis nº 9: ácido 1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico (compuesto nº 1-70)**9a) 1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxilato de metilo

En primer lugar se añadieron 1H-indol-5-carboxilato de metilo (310 mg, 1,77 mmol), yoduro de cobre (I) (55 mg, 0,29 mmol) y carbonato de cesio (720 mg, 2,21 mmol) a 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (400 mg, 1,48 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a 150°C durante 40 minutos. El disolvente se destiló en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; cloruro de metileno]. Sólido de color beige. Rendimiento: 482 mg (80% del valor teórico).

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 22,8, 30,8, 34,6, 52,0, 107,6, 115,0, 120,2, 123,5, 124,2, 124,9, 126,7, 127,6, 128,1, 129,6, 134,3, 138,3, 141,4, 154,5, 159,0, 167,6, 178,5.

9b) Ácido 1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico

Una solución de hidróxido de litio 0,5N (5,0 ml, 2,5 mmol) se añadió al éster de 9a) (480 mg, 1,17 mmol) en metanol (5 ml) y THF (25 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. Para el procesamiento, la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1N (2,5 ml, 2,5 mmol) y se concentró a aproximadamente 5 ml. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se recristalizó en dioxano. Sólido blanco. Rendimiento: 298 mg (64% del valor teórico). Punto de fusión por encima de 265°C.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22,1, 29,7, 34,0, 107,2, 114,4, 121,5, 123,0, 124,4, 124,7, 127,9, 128,3, 128,6, 129,3, 132,2, 137,4, 141,2, 153,8, 157,6, 167,7, 178,6.

Ejemplo de síntesis nº 10: ácido 1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-carboxílico (compuesto nº 1-72)

5 10a) 1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-carboxilato de metilo

El compuesto buscado se preparó análogamente a las instrucciones 1d) a partir de 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (400 mg, 1,48 mmol) e indolin-5-carboxilato de metilo (314 mg, 1,77 mmol). Sólido amarillo. Rendimiento: 207 mg (34% del valor teórico).

LC-MS (método 1): R_t = 4,4 min, m/z: [M+H]⁺ = 412,2.

10 10b) Ácido 1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-carboxílico

Una solución de hidróxido de litio 0,5M (2 ml, 1,00 mmol) se añadió al éster 10a) (207 mg, 0,50 mmol) en THF (8 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 día. La solución se filtró sobre Celite®, se añadió ácido clorhídrico 0,5N (2 ml) y la mezcla se concentró a 4 ml en vacío. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y metanol y se secó en vacío. Sólido amarillo. Rendimiento: 177 mg (89% del valor teórico). Punto de fusión por encima de 260°C.

LC-MS (método 1): R_t = 4,1 min, m/z: [M+H]⁺ = 391,2.

¹³C-NMR (101 MHz, THF-d₈, δ ppm): 22,7, 28,4, 31,6, 34,8, 51,5, 116,0, 117,0, 125,0, 126,6, 127,7, 128,1, 130,3, 132,5, 132,9, 144,1, 149,0, 157,8, 158,5, 167,2, 176,3.

Ejemplo de síntesis nº 11: ácido 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-2-oxoindolin-5-il)acético (compuesto nº 1-64)

20 11a) 2-oxo-2-(2-oxoindolin-5-il)acetato de metilo

25 A una solución amarilla de cloruro de aluminio (14,77 g, 110,75 mmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (3,06 ml, 4,07 g, 33,22 mmol) en 1,2-dicloroetano (38 ml) se le añadió indolin-2-ona (2,95 g, 22,15 mmol) bajo argón y bajo enfriamiento con un baño de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se enfrió y se vertió sobre agua helada (500 ml) (formación de gas). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó en vacío. Sólido beige. Rendimiento: 3,86 g (79% del valor teórico).

LC-MS (método 1): R_t = 2,5 min, m/z: [M+H]⁺ = 220,2.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO, δ ppm): 35,3, 52,8, 109,4, 125,0, 125,5, 126,9, 131,6, 150,7, 164,8, 176,7, 185,4.

11b) 2-(2-oxoindolin-5-il)acetato de metilo

30 A una suspensión de éster metílico de ácido 2-oxo-2-(2-oxoindolin-5-il)acético (8,97 g, 40,55 mmol) y ácido trifluoroacético (10 ml, 14,80 g) bajo argón se le añadió paladio sobre carbono vegetal. Después, la suspensión se hidrogenó a 50°C y con una presión de hidrógeno de 6 bar durante 4 horas. El paladio se filtró y el licor madre se evaporó hasta sequedad en vacío. Sólido incoloro. Rendimiento: 5,76 g (69% del valor teórico).

LC-MS (método 1): R_t = 2,55 min, m/z: [M+H]⁺ = 206,2.

35 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 35,7, 39,7, 51,6, 108,8, 125,3, 125,9, 127,0, 128,3, 142,5, 171,9, 176,3.

11c) Sal disódica de ácido 2,2'-(4-amino-1,3-fenileno)diacético

40 El metil éster de las instrucciones 11b) (2,50 g, 12,18 mmol) se agitó en una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5N (12,18 ml, 60,91 mmol) a 100°C durante 4 horas. La solución de color naranja se enfrió, se añadió hielo seco y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El residuo se concentró mediante evaporación en vacío. Se obtuvieron 6,15 g de un sólido amarillo, que comprende la sal disódica del compuesto buscado y bicarbonato de sodio.

LC-MS (método 1): R_t = 0,35 min, m/z: [M+H]⁺ = 210,2.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 44,0, 44,9, 114,3, 123,7, 126,5, 127,2, 131,0, 144,6, 175,2, 175,8.

11d) Ácido 2,2'-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ilamino)-1,3-fenileno)diacético

45 En primer lugar se agitó a 130°C (temperatura de baño de aceite), bajo argón durante 1,5 horas, 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (437 mg, 1,61 mmol), la amina de 11c) (1,22 g), BINAP (70 mg, 0,11 mmol), acetato de paladio (II) (25 mg, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (1,05 g, 3,22 mmol) en DMSO anhidro (4,5 ml). Después se añadió a la mezcla de reacción una disolución de hidróxido de sodio 1N (30 ml) y dietil éter (15 ml). La fase acuosa se separó, se lavó con dietil éter (3 x 5 ml) y acetato de etilo (2 x 5 ml) y se acidificó (pH 4) con ácido clorhídrico 1N, precipitando un sólido. La fase acuosa se extrajo con THF (4 x 10 ml) y los extractos de THF combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; THF/ciclohexano 1:2, después 1:1, en cada caso con un 0,5% de ácido acético]. Sólido amarillo. Rendimiento: 178 mg (25% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 3,6$ min m/z : $[M+H]^+ = 444,2$.

11e) Ácido 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-2-oxoindolin-5-il)acético

Al producto de 11d) (178 mg, 0,40 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se le añadió piridina (324 μ l, 317 mg, 4,01 mmol) y cloruro de ácido metanosulfónico, y al mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El sólido precipitado se filtró y al filtrado se le añadió ácido clorhídrico 1N (10 ml) y dietil éter (10 ml). La fase acuosa del filtrado se separó y se extrajo con dietil éter (3 x 5 ml). Después, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con ácido clorhídrico 1N (3 x 5 ml), se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; cloruro de metileno y después dietil éter, en cada caso con un 0,5% de ácido acético]. Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 48 mg (28% del valor teórico). Intervalo de fusión: 223-226°C.

LC-MS (método 1): $R_t = 4,0$ min, m/z : $[M+H]^+ = 426,2$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO, δ ppm): 21,8, 29,0, 34,0, 36,4, 40,2, 111,1, 125,2, 125,6, 127,7, 128,2, 128,3, 128,6, 130,2, 132,1, 140,7, 141,1, 151,2, 157,8, 172,7, 172,9, 179,2.

15 **Ejemplo de síntesis nº 12: ácido 2-(1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-2-oxoindolin-5-il)acético (compuesto nº 1-65)**

12a) Ácido 2,2'-(4-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ilamino)-1,3-fenileno)diacético

Reacción de sal disódica de ácido 2,2'-(4-amino-1,3-fenileno)diacético de 11c) (1,52 g) y 4-cloro-2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (510 mg, 2 mmol) análogamente a las instrucciones 11d). La reacción se procesó mediante la adición de agua (50 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con THF (4 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; cloruro de metileno/metanol 15:1, con un 1% de ácido acético]. Sólido de color beige. Rendimiento: 400 mg (47% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 3,33$ min, m/z : $[M+H]^+ = 428,2$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 2,05 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 6,71 (dd, $J = 1,9, 4,2$, 1H), 7,20 - 7,22 (2H), 7,35 (t, $J = 4,1$, 1H), 7,56 (d, $J = 8,7$, 1H), 8,62 (s, 1H), 12,17 (s (ancho), 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 21,1, 27,0, 33,5, 35,6, 37,8, 109,4 (d, $J_{\text{C,F}} = 10,6$), 115,1, 123,9 (d, $J_{\text{C,F}} = 4,4$), 125,2, 127,9, 129,5, 131,3, 131,5, 132,7 (d, $J_{\text{C,F}} = 2,4$), 135,9, 156,7, 157,6, 165,9 (d, $J_{\text{C,F}} = 290,0$), 172,6, 172,9, 173,0.

12b) Ácido 2-(1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-2-oxoindolin-5-il)acético

Reacción del ácido fenildiacético de 12a) (350 mg, 0,82 mmol) análogamente a las instrucciones 11e). Después se añadió ácido clorhídrico 1N (20 ml) a la mezcla de reacción. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; cloruro de metileno/metanol 100:1, con un 0,5% de ácido acético]. Sólido incoloro. Intervalo de fusión 240-242°C. Rendimiento: 244 mg (73% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 3,91$ min, m/z : $[M+H]^+ = 410,20$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 2,07 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 6,84 (dd, $J = 1,9, 4,2$, 1H), 7,15 (dd, $J = 1,7, 8,2$, 1H), 7,22 (d, $J = 8,2$, 1H), 7,28 (d, $J = 1,7$, 1H), 7,61 (dd(similar a t), $J = 4,1$, 1H), 12,29 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 21,8, 28,9, 33,9, 35,3, 40,1, 110,1 (d, $J_{\text{C,F}} = 10,9$), 111,0, 125,2, 125,6, 125,7, 127,3, 128,2, 130,1, 131,0 (d, $J_{\text{C,F}} = 3,0$), 140,7, 151,1, 158,2, 166,8 (d, $J_{\text{C,F}} = 291,4$), 172,7, 172,9, 179,1.

45 **Ejemplo de síntesis nº 13: ácido 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-2-oxoindolin-5-il)acético (compuesto nº 1-66)**

13a) Ácido 2,2'-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ilamino)-1,3-fenileno)diacético

Preparación análogamente a las instrucciones 11d) a partir de 4-cloro-2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (500 mg, 1,70 mmol) y la sal disódica de 11c) (1,29 g). La purificación final del producto crudo se llevó a cabo por medio de cromatografía en columna [gel de sílice 60; acetato de etilo/metanol 95:5, con un 0,5% de ácido acético]. Sólido amarillo. Rendimiento: 258 mg (32% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 3,25$ min, m/z : $[M+H]^+ = 468,2$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO, δ ppm): 21,2, 27,1, 33,7, 37,8, 40,4, 56,2, 112,4, 115,0, 120,8, 125,4, 127,4, 127,9, 128,7, 129,6, 131,3, 131,5, 131,6, 136,2, 155,8, 157,1, 160,1, 172,2, 172,6, 173,0.

55 13b) Ácido 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-2-oxoindolin-5-il)acético

Reacción del producto de 13a) (243 mg, 0,52 mmol) análogamente a las instrucciones 11e). Utilizando otro método, el producto crudo no se purificó mediante cromatografía en columna, sino que se suspendió en metanol (3 ml). Después, el sólido se filtró, se lavó con metanol (2 x 2 ml) y dietil éter (1 x 2 ml) y se secó en vacío. Sólido blanco. Rendimiento: 122 mg (52% del valor teórico). Intervalo de fusión 206-207°C.

- 5 LC-MS (método 1): $R_t = 3,95$ min, $m/z: [M+H]^+ = 450,2$.
 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO, δ ppm): 21,8, 28,9, 34,1, 35,4, 40,2, 56,3, 110,9, 112,9, 121,4, 125,3, 125,7, 127,4, 127,9, 128,3, 128,9, 130,1, 130,2, 140,9, 151,4, 156,5, 160,8, 172,8, 173,0, 179,1.

Ejemplo de síntesis nº 14: ácido 2-(3-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)acético (compuesto nº 1-67)

- 10 14a) 2-(4-amino-3-hidroxifenil)acetato de metilo
 A una solución de 2-(3-hidroxi-4-nitrofenil)acetato de metilo (2,11 g, 10 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió zinc (3,28 g, 50 mmol) y después, gota a gota, ácido acético (5,72 ml, 100 mmol), y la mezcla se filtró sobre gel de sílice, estando eluido el gel de sílice con acetato de etilo (200 ml). Los disolventes se retiraron por destilación en un rotavapor. Sólido gris. Rendimiento: 2,1 g (88% del valor teórico).

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 1,91 (s, 3H, CH_3COOH), 3,39 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 6,42 (dd, $J = 1,9, 7,9$, 1H), 6,51 (d, $J = 7,9$, 1H), 6,55 (d, $J = 1,9$, 1H), 8,97 (s (ancho), 1H).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 20,9 (CH_3COOH), 39,7, 51,3, 114,2, 115,2, 120,1, 122,0, 135,0, 143,9, 171,9 (CH_3COOH), 172,1.
 LC-MS (método 1): $R_t = 0,31$ min, $m/z: [M+H]^+ = 182,20$.

- 20 14b) 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ilamino)-3-hidroxifenil)acetato de metilo
 El compuesto amino de 14a) (965 mg, 4 mmol), 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (542 mg, 2 mmol), carbonato de cesio (3,25 g, 10 mmol), BINAP (75 mg, 120 μmol) y acetato de paladio (II) (23 mg, 100 μmol) en dioxano (40 ml) se agitaron a 100°C bajo argón durante 3 horas. Después se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción y la fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; ciclohexano/acetato de etilo 2:1, después metanol y THF]. Sólido incoloro. Rendimiento: 730 mg (88% del valor teórico).

- 25 LC-MS (método 1): $R_t = 3,88$ min, $m/z: [M+H]^+ = 416,20$.
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2,07 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 6,77 (d, $J = 8,1$, 1H), 6,85 (d, $J = 1,4$, 1H), 7,14 (d, $J = 3,9$, 1H), 7,57 (d, $J = 3,9$, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,1$, 1H), 7,86 (s, 1H), 9,87 (s, 1H).

- 30 14c) Ácido 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ilamino)-3-hidroxifenil)acético
 Al producto de 14b) (140 mg, 0,34 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 2N (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se añadió ácido clorhídrico 2N (1 ml) y metil terc-butil éter (10 ml), y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con metil terc-butil éter y se secó. Sólido incoloro. Rendimiento: 125 mg (92% del valor teórico).

- 35 LC-MS (método 1): $R_t = 3,72$ min, $m/z: [M+H]^+ = 403,20$.
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 2,05 (m, 2H), 2,78-2,85 (4H), 3,47 (s, 2H), 6,75 (dd, $J = 1,6, 8,2$, 1H), 6,90 (d, $J = 1,6$, 1H), 7,14 (d, $J = 4,0$, 1H), 7,56 (d, $J = 4,0$, 1H), 7,86 (d, $J = 8,2$, 1H), 7,96 (s, 1H), 10,03 (s, 1H).
 40 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 21,0, 26,8, 33,5, 40,4, 115,7, 116,5, 119,7, 122,5, 125,4, 126,7, 128,0, 130,6, 130,8, 142,9, 148,3, 156,3, 157,3, 171,6, 172,6.

- 45 14d) Ácido 2-(3-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)acético
 El ácido carboxílico de 14c) (330 mg, 0,82 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a 0°C y se añadió lentamente una solución de CDI (266 mg, 1,64 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron agua (5 ml) y ácido trifluoroacético (0,2 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Luego se añadió salmuera (20 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con THF (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; cloruro de metileno/metanol 15:1 \rightarrow 10:1]. Sólido incoloro. Rendimiento: 84 mg (24% del valor teórico).

- 50 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 2,09 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 7,17 (dd, $J = 1,3, 8,2$, 1H), 7,22 (d, $J = 4,0$, 1H), 7,39 (d, $J = 1,3$, 1H), 7,47 (d, $J = 8,2$, 1H), 7,75 (d, $J = 4,0$, 1H).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 21,9, 29,0, 34,0, 42,5, 111,1, 111,7, 125,1, 126,0, 126,9, 128,5, 128,5, 128,6, 128,6, 132,4, 140,7, 142,5, 150,0, 150,2, 157,7, 180,1.

- 55 LC-MS (método 1): $R_t = 3,70$ min, $m/z: [M+H]^+ = 429,20$.

Ejemplo de síntesis nº 15: Ácido 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acético (compuesto nº 1-62)**15a) 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ilamino)-3-nitrofenil)acetato de etilo**

5 En primer lugar se agitaron 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (407 mg, 1,5 mmol), 2-(4-amino-3-nitrofenil)acetato de etilo (336 mg, 1,5 mmol), carbonato de cesio (978 mg, 3 mmol), BINAP (93 mg, 150 µmol) y acetato de paladio (II) (34 mg, 150 µmol) en dioxano (7,5 ml) a 100°C durante 2 horas. Después se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción y la fase acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; ciclohexano/acetato de etilo 3:1]. Sólido incoloro. Rendimiento: 520 mg (76% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 4,44$ min, m/z : $[M+H]^+ = 460,20$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1,29 (t, $J = 7,1$, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,20 (q, $J = 7,1$, 2H), 6,94 (d, $J = 4,0$, 1H), 6,68 (dd, $J = 2,2, 9,0$, 1H), 7,70 (d, $J = 4,0$, 1H), 7,20 (d, $J = 2,2$, 1H), 9,19 (d, $J = 9,0$, 1H), 10,19 (s, 1H).

15b) 2-(3-amino-4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ilamino)fenil)acetato de etilo

20 A una solución del éster de 15a (357 mg, 0,78 mmol) en DMF (10 ml) y agua (2 ml) se añadió zinc (459 mg, 7 mmol) y cloruro de hierro (III) (252 mg, 1,55 mmol), y la mezcla se agitó a 150°C durante 30 minutos. Luego se añadió solución saturada de carbonato de sodio (10 ml) y después agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; ciclohexano/acetato de etilo 2:1]. La mezcla de producto así aislada se purificó adicionalmente mediante HPLC. Sólido incoloro. Rendimiento: 176 mg (53% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 3,68$ min, m/z : $[M+H]^+ = 430,20$.

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1,26 (t, $J = 7,1$, 3H), 2,06 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,17 (q, $J = 7,1$, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,73 (dd, $J = 1,8, 8,0$, 1H), 6,77 (d, $J = 1,8$, 1H), 6,88 (d, $J = 4,0$, 1H), 7,27 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,63 (d, $J = 4,0$, 1H), 8,01 (s, 1H).

15c) 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acetato de etilo

30 A la suspensión del producto de 15b (159 mg, 0,37 mmol) y ortoformato de trietilo (5 ml) se le añadió acetato de etilo (10 ml). Después, el disolvente se retiró en un rotavapor y el residuo se calentó a 200°C en un baño de aceite durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se disolvió en cloruro de metileno para eliminar el exceso de orto éster, y después se concentró la solución. Sólido incoloro. Rendimiento: 157 mg (96% del valor teórico).

35 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1,27 (t, $J = 7,2$, 3H), 2,87 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 7,00 (d, $J = 3,9$, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,6, 8,6$, 1H), 7,80 (d, $J = 1,6$, 1H), 7,85 (d, $J = 3,9$, 1H), 8,37 (d, $J = 8,6$, 1H), 8,49 (s, 1H).

15d) Ácido 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acético

40 Al producto de 15c (159 mg, 0,37 mmol) en THF (6 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 2N (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. Luego se añadió solución de ácido clorhídrico 2N (0,5 ml) y gran parte del THF se retiró por destilación. La suspensión se diluyó con metanol (5 ml) y el sólido se filtró. Sólido incoloro. Intervalo de fusión: 268-270°C. Rendimiento: 86 mg (58% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 4,01$ min, m/z : $[M+H]^+ = 412,10$

45 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm): 2,15 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 7,24 (d, $J = 4,0$, 1H), 7,35 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 4,0$, 1H), 8,24 (d, $J = 8,4$, 1H), 8,74 (s, 1H), 12,33 (s, 1H).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm): 21,9, 29,5, 34,0, 40,4, 114,3, 120,5, 121,5, 125,9, 128,4, 128,6, 130,7, 130,8, 132,3, 140,9, 142,4, 143,5, 152,0, 157,8, 172,8, 178,9.

Ejemplo de síntesis nº 16: ácido 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1H-indazol-5-il)acético (compuesto nº 1-61)**16a) 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1H-indazol-5-il)acetato de etilo**

55 En primer lugar se añadió terc-butilato de potasio (217,7 mg, 1,94 mmol) y tolueno (4 ml) a 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (350 mg, 1,29 mmol), 2-(1H-indazol-5-il)acetato de etilo (264 mg, 1,29 mmol), tBuXPhos (109,8 mg, 0,26 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (59,2 mg, 0,06 mmol) bajo argón y la mezcla se agitó a 80°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y los componentes volátiles

del filtrado se retiraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice; ciclohexano/acetato de etilo 5:1]. Sólido incoloro. Rendimiento 94 mg (17% del valor teórico).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14,2, 22,0, 32,0, 34,7, 41,2, 61,0, 116,1, 120,4, 121,0, 126,2, 127,5, 129,4, 129,9, 133,5, 138,1, 138,8, 142,0, 155,3, 158,3, 171,6, 177,9.

5 16b) Ácido 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1H-indazol-5-il)acético

Preparación a partir del éster obtenido en 16a) (91 mg, 0,21 mmol) análogamente a las instrucciones 1e). Sólido incoloro. Rendimiento: 62 mg (72% del valor teórico).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm): 21,3, 31,6, 33,9, 40,3, 115,0, 119,8, 121,5, 125,7, 128,0, 128,4, 130,4, 130,5, 131,8, 137,7, 138,9, 141,4, 154,5, 157,2, 172,7, 177,7.

10 **Ejemplo de síntesis nº 17: ácido 2-(1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)-1H-indazol-5-il)acético (compuesto nº 1-60)**

17a) 2-(1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1H-indazol-5-il)acetato de etilo

El compuesto buscado se preparó a partir de 4-cloro-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (423 mg, 1,52 mmol) y 2-(1H-indazol-5-il)acetato de etilo (310 mg, 1,52 mmol) análogamente a las instrucciones 16a). Sólido incoloro. Rendimiento: 130 mg (19% del valor teórico).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14,2, 22,1, 31,8, 34,8, 41,2, 56,3, 61,0, 112,9, 112,9, 115,7, 115,8, 116,0, 120,4, 121,1, 124,4, 124,4, 126,1, 129,3, 129,7, 131,3, 131,4, 137,8, 138,8, 149,6, 149,7, 151,2, 153,6, 155,6, 161,7, 161,7, 172,6, 178,0.

17b) Ácido 2-(1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1H-indazol-5-il)acético

20 Saponificación del éster obtenido en 17a) (125 mg, 0,28 mmol) análogamente a las instrucciones 1e). Sólido incoloro. Rendimiento: 101 mg (86% del valor teórico). Intervalo de fusión: 236-238°C.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm): 21,3, 31,4, 34,0, 40,3, 56,1, 113,7, 113,7, 114,5, 114,7, 114,7, 119,7, 121,5, 124,3, 124,4, 125,7, 130,1, 130,2, 130,3, 137,7, 138,5, 149,1, 149,2, 150,1, 152,5, 154,8, 160,5, 160,6, 172,8, 177,7.

25 **Ejemplo de síntesis nº 18: ácido 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)indolin-5-il)acético (compuesto nº 1-50)**

18a) 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)indolin-5-il)acetato de metilo

Preparación a partir de 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina (301 mg, 1,06 mmol) y 2-(indolin-5-il)acetato de metilo (203 mg, 1,06 mmol) análogamente a las instrucciones 1d). Sólido amarillo. Rendimiento: 339 mg (73% del valor teórico).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 22,3, 22,7, 26,1, 28,9, 32,4, 40,7, 52,0, 52,4, 114,2, 116,9, 125,6, 126,7, 126,8, 127,2, 127,5, 132,4, 132,9, 142,6, 144,4, 156,5, 160,7, 166,8, 172,4.

18b) Ácido 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)indolin-5-il)acético

35 Saponificación del éster obtenido en 18a) (339 mg, 0,77 mmol) análogamente a las instrucciones 1e). Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 286 mg (87% del valor teórico). Intervalo de fusión: 120-122°C.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm): 21,6, 22,2, 25,5, 28,5, 31,9, 40,2, 52,0, 114,7, 116,4, 125,6, 126,9, 127,2, 128,1, 130,9, 132,1, 142,4, 143,4, 155,0, 160,4, 166,2, 168,4, 173,0.

Ejemplo de síntesis nº 19: ácido 2-(1(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)indolin-5-il)acético (compuesto nº 1-39)

40 19a) 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)indolin-5-il)acetato de metilo

El compuesto buscado se preparó análogamente a las instrucciones 1d) a partir de 4-cloro-2-(3-cloro-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina (483 mg, 1,56 mmol) y 2-(indolin-5-il)acetato de metilo (299 mg, 1,56 mmol). Sólido beige. Rendimiento: 164 mg (34% del valor teórico).

LC-MS (método 1): $R_t = 3,5$ min, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 416,3$

45 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 22,4, 22,7, 26,0, 28,9, 32,6, 40,7, 52,0, 52,5, 56,2, 111,5, 113,7, 117,1, 122,4, 125,7, 126,4, 127,4, 127,6, 129,9, 131,9, 132,4, 144,8, 156,4, 159,2, 161,0, 166,8, 172,5.

19b) Ácido 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)indolin-5-il)acético

50 Una solución de hidróxido de sodio 1N (0,66 ml, 0,66 mmol) se añadió al metil éster de 19a) (152 mg, 0,33 mmol) en metanol (1,5 ml) y 1,4-dioxano (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadieron agua (10 ml) y ácido clorhídrico 1N (0,66 ml) a la mezcla de reacción. El sólido

precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 2 ml) y ciclohexano (2 x 2 ml) y se secó en vacío. Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 99 mg (67% del valor teórico). Intervalo de fusión 121 - 125°C.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 21,7, 22,2, 25,3, 28,5, 32,1, 40,2, 52,0, 56,2, 112,6, 114,1, 116,5, 121,0, 125,7, 127,1, 127,4, 127,7, 128,6, 131,1, 132,2, 143,8, 156,0, 157,6, 160,7, 166,2, 173,0.

5 **Ejemplo de síntesis nº 20: ácido 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H- ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-4-iloxi)acético (compuesto nº 1-76)**

20a) 2-(1-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-4-iloxi)acetato de etilo

10 En primer lugar se agitó 2,4-dicloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (5,00 g, 26,45 mmol), 2-(indolin-4-iloxi)acetato de etilo (6,15 g, 27,78 mmol) y base de Hünig (9,0 ml) en NMP (50 ml) a lo largo de la noche a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (200 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se trituró con metanol y hexano. El sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó en vacío. Sólido beige. Rendimiento: 7,1 g (72% del valor teórico).

LC-MS (método 2): R_t = 0,83 min, m/z: [M+H]⁺ = 374,1.

15 20b) 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-4-iloxi)acetato de etilo

20 Cuatro tubos de vidrio se cargaron bajo atmósfera de nitrógeno en cada caso con el producto de 20a) (349 mg, 0,94 mmol), ácido 3-cloro-4-metoxifenilborónico (261 mg, 1,40 mmol), una disolución de carbonato de sodio 2N (2,3 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (33 mg, 29 μmol) en 1,2-dimetoximetano (16 ml). Los tubos se sellaron y después se irradiaron con microondas durante 2 horas a 120°C. Luego se añadió agua (120 ml) y la mezcla se filtró a través de un tampón de Celite® y se extrajo con diclorometano (3 x 90 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se cromatografió [gel de sílice 60; diclorometano/dietil éter 25:1]. Rendimiento: 500 mg (28% del valor teórico).

LC-MS (método 2): R_t = 0,87 min, m/z: [M+H]⁺ = 480,1.

20c) Ácido 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-4-iloxi)acético

25 A una suspensión del producto de 20b) (500 mg, 1,04 mmol) en THF (8 ml) y agua (1 ml) se le añadió hidróxido de litio (48 mg, 2,08 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Después se añadió agua (30 ml) y el pH se ajustó a 1-2 con una disolución de clorhidrato 1N. La mezcla se extrajo con diclorometano/THF (4:1) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se trituró con dietil éter y etano, se filtraron, se lavaron con éter y se secaron en vacío. Sólido incoloro. Rendimiento: 500 mg (76% del valor teórico).

30 LC-MS (método 2): R_t = 0,69 min, m/z: [M+H]⁺ = 452,1.

Ejemplo de síntesis nº 21: ácido 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4- d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético (compuesto nº 1-20)

21a) 2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-ol

35 En primer lugar se añadió base de Hünig (0,515 ml, 392 mg, 3,03 mmol) y 5-clorotiofen-2-carboximidamida (500 mg, 2,53 mmol) a 4-oxotetrahidrotiofen-3-carboxilato de metilo (810 mg, 5,06 mmol) en n-propanol (2 ml) y la mezcla se irradió con microondas en un tubo sellado a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se agitó durante 30 minutos bajo enfriamiento con un baño de hielo. El precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo (3 ml) y dietil éter (3 ml). Sólido beige. Rendimiento: 50% del valor teórico.

40 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3,9 (2H, d, J = 2,8), 4,1 (2H, d, J = 3,2), 7,2 (1 H, d, J = 4,4), 8,0 (1 H, d, J = 3,6).

21b) 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina

45 Una mezcla consistente en el tioéter de 21a) (321 mg, 1,18 mmol) y oxifloruro de fósforo (2,2 ml, 3,69 g, 23,7 mmol) se calentó durante 2 horas a 95°C. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo y después se extinguió lentamente con agua (15 ml). Luego se añadió diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Sólido naranja.

Rendimiento: 312 mg (92% del valor teórico). Intervalo de fusión: 150-152°C.

50 ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 33,5, 38,8, 127,6, 127,7, 129,4, 135,5, 139,5, 157,7, 160,1, 172,0.

21c) 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acetato de metilo

- En primer lugar se calentaron 2-(indolin-5-il)acetato de metilo (192 mg, 1,0 mmol), 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (289 mg, 1,0 mmol), acetato de paladio (II) (13 mg, 0,059 mmol), carbonato de cesio (391 mg, 1,2 mmol) y BINAP (45,5 mg, 0,073 mmol) en dioxano seco (3 ml) durante 1,5 horas a 110°C. La mezcla se diluyó con diclorometano (1 ml) y se cromatografió [gel de sílice 60, acetato de etilo/ciclohexano 1:3]. Sólido amarillo. Rendimiento: 260 mg (59% del valor teórico). Intervalo de fusión: 167-160°C.
- 5 ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 28,6, 34,8, 38,1, 40,6, 50,7, 52,0, 112,4, 116,6, 125,6, 127,3, 127,6, 128,0, 128,3, 132,0, 133,6, 141,8, 142,9, 157,6, 158,4, 171,2, 172,2.
- 21d) Ácido 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético
- Una solución de hidróxido de sodio 1N (1,69 ml, 1,69 mmol) se añadió al producto de 21c) (150 mg, 0,338 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después se añadió agua (2 ml) y ácido clorhídrico 1N (1,7 ml) y la agitación continuó durante 1,5 horas. El precipitado se filtró y se lavó con agua (2 x 2 ml) y diclorometano (2 x 2 ml). Sólido amarillo. Rendimiento: 89 mg (61 % del valor teórico). Punto de fusión: 143-145°C.
- 10 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 27,9, 33,8, 37,2, 38,8, 40,1, 49,9, 112,6, 116,3, 125,9, 127,6, 127,7, 128,3, 129,2, 131,5, 132,2, 141,7, 142,2, 156,9, 157,0, 170,4, 172,8.
- 15 **Ejemplo de síntesis nº 22: ácido 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6-oxo-5,7-dihidro-tieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acético (compuesto nº 1-21)**
- En primer lugar se añadió ácido peracético (39% en ácido acético; 0,93 mmol, 157,7 µl) a ácido 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético (200 mg, 0,47 mmol) disuelto en sulfolano (6 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Después se vertió agua (40 ml) en la mezcla y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (4 x 5 ml) y se secó en vacío. Sólido naranja. Rendimiento: 160 mg (77% del valor teórico). Intervalo de fusión: 180-185°C.
- 20 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 28,0, 40,1, 50,4, 56,8, 59,3, 108,8, 116,3, 125,8, 127,7, 128,0, 128,5, 129,5, 131,9, 132,5, 141,6, 142,0, 157,8, 158,2, 167,9, 172,8.
- 25 **Ejemplo de síntesis nº 23: ácido 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acético (compuesto nº 1-22)**
- Al producto de 21d) (200 mg, 0,47 mmol) en sulfolano (6 ml) se le añadió ácido m-cloroperóxibenzoico (77%, 323,2 mg, 1,44 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Después se vertió agua (10 ml) en la mezcla de reacción y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (4 x 5 ml) y se secó. La trituración del producto crudo en metanol (5 ml) proporcionó el compuesto buscado en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 113 mg (53% del valor teórico).
- 30 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 28,0, 40,1, 50,2, 55,2, 56,2, 108,0, 116,6, 125,8, 127,7, 128,4, 128,5, 129,9, 132,3, 132,6, 141,3, 141,7, 156,0, 157,3, 161,4, 172,8.
- 35 **Ejemplo de síntesis nº 24: ácido 2-(1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acético (compuesto nº 1-25)**
- 24a) 2-(1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acetato de metilo
- Sintetizado a partir de 4-cloro-2-(5-fluorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (712 mg, 2,61 mmol) y 2-(indolin-5-il)acetato de metilo (500 mg, 2,61 mmol) de forma análoga al procedimiento 21c). Sólido amarillo claro. Rendimiento: 550 mg (49% del valor teórico).
- 40 LC-MS (método 1): R_t = 4,2 min, m/z: [M+H]⁺ = 428,2.
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 28,6, 34,8, 38,2, 40,6, 50,8, 52,0, 108,8, 108,9, 112,2, 116,7, 125,4, 125,6, 128,0, 128,3, 131,5, 132,0, 143,0, 157,6, 158,8, 166,7, 169,6, 171,2, 172,2.
- 45 24b) Ácido 2-(1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético
- Una solución de hidróxido de sodio 1N (6,26 ml, 6,26 mmol) se añadió al metil éster de 24a) (535 mg, 1,25 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 70°C (temperatura de baño de aceite). Después se añadieron agua (5 ml) y ácido clorhídrico 1N (6,26 ml) y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 2 ml) y se secó en vacío. Sólido amarillo claro. Rendimiento: 467 mg (90% del valor teórico).
- 50 LC-MS (método 1): R_t = 4,05 min, m/z: [M+H]⁺ = 414,1.
¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 28,0, 33,8, 37,2, 40,2, 49,9, 109,8, 109,9, 112,4, 116,4, 125,2, 125,2, 125,7, 127,6, 129,2, 131,6, 131,6, 132,2, 142,3, 157,0, 157,3, 165,0, 167,9, 170,4, 172,8.
- 24c) Ácido 2-(1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acético

El producto de 24b) (449,2 mg, 1,08 mmol) se sometió a reacción con ácido m-cloroperoxibenzoico (77%, 323,2 mg, 1,44 mmol) de forma análoga a la descrita para el ejemplo de síntesis nº 23, con la diferencia de que el producto crudo se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60; THF/ácido acético 1000:1]. Sólido amarillo. Rendimiento: 57 mg (12% del valor teórico).

- 5 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 28,0, 40,3, 50,2, 55,2, 56,2, 107,8, 110,1, 110,2, 116,6, 125,8, 126,0, 126,1, 127,7, 130,0, 131,2, 131,2, 132,6, 141,7, 156,0, 157,6, 161,3, 165,4, 168,3, 172,9.

Ejemplo de síntesis nº 25: ácido 2-(1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acético (compuesto nº 1-10)

25a) 2-(1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acetato de metilo

- 10 Sólido beige. LC-MS (método 1): R_t = 4,15 min, m/z: [M+H]⁺ = 452,2

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 28,7, 34,7, 38,4, 40,6, 51,0, 52,0, 56,2, 112,6, 112,7, 112,7, 115,8, 116,0, 116,0, 124,5, 125,7, 127,9, 131,0, 132,1, 143,2, 149,6, 149,7, 151,0, 153,4, 157,9, 161,7, 161,7, 171,5, 172,3.

25b) Ácido 2-(1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético

Sólido amarillo. LC-MS (método 1): R_t = 4,00 min, m/z: [M+H]⁺ = 438,2.

- 15 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 28,1, 33,7, 37,4, 40,1, 50,1, 56,1, 112,6, 113,6, 114,6, 114,8, 115,8, 124,3, 125,8, 127,5, 129,0, 130,3, 130,4, 132,2, 142,5, 149,0, 149,2, 150,1, 152,5, 157,4, 160,1, 160,2, 170,9, 172,9.

25c) Ácido 2-(1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acético

- 20 Sólido amarillo. Intervalo de fusión: 192-195°C.

LC-MS (método 1): R_t = 3,65 min, m/z: [M+H]⁺ = 470,2.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 28,1, 40,1, 50,4, 54,8, 55,2, 56,1, 56,5, 108,0, 113,7, 114,6, 114,8, 116,1, 124,5, 124,5, 125,9, 127,6, 129,6, 129,9, 130,0, 132,6, 141,9, 149,4, 149,5, 150,1, 152,5, 156,4, 160,4, 160,5, 161,6, 172,8.

- 25 **Ejemplo de síntesis nº 26: Ácido 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acético (compuesto nº 1-11)**

26a) 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acetato de metilo

Sólido incoloro. LC-MS (método 1): R_t = 4,25 min, m/z: [M+H]⁺ = 468,2.

- 30 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 28,0, 33,7, 37,4, 39,6, 50,1, 51,6, 56,3, 112,5, 112,6, 115,9, 121,1, 125,7, 127,4, 127,8, 128,2, 128,9, 130,6, 132,4, 142,7, 156,3, 157,4, 159,9, 170,8, 171,8.

26b) Ácido 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético

Sólido amarillo. LC-MS (método 1): R_t = 4,15 min, m/z: [M+H]⁺ = 454,2.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 28,1, 33,8, 37,4, 40,1, 50,1, 56,3, 112,5, 112,6, 115,9, 121,1, 125,7, 127,4, 127,7, 128,9, 129,0, 130,6, 132,2, 142,5, 156,2, 157,4, 159,9, 170,8, 172,9.

- 35 26c) Ácido 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acético

Sólido amarillo. Intervalo de fusión: 245-247°C. LC-MS (método 1): R_t = 3,75 min, m/z: [M+H]⁺ = 486,1.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 28,1, 40,1, 50,4, 55,2, 56,3, 56,5, 108,0, 112,8, 116,2, 121,2, 125,9, 127,5, 127,9, 129,0, 129,6, 130,3, 132,6, 141,9, 156,4, 156,6, 160,3, 161,6, 172,8.

- 40 **Ejemplo de síntesis nº 27: Ácido 2-(1-(2-(4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidro-tieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acético (compuesto nº 1-12)**

27a) 2-(1-(2-(4-metoxifenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acetato de metilo

Sólido incoloro. LC-MS (método 1): R_t = 4,05 min, m/z: [M+H]⁺ = 434,2

- 45 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 28,1, 33,8, 37,5, 39,6, 50,1, 51,6, 55,2, 112,1, 113,9, 115,9, 125,7, 127,7, 128,0, 129,3, 129,8, 132,3, 142,8, 157,4, 161,2, 170,8, 171,8.

27b) Ácido 2-(1-(2-(4-metoxifenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético

Sólido amarillo. LC-MS (método 1): R_t = 3,9 min, m/z: [M+H]⁺ = 420,2.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 28,1, 33,8, 37,5, 40,2, 50,1, 55,2, 112,0, 113,9, 115,8, 125,7, 127,5, 128,8, 129,3, 129,8, 132,1, 142,6, 157,4, 161,2, 170,8, 172,9.

27c) Ácido 2-(1-(2-(4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acético

5 Sólido amarillo. Intervalo de fusión: 239-243°C. LC-MS (método 1): R_t = 3,65 min, m/z: [M+H]⁺ = 452,2.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 28,1, 40,2, 50,3, 55,2, 55,3, 56,5, 107,5, 114,0, 116,1, 125,9, 127,7, 129,4, 129,4, 129,4, 132,5, 142,0, 156,4, 161,5, 161,5, 161,6, 172,8.

Ejemplo de síntesis nº 28: 2-((1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,6-dioxo-5,7-dihidro-tieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 2-17)

10 28a) 2-(1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-4-iloxi)-N,N-dimetilacetamida

El producto se obtuvo a partir de 2-(indolin-4-iloxi)-N,N-dimetilacetamida (200 mg, 0,908 mmol) y 4-cloro-2-(5-fluorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (248 mg, 0,908 mmol) de forma análoga al procedimiento 21c). Sólido beige. Rendimiento: 241 mg (58% del valor teórico). Intervalo de fusión: 189-196°C.

15 ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 25,8, 34,3, 35,4, 36,0, 37,7, 50,6, 66,4, 107,1, 110,3, 110,4, 110,5, 113,1, 119,6, 125,6, 125,7, 128,3, 132,0, 145,4, 155,0, 157,6, 157,8, 165,5, 167,6, 168,4, 171,0.

28b) 2-((1-(2-(5-fluoro-tiofen-2-il)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida

20 A una solución del producto de 28a) (233 mg, 0,51 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (77%, 362 mg, 1,62 mmol) en diclorometano (15 ml) bajo enfriamiento en baño de hielo a lo largo de 15 minutos, y la mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Después se añadió más ácido m-cloroperoxibenzoico (77%, 114 mg, 0,51 mmol) en diclorometano (10 ml) y la agitación continuó durante 4 horas. La mezcla se extinguió con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; acetato de etilo]. Sólido amarillo. Rendimiento: 95 mg (38% del valor teórico). Intervalo de fusión: 241-244°C.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 25,3, 34,9, 35,5, 50,4, 55,2, 56,2, 65,9, 107,1, 107,9, 110,0, 110,2, 119,5, 126,0, 127,9, 131,1, 131,2, 144,3, 154,5, 156,1, 157,6, 161,4, 165,4, 167,0, 168,3.

30 **Compuesto nº 2-08: 2-((1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis nº 29)**

Preparada de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 28 en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 105 mg (46% del valor teórico). Intervalo de fusión: 260-262°C.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 25,4, 34,9, 35,5, 50,6, 55,1, 56,3, 56,4, 65,9, 106,9, 108,2, 109,7, 112,7, 119,5, 121,2, 127,7, 127,8, 129,0, 130,2, 144,5, 154,7, 156,5, 156,6, 160,2, 161,7, 167,0.

35 **Ejemplo de síntesis nº 30: 2-((1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidro-tieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 2-10)**

30a) 2-(1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-4-iloxi)-N,N-dimetilacetamida

Sólido beige. Rendimiento: 307 mg (70% del valor teórico). Intervalo de fusión: 98-105°C.

40 ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 25,8, 34,6, 35,6, 36,5, 38,3, 51,3, 56,2, 67,4, 105,8, 109,9, 110,0, 112,7, 112,9, 115,8, 116,0, 119,2, 124,4, 124,5, 128,3, 131,0, 145,7, 149,5, 149,6, 151,0, 153,4, 154,5, 158,0, 1671,7, 167,7, 171,6.

30b) 2-((1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida

Sólido amarillo. Rendimiento: 108 mg (36% del valor teórico). Intervalo de fusión: 231-233°C.

45 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 25,4, 34,9, 35,5, 50,6, 55,1, 56,1, 56,4, 65,9, 106,9, 108,2, 109,7, 113,7, 114,6, 114,8, 119,5, 124,5, 127,8, 129,9, 144,5, 149,4, 149,5, 150,0, 152,4, 154,6, 156,5, 160,4, 161,6, 167,0.

Ejemplo de síntesis nº 31: 2-((1-(2-(4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidro-tieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto nº 2-02)

31a) 2-(1-(2-(4-metoxifenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-4-iloxi)-N,N-dimetilacetamida

50 Sólido naranja. Rendimiento: 286 mg (58% del valor teórico). Intervalo de fusión: 195-200°C.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 25,3, 33,7, 34,9, 35,5, 37,4, 50,3, 65,9, 106,2, 109,5, 112,2, 113,8, 118,9, 127,7, 129,2, 129,7, 145,3, 154,6, 157,5, 161,2, 167,1, 170,9.

31b) 2-((1-(2-(4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3- dihidro-1H-indol-4-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida

5 Sólido amarillo. Rendimiento: 153 mg (40% del valor teórico). Intervalo de fusión: 225-232°C.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 25,3, 34,9, 35,5, 50,5, 55,1, 55,2, 56,5, 65,9, 106,8, 107,7, 109,7, 113,9, 119,3, 127,8, 129,3, 129,4, 144,7, 154,6, 156,5, 161,4, 161,5, 161,6, 167,0.

Ejemplo de síntesis nº 32: 2-((1-(2-(3-clorofenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto nº 2-06)

10 32a) 2-(1-(2-(3-clorofenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-4-iloxi)-N,N- dimetilacetamida

Sólido amarillo. Rendimiento: 369 mg (70% del valor teórico). Intervalo de fusión: 183-194°C.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 25,4, 33,7, 34,9, 35,5, 37,4, 50,4, 65,9, 106,5, 109,5, 113,8, 119,2, 126,1, 127,2, 127,7, 130,1, 130,5, 133,4, 139,3, 145,1, 154,6, 157,6, 159,8, 167,1, 171,1.

15 32b) 2-((1-(2-(3-clorofenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3- dihidro-1H-indol-4-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida

Sólido amarillo. Rendimiento: 153 mg (40% del valor teórico). Intervalo de fusión: 222-226°C.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 25,4, 34,9, 35,5, 50,6, 55,1, 56,4, 65,9, 107,0, 109,1, 109,8, 119,6, 126,1, 127,3, 127,8, 130,5, 130,6, 133,4, 139,0, 144,4, 154,7, 156,6, 160,1, 161,7, 167,0.

20 **Ejemplo de síntesis nº 33: 2-((1-(2-(3,4-difluorofenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidro-tieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 2-12)**

33a) 2-(1-(2-(3,4-difluorofenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-4-iloxi)-N,N-dimetilacetamida

Sólido beige. Rendimiento: 381 mg (72% del valor teórico). Intervalo de fusión: 198-200°C.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 25,4, 33,6, 34,9, 35,5, 37,3, 50,4, 65,9, 106,5, 109,5, 113,6, 116,1, 116,3, 117,6, 117,8, 119,2, 124,6, 127,8, 134,9, 145,0, 148,2, 149,6, 149,8, 150,7, 152,1, 152,2, 154,6, 157,6, 159,2, 167,1, 171,0.

25 33b) 2-((1-(2-(3,4-difluorofenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida

Sólido amarillo. Rendimiento: 206 mg (53% del valor teórico). Intervalo de fusión: 212-217°C

30 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 25,4, 34,9, 35,5, 50,7, 55,1, 56,4, 65,9, 107,0, 109,0, 109,7, 116,2, 116,4, 117,8, 117,9, 119,6, 124,7, 127,9, 134,5, 134,6, 144,4, 148,2, 148,3, 149,9, 150,0, 150,6, 150,7, 152,4, 152,5, 154,7, 156,6, 159,5, 161,7, 167,1.

Ejemplo de síntesis nº 34: 2-((1-(2-(3-fluorofenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidro-tieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto nº 2-04)

34a) 2-(1-(2-(3-fluorofenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-4-iloxi)-N,N-dimetilacetamida

35 Sólido amarillo. Rendimiento: 321 mg (63% del valor teórico). Intervalo de fusión: 168-175°C.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 25,4, 33,7, 34,9, 35,5, 37,4, 50,3, 65,9, 106,5, 109,5, 113,7, 113,8, 114,0, 117,1, 117,3, 119,1, 123,6, 127,7, 130,5, 130,6, 139,8, 139,9, 145,1, 154,6, 157,6, 160,0, 163,5, 167,1, 171,0.

40 34b) 2-((1-(2-(3-fluorofenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3- dihidro-1H-indol-4-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida

Sólido amarillo. Rendimiento: 149 mg (52% del valor teórico). Intervalo de fusión: 237-245°C.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 25,4, 34,9, 35,5, 50,6, 55,1, 56,4, 65,9, 107,0, 109,1, 109,7, 113,9, 114,1, 117,5, 117,8, 119,5, 123,6, 127,8, 130,7, 139,5, 144,4, 154,6, 156,6, 160,3, 161,1, 161,7, 163,5, 167,0.

45 **Ejemplo de síntesis nº 35: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-1-(pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto nº 2-116)**

A una solución de ácido 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acético (0,15 g, 0,325 mmol) en DMF (2 ml) se añadió TBTU (0,125 g, 0,39 mmol) y N-metilmorfolina (0,07 ml, 0,64 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se introdujo pirrolidina (0,08 ml, 0,97 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla se vertió sobre agua fría y

se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna [metanol/diclorometano = 1:30]. Sólido amarillo. Rendimiento: 0,04 g (24% del valor teórico).

- 5 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,75 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 4,04 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,04 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 4,72-4,68 (m, 3H), 4,5-4,46 (m, 2H), 4,36 (d, 1H, J = 16,7 Hz), 4,29-4,28 (m, 1H), 3,98 (d, 1H, J = 14,48 Hz), 3,44 (t, 2H, J = 6,56 Hz), 3,28 (2H, oscurecido por pico de H₂O), 3,17-3,06 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

- 10 **Compuesto n° 2-117:** 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (ejemplo de síntesis n° 36).

Sólido amarillo. Rendimiento: 53 mg (22% del valor teórico).

- 15 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,74 (d, 1H, J = 3,96 Hz), 7,64 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 3,96 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 6,48 Hz), 4,81 (s, 2H), 4,70 (d, 1H, J = 16,12 Hz), 4,35-4,5 (m, 4H), 3,98 (d, 1H, J = 16,88 Hz), 3,42 (bs, 4H), 3,2-3,08 (m, 2H), 2,26 (bs, 2H), 2,21 (bs, 2H), 2,13 (s, 3H).

Compuesto n° 2-118: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4- d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-1-morfolinetanona (ejemplo de síntesis n° 37)

Sólido amarillo. Rendimiento: 55 mg (24% del valor teórico).

- 20 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,74 (d, 1H, J = 3,96 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 1,92 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 3,96 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 6,6 (dd, 1H, J = 2,2 y 8,28 Hz), 4,83 (s, 2H), 4,71 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 4,5-4,28 (m, 4H), 3,98 (d, 1H, J = 16,96 Hz), 3,53 (bs, 4H), 3,44 (bs, 4H), 3,12-3,06 (m, 2H).

Compuesto n° 2-119: 38: 2-((1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-1-(pirrolidin-1-il)etanona (ejemplo de síntesis n° 38)

Sólido blanco. Rendimiento: 0,12 g (34% del valor teórico).

- 25 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,18 (d, 1H, J = 8,68 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 1,76 Hz), 7,32 (t, 1H, J = 8,76 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,36 Hz), 6,57 (dd, 1H, J = 2,08 y 8,16 Hz), 4,72-4,68 (m, 3H), 4,52-4,44 (m, 2H), 4,36-4,2 (m, 2H), 4,01 (d, 1H, J = 16,88 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,38 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,27 (t, 2H, J = 6,88 Hz), 3,15-3,07 (m, 2H), 1,82- 1,77 (m, 2H), 1,74-1,69 (m, 2H).

- 30 **Compuesto n° 2-120:** 2-((1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4- d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-1-(pirrolidin-1-il)etanona (ejemplo de síntesis n° 39)

Sólido amarillo. Rendimiento: 75 mg (33% del valor teórico).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,65-7,61 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 3,96 Hz), 6,58 (dd, 1H, J = 1,92 y 8,08 Hz), 4,72-4,68 (m, 3H), 4,49-4,37 (m, 2H), 4,34-4,25 (m, 2H), 3,97 (d, 1H, J = 16,88 Hz), 3,44 (t, 2H, J = 6,72 Hz), 3,17-3,06 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 2H).

- 35 **Compuesto n° 2-121:** 2-((1-(2-(4-metoxifenil)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-1-(pirrolidin-1-il)etanona (ejemplo de síntesis n° 40)

Sólido blanco. Rendimiento: 0,15 g (56% del valor teórico).

- 40 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,32 (d, 2H, J = 8,76 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 1,88 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 7,07 (d, 2H, J = 8,76 Hz), 6,56 (dd, 1H, J = 2,12 y 8,12 Hz), 4,72-4,68 (m, 3H), 4,1-4,43 (m, 2H), 4,35-4,27 (m, 2H), 4,0 (d, 1H, J = 16,76 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,27 (t, 2H, J = 6,88 Hz), 3,15-3,07 (m, 2H), 1,8- 1,75 (m, 2H), 1,73- 1,68 (m, 2H).

Compuesto n° 2-122: 1-(azetidín-1-il)-2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6-óxido-5,7- dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)etanona (ejemplo de síntesis n° 41)

- 45 A una solución de ácido 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acético (0,4 g, 0,865 mmol) en DMF (5 ml) y azetidina (0,054 g, 0,95 mmol) se añadió EDCI (0,198 g, 1,03 mmol), HOBT (0,14 g, 1,03) y diisopropiltilamina (0,46 ml, 2,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash [diclorometano con un 0-3% de metanol]. Sólido blanco. Rendimiento: 165 mg (38% del valor teórico).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,73 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 2,16 Hz), 7,24-7,23 (m, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,56 (dd, 1H, J = 2,28 y 8,12 Hz), 4,71 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 4,59 (s, 2H), 4,53-4,4 (m,

2H), 4,37 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 4,19-4,25 (m, 3H), 3,98 (d, 1H, J = 13,28 Hz), 3,89 (t, 2H, J = 7,72 Hz), 3,14-3,07 (m, 2H), 2,22 (m, 2H, J = 7,6 Hz).

Ejemplo de síntesis nº 42: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N-etilacetamida (Compuesto nº 2-55)

5 42a) 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acetato de etilo

Preparado a partir de 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (8,0 g, 27,77 mmol) y 2-(indolin-6-iloxi)acetato de etilo (6,13 g, 27,77 mmol) de forma análoga al procedimiento 21c). Sólido amarillo claro. Rendimiento: 9,5 g (72% del valor teórico).

42b) Ácido 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acético

10 El éster etílico 42a) (9,2 g, 19,45 mmol) se sometió a reacción con una disolución de hidróxido de sodio 1N (58,3 ml) durante 1 hora a 95°C en una mezcla de 1,4-dioxano y etanol (1:1, 300 ml). Sólido marrón oscuro (9,0 g), que se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

42c) Ácido 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acético

15 A una solución de 42b) (1,5 g, 3,37 mmol) en THF seco (600 ml) se le añadió ácido m-cloroperóxibenzoico (1,73 g, 7,75 mmol) en THF anhidro por porciones a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se vertió sobre una disolución saturada de sulfito de sodio (300 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna [diclorometano/ metanol = 50:1 con un 0,5% de ácido acético]. Sólido amarillo claro. Rendimiento: 3,2 g (66 % del valor teórico).

20 42d) 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N-etilacetamida

Preparada a partir de 42c) (0,20 g, 0,42 mmol) y etilamina (0,09 g, 0,84 mmol) de forma análoga al procedimiento para el ejemplo de síntesis nº 35. Sólido amarillo. Rendimiento: 0,04 g (19% del valor teórico).

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,02 (bt, 1H, J = 8,0 Hz), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,23-7,18 m, 2H), 6,65 (dd, 1H, J = 2,2 y 8,2 Hz), 4,87 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,34 (t, 2H, J = 8,16 Hz), 3,17-3,06 (m, 4H), 1,02 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Compuesto nº 2-123: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (ejemplo de síntesis nº 43)

Sólido amarillo claro. Rendimiento: 85 mg (37% del valor teórico).

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,72 (d, 1H, J = 3,96 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 3,96 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 6,6 (dd, 1H, J = 2,16 y 8,28 Hz), 4,86 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,33 (t, 2H, J = 7,88 Hz), 3,41-3,4 (m, 4H), 3,07 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,25-2,20 (m, 4H), 2,13 (s, 3H).

Compuesto nº 2-54: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N-isopropilacetamida (ejemplo de síntesis nº 44)

35 Sólido amarillo. Rendimiento: 0,11 g (50% del valor teórico).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,79-7,73 (m, 3H), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H, J = 2,08 y 8,2 Hz), 4,87 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,35 (t, 2H, J = 8,12 Hz), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,08 (t, 2H, J = 8,16 Hz), 1,08 (d, 6H, J = 6,56 Hz).

40 **Compuesto nº 2-56:** 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N-ciclopropil-N-metilacetamida (ejemplo de síntesis nº 45)

Sólido blanco. Rendimiento: 85 mg (38% del valor teórico).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,71 (d, 1H, J = 3,96 Hz), 7,6 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 3,88 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 6,58 (dd, 1H, J = 1,96 y 8,16 Hz), 4,93 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,33 (t, 2H, 8,08 Hz), 3,07 (t, 2H, J = 8,28 Hz), 2,78-2,7 (m, 4H), 0,74-0,68 (m, 4H).

45 **Compuesto nº 2-57:** 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N-(ciclopropilmetil)-N-metilacetamida (ejemplo de síntesis nº 46)

Sólido amarillo claro. Rendimiento: 65 mg (28% del valor teórico).

50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ a 100°C, δ ppm): 7,75 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,18-7,16 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H, J = 4,0 y 8,0 Hz), 4,77 (s, 4H), 4,5 (s, 2H), 4,34 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 3,22 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 3,11 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 3,0 (s, 3H), 0,96 (bs, 1H), 0,44 (d, 2H, J = 4,0 Hz), 0,2 (d, 2H, J = 4,0 Hz).

Compuesto nº 2-124: 1-(azetidín-1-il)-2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidín-4-il)indolín-6-il)oxi)etanona (ejemplo de síntesis nº 47)

Sólido amarillo claro. Rendimiento: 95 mg (44% del valor teórico).

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,71 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,87 (s, 2H), 4,59 (s, 4H), 4,34 (t, 2H, J = 8,08 Hz), 4,27 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,89 (t, 2H, J = 7,56 Hz), 3,08 (t, 2H, J = 8,08 Hz), 2,22 (m, 2H).

Compuesto nº 2-58: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidín-4-il)indolín-6-il)oxi)-N-metilacetamida (ejemplo de síntesis nº 48)

Sólido amarillo. Rendimiento: 85 mg (41 % del valor teórico).

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,97 (d, 1H, 4,0 Hz), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 3,96 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 6,65 (dd, 1H, J = 1,96 y 8,16 Hz), 4,87 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,34 (t, 2H, J = 8,16 Hz), 3,08 (t, 2H, J = 8,16 Hz), 2,64 (d, 3H, J = 4,64 Hz).

Compuesto nº 2-59: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidín-4-il)indolín-6-il)oxi)acetamida (ejemplo de síntesis nº 49)

- 15 Sólido amarillo claro. Rendimiento: 55 mg (27% del valor teórico).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,73 (d, 1H, J = 3,96 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,47 (bs, 1H), 7,37 (bs, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 3,96 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,63 (dd, 1H, J = 2,08 y 8,28 Hz), 4,87 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,34 (t, 2H, J = 8,08 Hz), 3,08 (t, 2H, J = 8,0 Hz).

Compuesto nº 2-60: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidín-4-il)indolín-6-il)oxi)-N-(oxetan-3-il)acetamida (ejemplo de síntesis nº 50)

- 20 Sólido amarillo. Rendimiento: 90 mg (40% del valor teórico).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,8 (d, 1H, J = 6,52 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 3,76 Hz), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,66 (1H, J = 8,08 Hz), 4,90-4,85 (m, 3H), 4,68 (t, 2H, J = 6,52 Hz), 4,59 (s, 2H), 4,52-4,48 (m, 4H), 4,35 (t, 2H, J = 8,08 Hz), 3,08 (t, 2H, J = 8,08 Hz).

- 25 **Compuesto nº 2-61:** 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidín-4-il)indolín-6-il)oxi)-N-ciclopropilacetamida (ejemplo de síntesis nº 51)

Sólido amarillo claro. Rendimiento: 0,07 g (37% del valor teórico).

- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,06 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,7 (s, 1 H), 7,23 (d, 1H, J = 3,96 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,28 Hz), 6,61 (dd, 1H, J = 2,08 y 8,16 Hz), 4,87 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,34 (t, 2H, J = 8,16 Hz), 3,08 (t, 2H, J = 8,36 Hz), 2,69-2,66 (m, 1H), 0,62-0,59 (m, 2H), 0,48-0,46 (m, 2H).

Compuesto nº 2-125: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidín-4-il)indolín-6-il)oxi)-1-morfolinetanona (ejemplo de síntesis nº 52)

Sólido blanco. Rendimiento: 0,06 g (35% del valor teórico).

- 35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,72 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 3,88 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 8,32 Hz), 4,86 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,34 (t, 2H, J = 8,12 Hz), 3,53 (bs, 4H), 3,44 (bs, 4H), 3,07 (t, 2H, J = 7,88 Hz).

Compuesto nº 2-126: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidín-4-il)indolín-6-il)oxi)-1-(pirrolidín-1-il)etanona (ejemplo de síntesis nº 53)

Sólido blanco. Rendimiento: 0,12 g (52% del valor teórico).

- 40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,73 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 7,36 Hz), 6,6 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 4,86 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,33 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,44 (t, 2H, J = 7,16 Hz), 3,3 1 (2H, oscurecido por pico de H₂O), 3,07 (t, 2H, J = 7,38), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,74-1,7 (m, 2H).

Compuesto nº 1-77: Ejemplo 54: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidín-4-il)indolín-6-il)oxi)acetato de metilo (ejemplo de síntesis nº 54)

- 45 Sometiendo a reflujo el ácido carboxílico 42c) (0,20 g, 0,42 mmol) en metanol (8,0 ml) durante 24 horas y en presencia de ácido sulfúrico concentrado (0,2 ml) se obtuvo el producto buscado. Sólido verde claro. Rendimiento: 80 mg (39% del valor teórico).

- 50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,71 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 3,88 Hz), 7,1 8 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,61 (dd, 1H, J = 1,64 y 8,32 Hz), 4,87 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,34 (t, 2H, J = 8,04 Hz), 3,66 (s, 3H), 3,08 (t, 2H, J = 7,88 Hz).

Compuesto n° 2-52: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N-(2-hidroxietil)acetamida (ejemplo de síntesis n° 55)

5 Al ácido carboxílico 42c) (0,20 g, 0,42 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (0,19 g, 0,50 mmol), diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,67 mmol) y 2-aminoetanol (0,04 g, 0,67 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se vertió sobre agua y hielo (10 ml) y se agitó durante otros 15 minutos. Un precipitado se filtró, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna [diclorometano/metanol = 1:50]. Sólido amarillo claro. Rendimiento: 0,09 g (40% del valor teórico).

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,95 (bs, 1 H), 7,73 (d, 2H, J = 2,6 Hz), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,65 (d, 1H, J = 6,28 Hz), 4,87 (s, 2H), 4,70 (t, 1H, J = 5,36 Hz), 4,59 (s, 2H), 4,5 (s, 2H), 4,35 (t, 2H, J = 7,96 Hz), 3,45-3,4 (m, 2H), 3,23-3,19 (m, 2H), 3,1-3,06 (m, 2H).

Los siguientes ejemplos se obtuvieron a partir de 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina en dos etapas químicas, que comprenden una reacción de Buchwald y una oxidación con ácido m-cloroperoxibenzoico de forma análoga a los procedimientos 21c) y 42c), respectivamente.

15 **Compuesto n° 3-1:** 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acetamida (ejemplo de síntesis n° 56)

Sólido amarillo. Rendimiento: 0,10 g.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,75 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,28-7,23 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H, J = 2,0 y 8,2 Hz), 5,18 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,36 (t, 2H, J = 8,24 Hz), 3,1 (t, 2H, J = 8,12 Hz).

20 **Compuesto n° 3-2:** 6,6-dióxido de 2-(5-clorotiofen-2-il)-4-(6-(2-metoxietoxi)indolin-1-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (ejemplo de síntesis n° 57)

Sólido blanco. Rendimiento: 0,12 g.

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,71-7,7 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 3,96 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,61 (dd, 1H, J = 2,04 y 8,24 Hz), 4,87 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,34 (t, 2H, J = 8,12 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 4,52 Hz), 3,67 (t, 2H, J = 4,52 Hz), 3,35 (s, 3H), 3,07 (t, 2H, J = 8,12 Hz).

Compuesto n° 3-3: 6,6-dióxido de 2-(5-clorotiofen-2-il)-4-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)indolin-1-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (ejemplo de síntesis n° 58)

Sólido amarillo claro. Rendimiento: 0,08 g.

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,72-7,71 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 6,62 (dd, 1H, J = 2,0 y 8,2 Hz), 4,87 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,34 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 4,1 (t, 2H, J = 5,56 Hz), 3,07 (t, 2H, J = 8,12 Hz), 2,67 (bs, 2H), 2,26 (s, 6H).

Compuesto n° 2-45: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis n° 59)

35 Sintetizada a partir de 42b) en dos etapas químicas que comprenden un acoplamiento de amida con TBTU como agente de acoplamiento, seguida por una oxidación con ácido m-cloroperoxibenzoico. Sólido amarillo claro. Rendimiento: 35 mg.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,72 (d, 1H, J = 3,84 Hz), 7,64 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 3,84 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 7,92 Hz), 4,86 (s, 2H), 4,8 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,33 (t, 2H, J = 8,16 Hz), 3,07 (t, 2H, J = 8,24 Hz), 2,99 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

40 **Compuesto n° 2-33:** 2-((1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno-[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis n° 60)

Obtenida de forma análoga al ejemplo de síntesis n° 59. Sólido blanco. Rendimiento: 35 mg.

45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,32 (d, 1H, J = 1,48 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 8,68 Hz), 7,64 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 8,76 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 4,85 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,34 (t, 2H, J = 7,92 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,08 (t, 2H, J = 8,16 Hz), 2,92 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

Ejemplo de síntesis n° 61: 2-((1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto n° 2-49)

61a) 2-((1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acetato de etilo

50 Sintetizado a partir de 4-cloro-2-(5-fluorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (0,35 g, 1,28 mmol) y 2-(indolin-6-iloxi)acetato de etilo (0,28 g, 1,28 mmol) siguiendo las instrucciones del procedimiento 21c). Sólido blanco. Rendimiento: 0,40 g (66% del valor teórico).

- 61b) 2-((1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acetato de etilo
 Oxidación de 61a) (0,50 g, 1,05 mmol) con ácido m-cloroperbenzoico (0,61 g, 1,69 mmol) de forma análoga al procedimiento 28b). Sólido amarillo claro. Rendimiento: 0,30 g (58% del valor teórico).
- 5 61c) 2-((1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida
 A una solución de dimetilamina (2M en THF, 0,245 ml, 0,49 mmol) en diclorometano (3 ml) a 0°C se le añadió trimetil-aluminio (2M en tolueno, 0,245 ml, 0,49 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Después se añadió el compuesto 61b) (0,06 g, 0,122 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se calentó a 70°C durante 2 minutos y después se agitó durante otras 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con una disolución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó primero mediante cromatografía flash en columna [metanol/diclorometano = 1:200] y después mediante HPLC preparativa. Sólido blanco. Rendimiento: 0,04 g (16% del valor teórico).
- 10 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,63-7,59 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 3,68 Hz), 6,6 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 4,85 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,32 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 3,06 (t, 2H, J = 7,92 Hz), 2,98 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).
- 15 **Compuesto n° 2-37:** 2-((1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis n° 62)
- 20 El compuesto buscado se sintetizó de forma análoga a la síntesis del ejemplo n° 61. Sólido amarillo. Rendimiento: 35 mg.
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,15 (d, 1H, J = 8,52 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 12,48 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,32 (t, 1H, J = 8,76 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,85 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,34 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,08 (t, 2H, J = 8,04 Hz), 2,93 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).
- 25 **Ejemplo de síntesis n° 63: 2-((1-(6,6-dióxido-2-(piridin-4-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi-(pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto n° 2-130)**
- 63a) 2-(piridin-4-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-ol
 Una mezcla de isonicotinamidina (3,0 g, 19,03 mmol), 4-oxo-tetrahidrotiofen-3-carboxilato de metilo (4,6 g, 28,55 mmol) y diisopropiletilamina (16,36 ml, 95,15 mmol) en n-butanol (60 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró un precipitado y se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml), obteniéndose el producto en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 2,0 g (45% del valor teórico).
- 30 63b) 4-cloro-2-(piridin-4-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina
 Una mezcla de 2-(piridin-4-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-ol (2,1 g, 9,09 mmol) y oxicluro de fósforo (17,7 ml, 189,07 mmol) se calentó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el oxicluro de fósforo en exceso se eliminó bajo vacío. La parte restante se vertió sobre una mezcla de agua helada (75 ml) y una disolución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [acetato de etilo/hexano = 1:4]. Sólido blanco. Rendimiento: 1,6 g (80% del valor teórico).
- 35 63c) 2-((1-(2-(piridin-4-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acetato de etilo
 El compuesto buscado se sintetizó a partir del cloruro de pirimidina 63b) (1,5 g, 6,0 mmol) y 2-(indolin-6-il)oxi)acetato de etilo (1,24 g, 6,0 mmol) de forma análoga al procedimiento 21c). Sólido amarillo claro. Rendimiento: 1,5 g (57% del valor teórico).
- 40 63d) Ácido 2-((1-(2-(piridin-4-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acético
 El etil éster 63c) (2,5 g, 5,95 mmol) se disolvió en etanol (46 ml) y dioxano (46 ml), se añadió una disolución de hidróxido de sodio 1N (17,8 ml, 17,8 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo a 100°C durante 3 horas. Sólido amarillo claro. Rendimiento: 0,7 g (29% del valor teórico).
- 45 63e) 2-((1-(2-(piridin-4-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-1-(pirrolidin-1-il)etanona
 A una solución de 63d) (0,85 g, 2,09 mmol) en DMF (8 ml) se añadió HATU (0,95 g, 2,5 mmol), diisopropiletilamina (1,09 ml, 6,27 mmol) y pirrolidina (0,21 ml, 2,51 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna [metanol/ diclorometano = 1:50]. Sólido blanco. Rendimiento: 0,6 g (62% del valor teórico).
- 50

63f) 2-((1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida

5 El tioéter 63e) (0,3 g, 0,65 mmol) y MMPP (1,29 g, 2,61 mmol) en THF (700 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se retiró bajo vacío, se añadió agua (50 ml) a la parte restante y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó primero mediante cromatografía flash en columna [diclorometano con un 1 - 2,5% de metanol] y finalmente mediante lavado sucesivo con metanol, dietil éter y pentano. Sólido amarillo claro. Rendimiento: 85 mg (27% del valor teórico).

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,76 (d, 2H, J = 5,36 Hz), 8,17 (d, 2H, J = 5,44 Hz), 7,67 (s, 1 H), 7,19 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 7,76 Hz), 4,91 (s, 2H), 4,7 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,37 (t, 2H, J = 7,88 Hz), 3,35 (t, 2H, J = 6,56 Hz), 3,26 (t, 2H, J = 6,64 Hz), 3,09 (t, 2H, J = 7,88 Hz), 1,81 - 1,68 (m, 4H).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de forma análoga:

15 **Compuesto nº 2-131:** 1-(azetidín-1-il)-2-((1-(6,6-dióxido-2-(piridín-4-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)etanona (ejemplo de síntesis nº 64)

Sólido amarillo claro. Rendimiento: 0,09 g.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,75 (d, 2H, J = 5,84 Hz), 8,18 (d, 2H, J = 5,88 Hz), 7,7 (d, 1H, J = 2,16 Hz), 7,2 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 6,6 (dd, 1H, J = 8,28 y 2,32 Hz), 4,93 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,38 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 4,21 (t, 2H, J = 7,64 Hz), 3,86 (t, 2H, J = 7,64 Hz), 3,1 (t, 2H, J = 8,12 Hz), 2,21 -2,17 (m, 2H).

20 **Compuesto nº 2-132:** 2-((1-(6,6-dióxido-2-(piridín-4-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis nº 65)

Sólido blanco. Rendimiento: 0,09 g.

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,76 (d, 2H, J = 5,28 Hz), 8,17 (d, 2H, J = 5,72 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 6,62 (dd, 1H, J = 8,16 y 2,16 Hz), 4,91 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,37 (t, 2H, J = 8,12 Hz), 3,09 (t, 2H, J = 8,04 Hz), 2,91 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

Compuesto nº 2-133: 2-((1-(6-óxido-2-(piridín-4-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-1-(pirrolidín-1-il)etanona (ejemplo de síntesis nº 66)

30 El tioéter 63e) (0,15 g, 0,33 mmol) y ácido m-cloroperóxibenzoico (77%, 58 mg, 0,26 mmol) en THF (300 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (100 ml), y la fase acuosa se separó y se extrajo con THF (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna [metanol/diclorometano = 1:20]. Sólido blanco. Rendimiento: 80 mg (51 % del valor teórico).

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,76 (d, 2H, J = 5,52 Hz), 8,21 (d, 2H, J = 5,64 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 1,76 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,59 (dd, 1H, J = 8,16 y 2,04 Hz), 4,77-4,70 (m, 3H), 4,57-4,50 (m, 2H), 4,42-4,31 (m, 2H), 4,07 (d, 1H, J = 16,92 Hz), 3,4-3,35 (m, 2H), 3,26 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,11-3,04 (m, 2H), 1,81 - 1,77 (m, 2H), 1,7-1,66 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de forma análoga:

40 **Compuesto nº 2-134:** 1-(azetidín-1-il)-2-((1-(6-óxido-2-(piridín-4-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)etanona (ejemplo de síntesis nº 67)

Sólido blanco. Rendimiento: 68 mg (60% del valor teórico).

45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,75 (d, 2H, J = 5,84 Hz), 8,21 (d, 2H, J = 5,88 Hz), 7,7 (d, 1H, J = 2,12 Hz), 7,2 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 6,59 (dd, 1H, J = 8,16 y 2,28 Hz), 4,77 (d, 1H, J = 16,44 Hz), 4,59 (s, 2H), 4,56-4,49 (m, 2H), 4,41 (d, 1H, J = 16,48 Hz), 4,37-4,31 (m, 1 H), 4,22 (t, 2H, J = 7,72 Hz), 4,07 (d, 1H, J = 16,9 Hz), 3,87 (t, 2H, J = 7,76 Hz), 3,19-3,09 (m, 2H), 2,2 (p, 2H, J = 7,52 Hz).

Compuesto nº 2-135: N,N-dimetil-2-((1-(6-óxido-2-(piridín-4-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acetamida (ejemplo de síntesis nº 68)

Sólido amarillo claro. Rendimiento: 80 mg.

50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,76 (d, 2H, J = 5,12 Hz), 8,22 (d, 2H, J = 5,0 Hz), 7,66 (s, 1 H), 7,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,6 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,73-4,8 (m, 3H), 4,58-4,47 (m, 2H), 4,39 (d, 1H, J = 16,52 Hz), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,07 (d, 1H, J = 16,92 Hz), 3,2-3,05 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

Compuesto n° 2-136: 2-((1-(6,6-dióxido-2-(piridin-3-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis n° 69)

5 Sintetizada a partir de 4-cloro-2-(piridin-3-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina y 2-(indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida en dos etapas químicas, en concreto una reacción de Buchwald-Hartwig y una oxidación utilizando MMPP como reactivo. Sólido blanco. Rendimiento: 0,08 g.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9,45 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H, J = 8,0 y 4,84 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 6,6 (dd, 1H, J = 8,2 y 2,0 Hz), 4,9 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,37 (t, 2H, J = 8,08 Hz), 3,09 (t, 2H, J = 7,96 Hz), 2,93 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

10 **Compuesto n° 2-137:** N,N-dimetil-2-((1-(6-óxido-2-(piridin-3-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acetamida (ejemplo de síntesis n° 70)

15 A una solución de 2-((1-(2-cloro-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (0,3 g, 0,74 mmol) en DME (6,5 ml) se añadió, bajo atmósfera de argón, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg, 0,017 mmol), una disolución de carbonato de sodio 2M (0,73 ml), ácido 3-piridilborónico (0,15 g, 0,92 mmol) y etanol (6,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 95°C durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El material sólido se filtró, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [alúmina neutra; diclorometano con un 0,3% de metanol]. Sólido amarillo. Rendimiento: 0,08 g (24% del valor teórico).

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9,49 (s, 1H), 8,71 (d, 1H, J = 3,44 Hz), 8,64 (d, 1H, J = 7,68 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 1,64 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 7,7 y 4,8 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 6,6-6,58 (m, 1H), 4,78-4,73 (m, 3H), 4,56-4,49 (m, 2H), 4,41-4,32 (m, 2H), 4,05 (d, 1H, J = 16,96 Hz), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

Compuesto n° 1-78: 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acetato de metilo (ejemplo de síntesis n° 71)

25 Obtenido a partir del compuesto 21c) (0,3 g, 0,68 mmol) por oxidación con ácido m-cloroperbenzoico (0,397 g, 1,78 mmol) siguiendo las instrucciones del procedimiento 28b). Sólido amarillo. Rendimiento: 0,2 g (62% del valor teórico).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,01 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 7,7 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 3,96 Hz), 7,19-7,16 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,33 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,69 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,14 (t, 2H, J = 8,16 Hz).

30 **Compuesto n° 3-4:** 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)-N-etilacetamida (ejemplo de síntesis n° 72)

Preparada a partir del ejemplo de síntesis n° 23 de forma análoga a la descrita en el procedimiento 35). Sólido amarillo claro. Rendimiento: 45 mg (22% del valor teórico).

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,98 (d, 2H, 7,52), 7,7 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,17-7,14 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,35 (t, 2H, J = 8,24 Hz), 3,36 (s, 2H), 3,16-3,05 (m, 4H), 1,02 (t, 3H, J = 8,0 Hz).

Compuesto n° 3-8: 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis n° 73)

Sólido amarillo. Rendimiento: 0,05 g.

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,99 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,14-7,12 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,34 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 3,66 (s, 2H), 3,14 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 3,02 (s, 3H), 2,84 (s, 3H).

Compuesto n° 3-5: 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)-N-metilacetamida (ejemplo de síntesis n° 74)

45 Sólido amarillo claro. Rendimiento: 35 mg.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,98 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,92 (bs, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,17-7,14 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,33 (t, 2H, J = 8,16 Hz), 3,36 (s, 2H), 3,14 (t, 2H, J = 12 Hz), 2,57 (d, 3H, 4,11 Hz).

50 **Compuesto n° 3-6:** 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acetamida (ejemplo de síntesis n° 75)

Preparada a partir del ejemplo n° 23 (0,10 g, 0,216 mmol) de forma análoga al procedimiento 41). Sólido amarillo. Rendimiento: 0,05 g (50% del valor teórico).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,98 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 3,96 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 3,96), 7,1 8-7,15 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,32 (t, 2H, J = 8,12 Hz), 3,35 (s, 2H), 3, 14 (t, 2H, J = 7,92 Hz).

5 **Ejemplo de síntesis nº 76: 1-(azetidín-1-il)-2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidín-4-il)indolín-6-il)oxi)etanona (compuesto nº 2-127)**

76a) 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidín-4-il)indolín-6-il)oxi)acetato de etilo

Síntesis de 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (3,66 g, 13,57 mmol) y 2-(indolín-6-il)oxi)acetato de etilo (3,0 g, 13,57 mmol) de forma análoga a la descrita en el procedimiento 21c). Sólido amarillo oscuro. Rendimiento: 4,5 g (73% del valor teórico).

10 76b) Ácido 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidín-4-il)indolín-6-il)oxi)acético

El etil éster 76a) (1,4 g, 3,08 mmol) se agitó durante 1 hora a 95°C en una mezcla de 1,4-dioxano (22 ml), etanol (22 ml) y disolución de hidróxido de sodio 1N (9,2 ml). Sólido marrón. Rendimiento: 0,92 g (70% del valor teórico).

15 76c) 1-(azetidín-1-il)-2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidín-4-il)indolín-6-il)oxi)etanona

El producto de 76b) (0,15 g, 0,35 mmol) y azetidina (0,051 g, 0,88 mmol) se sometieron a reacción de forma análoga al procedimiento del ejemplo de síntesis nº 35). Sólido blanco. Rendimiento: 0,08 g (49% del valor teórico).

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,78 (d, 1H, J = 2,21 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 6,5 (dd, 1H, J = 8,16 Hz y 2,2 Hz), 4,58 (s, 2H), 4,38 (t, 2H, J = 8,34 Hz), 4,28 (t, 2H, J = 7,64 Hz), 3,89 (t, 2H, J = 7,64 Hz), 3,19 (t, 2H, J = 7,16 Hz), 3,08 (t, 2H, J = 8,36 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,22 (m, 2H), 2,03 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de forma análoga:

25 **Compuesto nº 2-42: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidín-4-il)indolín-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis nº 77)**

Sólido blanco. Rendimiento: 55 mg.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,77 (d, 1H, J = 2,24 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,2 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,52 (dd, 1H, J = 8 Hz y 2,28 Hz), 4,79 (s, 2H), 4,37 (t, 2H, J = 8,44 Hz), 3,19 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 3,07 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 2,96 (s, 3H), 2,87-2,82 (m, 5H), 2,01 (p, 2H, J = 7,44 Hz).

30 **Compuesto nº 2-128: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidín-4-il)indolín-6-il)oxi)-1-morfolinetanona (ejemplo de síntesis nº 78)**

Sólido amarillo. Rendimiento: 75 mg (40% del valor teórico).

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,77 (d, 1H, J = 2,21 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 3,88 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 6,51 (dd, 1H, J = 8,2 Hz y 2,2 Hz), 4,81 (s, 2H), 4,37 (t, 2H, J = 8,32 Hz), 3,54-3,3 (m, 8H), 3,19 (t, 2H, J = 7,32 Hz), 3,07 (t, 2H, J = 8,16 Hz), 2,85 (t, 3H, J = 7,8 Hz), 2,01 (m, 2H).

Compuesto nº 2-129: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidín-4-il)indolín-6-il)oxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (ejemplo de síntesis nº 79)

Sólido amarillo. Rendimiento: 0,06 g (39% del valor teórico).

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,75 (d, 1H, J = 2,04 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 8,2 Hz y 2,2 Hz), 4,79 (s, 2H), 4,37 (t, 2H, J = 8,36 Hz), 3,42 (bs, 4H), 3,19 (t, 2H, J = 7,36 Hz), 3,07 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,26-2,20 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,01 (m, 2H).

Compuesto nº 2-64: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidín-4-il)indolín-6-il)oxi)-N-ciclopropil-N-metilacetamida (ejemplo de síntesis nº 80)

45 Sólido blanco. Rendimiento: 0,06 g (18% del valor teórico).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,74 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 3,76 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 3,52 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 7,88 Hz), 4,91 (s, 2H), 4,36 (t, 2H, J = 8,12 Hz), 3,19 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,08 (t, 2H, J = 8,08 Hz), 2,86 (t, 2H, J = 7,74 Hz), 2,79 (bs, 4H), 2,01 (p, 2H, J = 7,16 Hz), 0,75-0,65 (m, 4H).

50 **Compuesto nº 2-65: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidín-4-il)indolín-6-il)oxi)-N-(oxetan-3-il)acetamida (ejemplo de síntesis nº 81)**

Sólido amarillento. Rendimiento: 75 mg (33% del valor teórico).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,78 (d, 1H, J = 4,52 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,58 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,86 (m, 1H), 4,68 (t, 2H, J = 7,12 Hz), 4,52-4,49 (m, 4H), 4,39 (t, 2H, J = 8,08 Hz), 3,20 (t, 2H, J = 7,32 Hz), 3,09 (t, 2H, J = 8,36 Hz), 2,86 (t, 2H, J = 7,76 Hz), 2,01 (m, 2H).

- 5 **Compuesto nº 2-66:** 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N-isopropilacetamida (ejemplo de síntesis nº 82)

Sólido blanco. Rendimiento: 0,07 g (21 % del valor teórico).

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,86 (d, 1H, J = 1,84 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 8,04 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 3,88 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,56 (dd, 1H, J = 8,12 Hz y 2,12 Hz), 4,44 (s, 2H), 4,39 (t, 2H, J = 8,44 Hz), 4,0-3,9 (m, 1 H), 3,20 (t, 2H, J = 7,16 Hz), 3,08 (t, 2H, J = 8,44 Hz), 2,86 (t, 2H, J = 7,76 Hz), 2,01 (m, 2H), 1,07 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Compuesto nº 2-67: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N-(ciclopropilmetil)-N-metilacetamida (ejemplo de síntesis nº 83)

Sólido blanco. Rendimiento: 0,05 g (29% del valor teórico).

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100°C, δ ppm): 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,56 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 4,76 (s, 2H), 4,37 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 3,24-3,09 (m, 7H), 3,01 (s, 2H), 2,88 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 2,06 (m, 2H), 1,0-0,85 (m, 1 H), 0,46-0,39 (m, 2H), 0,3-0,2 (m, 2H).

Compuesto nº 2-68: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N-etilacetamida (ejemplo de síntesis nº 84)

- 20 Sintetizada de forma análoga a la descrita para el ejemplo de síntesis nº 41. Sólido verdoso claro. Rendimiento: 0,06 g (43% del valor teórico).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,01 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 2,16 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 3,96 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 6,57 (dd, 1H, J = 8,16 y 2,32 Hz), 4,46 (s, 2H), 4,38 (t, 2H, J = 8,32 Hz), 3,21-3,06 (m, 6H), 2,85 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,01 (m, 2H), 1,03 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

- 25 **Compuesto nº 2-69:** 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N-(2-hidroxietil)acetamida (ejemplo de síntesis nº 85)

El compuesto buscado se preparó análogamente al procedimiento del ejemplo de síntesis nº 55. Sólido blanco. Rendimiento: 45 mg (27% del valor teórico).

- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,92 (t, 1H, J = 4,1 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 1,89 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 3,88 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,58 (dd, 1H, J = 8,0 Hz y 1,88 Hz), 4,70 (t, 1H, J = 5,48 Hz), 4,49 (s, 2H), 4,38 (t, 2H, J = 8,44 Hz), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,23-3,18 (m, 4H), 3,08 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 2,86 (t, 2H, J = 7,76 Hz), 1,99 (m, 2H).

Compuesto nº 2-70: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N-metilacetamida (ejemplo de síntesis nº 86)

- 35 A una solución del ácido acético 76b) (0,15 g, 0,35 mmol) en diclorometano (5,0 ml) se añadió, gota a gota a 0°C, cloruro de oxalilo (0,06 ml, 0,7 mmol) y una cantidad catalítica de DMF (0,03 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después se evaporó el disolvente, el residuo se redisolvió en diclorometano (5,0 ml) y se añadió dimetilamina (2M en THF, 0,52 ml, 1,05 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y la parte testante se purificó primero mediante cromatografía flash en columna [diclorometano/metanol = 50:1] y después mediante TLC preparativa.
- 40 Sólido amarillo. Rendimiento: 0,05 g (32% del valor teórico).

- 45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,95 (bs, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 3,88 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 3,96 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,57 (dd, 1H, J = 7,96 Hz y 2,04 Hz), 4,48 (s, 2H), 4,38 (t, 2H, J = 8,28 Hz), 3,20 (t, 2H, J = 7,28 Hz), 3,08 (t, 2H, J = 8,16 Hz), 2,86 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,65 (d, 3H, J = 4,6 Hz), 2,01 (m, 2H).

Compuesto nº 2-71: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acetamida (ejemplo de síntesis nº 87)

Acoplamiento de amida con ácido acético 76b) como sustrato y EDCI y 1H-1,2,3-benzotriazol-1-olato de amonio (HOBt NH₃) como reactivos de acoplamiento de forma análoga al procedimiento de síntesis del ejemplo nº 41.

- 50 Sólido blanco. Rendimiento: 0,09 g.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,81 (d, 1H, J = 1,84 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 6,55 (dd, J = 8,12 y 2,0 Hz), 4,44 (s, 2H), 4,38 (t, 2H, J = 8,24 Hz), 3,19 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 3,08 (t, 2H, J = 8,28 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 7,68 Hz), 2,01 (m, 2H).

Compuesto n° 1-79: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acetato de metilo (ejemplo de síntesis n° 88)

Sintetizado a partir del ácido acético 76b) (0,15 g, 0,35 mmol) de forma análoga al procedimiento del ejemplo de síntesis n° 54. Sólido blanco. Rendimiento: 0,06 g (24% del valor teórico).

- 5 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,82 (d, 1H, J = 2,08 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 6,52 (dd, 1H, J = 8,12 y 2,2 Hz), 4,82 (s, 2H), 4,38 (t, 2H, J = 8,44 Hz), 3,66 (s, 3H), 3,20 (t, 2H, J = 7,32 Hz), 3,08 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 7,84 Hz), 2,01 (m, 2H).

Ejemplo de síntesis n° 89: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6-óxido-5-dihidrotieno-[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-indazol-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto n° 2-72)

- 10 89a) 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-indazol-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida

Preparada a partir de 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (0,25 g, 0,86 mmol) y 2-((1H-indazol-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (0,2 g, 0,86 mmol) sintetizada a partir de 1H-indazol-6-ol y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida de forma análoga a la descrita en el procedimiento 21c). Sólido amarillo. Rendimiento: 0,15 g (37% del valor teórico).

- 15 89b) 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-indazol-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida

A una solución de 89a) (140 mg, 0,3 mmol) en THF se le añadió ácido m-cloroperóxibenzoico (77%, 50 mg, 0,225 mmol) en THF (5 ml) bajo enfriamiento en baño de hielo. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y después se diluyó con salmuera (10 ml). La fase acuosa se extrajo con THF (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [diclorometano/metanol = 50:1]. Sólido amarillo. Rendimiento: 67 mg (44% del valor teórico).

- 20 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,53 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,1 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,07 (s, 2H), 4,83 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 4,63 (d, 2H, J = 14 Hz), 4,17 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 3,06 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).

Compuesto n° 2-73: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-indol-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis n° 90)

El compuesto buscado se sintetizó a partir de 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina y 2-((1H-indol-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida de forma análoga a la descrita para el ejemplo de síntesis n° 89. Sólido amarillo. Rendimiento: 145 mg (44% del valor teórico).

- 30 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,92 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 6,94 (dd, 1H, J = 2,1 y 8,6 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 4,89-4,86 (m, 3H), 4,71 (d, 1H, J = 16 Hz), 4,22-4,16 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

- 35 **Compuesto n° 2-74:** 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis n° 91)

Compuesto n° 2-75: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis n° 92)

Los compuestos 2-74 y 2-75 se sintetizaron a partir de 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (1,4 g, 5,0 mmol) y 2-((1H-benzo[d]imidazol-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (1,27 g, 5,0 mmol) en las dos etapas químicas tal como se describen para el ejemplo de síntesis n° 76). Los dos regioisómeros obtenidos se separaron después del último paso mediante SFC (cromatografía de fluido supercrítico) y las estructuras se asignaron en base a su actividad en ensayos primarios.

Compuesto 2-74: (pico 1): Sólido blanco. Rendimiento: 127 mg (18% del valor teórico).

- 45 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,68 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,73-7,7 (m, 2H), 7,32 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 2,1 y 8,9 Hz), 4,91-4,83 (m, 3H), 4,78 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 4,37 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,27 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).

Compuesto n° 2-75: (pico 2): Sólido blanco. Rendimiento: 95 mg (14% del valor teórico).

- 50 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,77 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,95-4,9 (m, 3H), 4,77 (d, 1H, J = 17,16 Hz), 4,42 (d, 1H, J = 16,7 Hz), 4,26 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 3,04 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).

Compuesto 2-76: 2-((3-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis n° 93)

Sintetizada de forma análoga a los ejemplos de síntesis nº 14 y 95. Sólido blanco. Rendimiento: 40 mg.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,89 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,32 (s, 2H), 6,87 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,86 (s, 2H), 4,77 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,5 (q, 2H, J = 17,3 Hz), 4,22 (d, 1H, J = 17,7 Hz), 2,93 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

- 5 **Compuesto nº 1-71:** ácido 2-(1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-il)acético (ejemplo de síntesis nº 94)

Sintetizado en dos etapas a partir de 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H- ciclopenta[d]pirimidina y 2-(1H-indol-5-il)acetato de metilo. Sólido blanco. Rendimiento: 165 mg.

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 12,4 (bs, 1 H), 8,32 (d, 1H, J = 8,52 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 3,48 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,8 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 3,65 (s, 2H), 3,19 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,03 (t, 2H, J = 7,64 Hz), 2,14 (m, 2H).

Compuesto nº 1-68: ácido 3-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidrobencoloxazol-6-carboxílico (ejemplo de síntesis nº 95)

- 15 Sintetizado a partir de 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidina y 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo análogamente al ejemplo de síntesis nº 14 en tres etapas que comprenden una reacción de Buchwald-Hartwig, una desmetilación con BBr₃ en diclorometano y una ciclación con CDI. Sólido blanco. Rendimiento: 45 mg.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,94-7,90 (m, 2H), 7,8 (d, 1H, J = 3,96 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,28 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 3,11-3,05 (m, 4H), 2,1 (m, 2H).

- 20 **Compuesto nº 1-74:** Ácido 1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (ejemplo de síntesis nº 96)

Compuesto nº 1-63: Ácido 1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (ejemplo de síntesis nº 97)

- 25 Preparados a partir de 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina y 1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo en dos etapas, en concreto una reacción de Buchwald-Hartwig y una saponificación de éster con hidróxido de litio en THF/agua. Los dos regioisómeros obtenidos se separaron después del último paso mediante HPLC. Las estructuras se asignaron en base a la actividad de los compuestos en ensayos primarios.

Ejemplo 96 (pico 1): Sólido blanco. Rendimiento: 28 mg.

- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 13,0 (bs, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,01 -7,99 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, J = 3,36 Hz), 3,3-3,28 (m, 2H, oscurecido por pico de agua), 3,1 (t, 2H, J = 7,84 Hz), 2,18 (m, 2H).

Ejemplo 97 (pico 2): Sólido blanco. Rendimiento: 0,05 g.

- 35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 13,0 (bs, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,38-8,35 (m, 2H), 8,07 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 3,84 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 3,27-3,26 (m, 2H, oscurecido por pico de agua), 3,1 (t, 2H, J = 7,24 Hz), 2,1 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se obtuvieron aplicando vías de síntesis análogas a las descritas para los ejemplos de síntesis nº 21-23:

- 40 **Compuesto nº 1-5:** ácido 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético (ejemplo de síntesis nº 98)

Rendimiento: 0,09 g. Sólido amarillo claro.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 12,32 (bs, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 1,28 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 8,68 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,72 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 4,49 (s, 2H), 4,37 (t, 2H, J = 8,24 Hz), 4,2 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,15 (2H, J = 8,16 Hz).

- 45 **Compuesto nº 1-8:** ácido 2-(1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-óxido-5,7-dihidrotieno-[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético (ejemplo de síntesis nº 99)

Sólido amarillo. Rendimiento: 60 mg (19% del valor teórico).

- 50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 12,3 (bs, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 1,64 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 1,72 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,72 Hz), 7,2 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 8,32 Hz), 4,74 (d, 1H, J = 16,32 Hz), 4,52-4,43 (m, 2H), 4,38-4,27 (m, 2H), 4,02 (d, 1H, J = 16,84 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,24-3,11 (m, 2H).

Compuesto nº 1-23: ácido 2-(1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético (ejemplo de síntesis nº 100)

Sólido amarillo. Rendimiento: 1,7 g

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,01 (d, 1H, J = 8,32 Hz), 7,56 (t, 1H, J = 3,52 Hz), 7,16- 7,11 (m, 2H), 6,83 (d, 1H, J = 3,08 Hz), 4,51 (s, 2H), 4,39 (t, 2H, J = 8,16 Hz), 4,16 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,15 (t, 2H, J = 7,88 Hz).

Compuesto nº 1-24: ácido 2-(1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético (ejemplo de síntesis nº 101)

Sólido amarillo. Rendimiento: 52 mg.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 12,29 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 3,8 Hz), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, J = 2,84 Hz), 4,72 (d, 1H, J = 16,28 Hz), 4,48-4,27 (m, 4H), 3,96 (d, 1H, J = 16,88 Hz), 3,54 (s, 2H), 3,25-3,1 (m, 2H).

Compuesto nº 1-80: ácido 2-(1-(2-(benzo[b]tiofen-2-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético (ejemplo de síntesis nº 102)

15 Sólido amarillo claro. Rendimiento: 77 mg (15% del valor teórico).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,26 (s, 1H), 8,2 (d, 1H, J = 8,48 Hz), 8,0 (d, 1H, J = 6,25 Hz), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,22-7,2 (m, 2H), 4,76 (d, 1H, J = 16,44 Hz), 4,54-4,44 (m, 3H), 4,34-4,3 (m, 1H), 4,02 (d, 1H, J = 16,76 Hz), 3,56 (s, 2H), 3,15-3,16 (m, 2H).

Compuesto nº 1-81: ácido 2-(1-(2-(benzofuran-5-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético (ejemplo de síntesis nº 103)

20 Sólido blanco. Rendimiento: 51 mg (19% del valor teórico).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 12,26 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J = 8,68 Hz), 8,07-8,05 (m, 2H), 7,73 (d, 1H, J = 8,64 Hz), 7,2-7,16 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, J = 1,28 Hz), 4,75 (d, 1H, J = 16,28 Hz), 4,54-4,46 (m, 2H), 4,39-4,29 (m, 2H), 4,03 (d, 1H, J = 16,68 Hz), 3,56 (s, 2H), 3,26-3,13 (m, 2H).

25 **Compuesto nº 1-18:** ácido 2-(1-(2-(4-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético (ejemplo de síntesis nº 104)

En la preparación del compuesto buscado se aplicó la vía de síntesis descrita para el ejemplo de síntesis nº 5. Sólido amarillo. Rendimiento: 0,09 g.

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 12,23 (bs, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 7,7-7,67 (m, 2H), 7,14-7,1 (m, 2H), 4,38 (t, 2H, J = 8,36 Hz), 3,52 (s, 2H), 3,21 (t, 2H, J = 7,12 Hz), 3,15 (t, 2H, J = 8,24 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 7,64 Hz), 2,05-2,0 (m, 2H).

Compuesto nº 1-19: ácido 2-(1-(2-(5-clorotiofen-3-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético (ejemplo de síntesis nº 105)

Sintetizado de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5. Sólido blanco. Rendimiento: 0,12 g.

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 12,24 (bs, 1H), 8,12-8,08 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,14-7,1 (m, 2H), 4,36 (t, 2H, J = 7,52 Hz), 3,51 (s, 2H), 3,21 -3,12 (m, 4H), 2,85 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,03- 1,99 (m, 2H).

Compuesto nº 1-16: ácido 2-(1-(2-(5-cianotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético (ejemplo de síntesis nº 106)

Preparado en tres etapas a partir de 2,4-dicloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidina y 2-(indolin-5-il)acetato de metilo de forma análoga al ejemplo nº 20. Sólido amarillo. Rendimiento: 0,12 g.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 12,26 (bs, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 8,64 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 3,76 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,16-7,14 (m, 2H), 4,0 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,52 (s, 2H), 3,25 (t, 2H, J = 7,36 Hz), 3,16 (t, 2H, J = 8,28 Hz), 2,88 (t, 2H, J = 7,56 Hz), 2,05-2,01 (m, 2H).

Compuesto nº 1-75: ácido 2-(1-(2-(5-carbamoitiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H- ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético (ejemplo de síntesis nº 107)

45 A una solución enfriada del ejemplo de síntesis nº 105 (0,18 g, 0,43 mmol) en THF (5 ml) se le añadió hidróxido de sodio (0,086 g, 2,16 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (15 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 15 ml). Después, la fase acuosa se acidificó con bisulfato de sodio y se añadió salmuera (30 ml) y THF (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Finalmente, la parte restante se lavó con metanol/diclorometano = 1 : 100 (3 x 20 ml). Sólido amarillo. Rendimiento: 95 mg (52% del valor teórico).

50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 12,28 (bs, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 8,1 (bs, 1H), 7,8-7,74 (m, 2H), 7,5 (bs, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 4,37 (t, 2H, J = 8,32 Hz), 3,53 (s, 2H), 3,23-3,13 (m, 4H), 2,86 (t, 2H, J = 7,76 Hz), 2,03-1,99 (m, 2H).

5 **Ejemplo de síntesis nº 108: ácido 2-(1-(2-(tiazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético (compuesto nº 1-17)**

108a) 2-(1-(2-(tiazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acetato de metilo

A una solución de 2-(1-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acetato de metilo (0,18 g, 0,52 mmol) y 5-tributylestannanil-tiazol (0,235 g, 0,629 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (18,38 mg, 0,026 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con una disolución saturada de fluoruro de potasio (10 ml), se agitó durante 10 minutos y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice que contenía un 10% de fluoruro de potasio; acetato de etilo/hexano = 3:10]. Sólido blanco. Rendimiento: 0,08 g (39% del valor teórico).

15 108b) Ácido 2-(1-(2-(tiazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-5-il)acético

Hidrólisis de éster de 107a) con agitación con hidróxido de sodio en metanol a 75°C. Sólido amarillo claro. Rendimiento: 0,05 g.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 12,24 (bs, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 7,15-7,11 (m, 2H), 4,38 (t, 2H, J = 8,36 Hz), 3,52 (s, 2H), 3,24 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,15 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,87 (t, 2H, J = 7,88 Hz), 2,05-1,9 (m, 2H).

20 **Ejemplo de síntesis nº 109: 2-((1-(2-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 2-77)**

109a) 2-((1-(2-cloro-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acetato de etilo

A una solución de 2,4-dicloro-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (3 g, 14,5 mmol) y 2-(indolin-6-il)oxi)acetato de etilo (2,5 g, 11,6 mmol) en dioxano seco (80 ml) se añadió, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, carbonato de cesio (5,19 g, 15,95 mmol), BINAP (0,54 g, 0,87 mmol) y acetato de paladio (II) (0,16 g, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó primero mediante cromatografía flash en columna [diclorometano con un 0-10% de acetato de etilo] y finalmente por trituración en acetona/THF = 1:2. Sólido blanco. Rendimiento: 2,3 g (40% del valor teórico).

109b) Ácido 2-((1-(2-cloro-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acético

Una solución de hidróxido de sodio 1N (50,6 ml, 50,63 mmol) se añadió al etil éster 109a) (6,6 g, 16,87 mmol) en 1,4-dioxano/etanol (1 : 1; 120 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se retiraron por destilación y la parte restante se diluyó con agua y se acidificó con una disolución saturada de bisulfato de sodio a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, el precipitado se retiró por filtración, se codestiló repetidamente con tolueno y se secó. Sólido amarillo claro. Rendimiento: 5,8 g (94% del valor teórico).

109c) Ácido 2-((1-(2-cloro-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acético

A una solución de 109b) (5,6 g, 15,4 mmol) en THF seco (1.000 ml) se le añadió ácido m-cloroperóxibenzoico (77%, 2,94 g, 13,1 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se vertió sobre salmuera y se agitó durante otros 15 minutos. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se trituró con acetona/hexano y finalmente se codestiló con tolueno. Sólido blanco. Rendimiento: 4,5 g (77% del valor teórico).

109d) 2-((1-(2-cloro-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida

A una solución de ácido acético 109c) (5,0 g, 13,2 mmol) en THF/DMF = 100:1 (252,5 ml) se añadió HATU (6,0 g, 15,82 mmol), diisopropiletilamina (9,4 ml, 52,76 mmol) y dimetilamina (2M en THF, 13,2 ml, 26,38 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con una disolución saturada de cloruro de amonio, una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna [metanol/diclorometano = 1:30]. Sólido blanco. Rendimiento: 3,2 g (60% del valor teórico).

109e) 2-((1-(2-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida

Se sometieron a una reacción de Suzuki cloruro de pirimidina 109d) (100 mg, 0,25 mmol) y ácido 4-ciano-3-fluorofenilborónico (50 mg, 0,32 mmol) de forma análoga al procedimiento para la síntesis del ejemplo nº 70. Sólido marrón claro. Rendimiento: 81 mg (65% del valor teórico).

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,35 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 8,1 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,6 (dd, 1H, J = 1,8 y 7,84 Hz), 4,77-4,73 (m, 3H), 4,58-4,49 (m, 2H), 4,4-4,31 (m, 2H), 4,06 (d, 1H, J = 16,92 Hz), 3,16-3,07 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de forma análoga:

Compuesto nº 1-38: 2-((1-(2-(2-fluoropiridin-4-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis nº 110)

- 10 Sólido amarillo. Rendimiento: 40 mg.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,43 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,6 (dd, 1H, J = 2,2 y 8,1 Hz), 4,78-4,74 (m, 3H), 4,59-4,48 (m, 2H), 4,42-4,3 (m, 2H), 4,06 (d, 1H, J = 17 Hz), 3,2-3,08 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

- 15 **Compuesto nº 2-139:** 2-((1-(2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis nº 111)

Sólido amarillento. Rendimiento: 45 mg.

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9,11 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,56 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,7 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,57 (dd, 1H, J = 2,2 y 8,1 Hz), 4,78 (s, 2H), 4,72 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 4,53-4,43 (m, 2H), 4,37-4,26 (m, 2H), 4,02 (d, 1H, J = 16 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,18-3,07 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

Compuesto nº 2-78: 2-((1-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis nº 112)

Sólido naranja claro. Rendimiento: 58 mg.

- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,23-8,2 (m, 2H), 7,76 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,6 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,6-6,58 (m, 1H), 4,77-4,71 (m, 3H), 4,56-4,44 (m, 2H), 4,38-4,18 (m, 2H), 4,04 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 3,18-3,05 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

Compuesto nº 2-140: N,N-dimetil-2-((1-(2-(2-metiltiazol-5-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acetamida (ejemplo de síntesis nº 113)

Sólido amarillo claro. Rendimiento: 66 mg.

- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,31 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,59-6,57 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,71 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 4,52-4,46 (m, 2H), 4,37 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,99 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 3,15-3,11 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

Compuesto nº 2-79: 2-((1-(2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis nº 114)

- 35 Sólido amarillo. Rendimiento: 70 mg.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 10,44 (s, 1H), 8,05-8,02 (m, 2H), 7,62 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 9,1 Hz), 6,57 (dd, 1H, J = 2,2 y 8,2 Hz), 4,71-4,67 (m, 3H), 4,51-4,45 (m, 2H), 4,35-4,28 (m, 2H), 3,99 (d, 1H, J = 16,9 Hz), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,8 (s, 3H).

Compuesto nº 2-80: 5-(4-(6-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)indolin-1-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)tiopen-2-carboxamida (ejemplo de síntesis nº 115)

- 40 Sólido amarillo claro. Rendimiento: 45 mg.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,09 (bs, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 3,28 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 3,44 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,54 (bs, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 7,92 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 4,81 (s, 2H), 4,74-4,7 (m, 1H), 4,52-4,47 (m, 2H), 4,4-4,29 (m, 2H), 3,99 (d, 1H, 16 Hz), 3,15-3,07 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

- 45 **Compuesto nº 2-81:** 5-(4-(6-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)indolin-1-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)tiopen-2-carboxamida (ejemplo de síntesis nº 116)

Sólido blanco. Rendimiento: 0,04 g.

- 50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,1 (bs, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 1,68 Hz), 7,55 (bs, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,62 (dd, 1H, J = 8,24 y 1,88 Hz), 4,87 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,34 (t, 2H, J = 8,12 Hz), 3,08 (t, 2H, J = 8,04 Hz), 2,98 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

Compuesto nº 2-82: 2-((1-(2-(5-cianotiofen-2-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4- d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis nº 117)

Sólido amarillo. Rendimiento: 95 mg.

- 5 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 8,04 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 1,92 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,44 Hz), 6,6 (dd, 1H, J = 8,12 y 2,12 Hz), 4,81 (s, 2H), 4,74 (d, 1H, J = 16,48 Hz), 4,54-4,5 (m, 2H), 4,48-4,28 (m, 2H), 4,02 (d, 1H, J = 16 Hz), 3,16-3,04 (2H, m), 2,98 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

Compuesto nº 2-83: 2-((1-(2-(5-cianotiofen-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4- d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis nº 118)

Sólido amarillo. Rendimiento: 0,17 g.

- 10 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 8,03 (d, 1H, J = 3,88 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 3,88 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 6,64-6,62 (m, 1H), 4,9 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,36 (t, 2H, J = 8 Hz), 3,08 (t, 2H, J = 8 Hz), 2,97 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

Compuesto nº 2-84: 2-((1-(2-(5-cianotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis nº 119)

- 15 Sólido amarillo claro. Rendimiento: 43 mg.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 8,0 (d, 1H, J = 3,88 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 3,92 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 2,04 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,55 (dd, 1H, J = 8,12 y 2,16 Hz), 4,8 (s, 2H), 4,39 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,24 (t, 2H, J = 7,24 Hz), 3,08 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 2,99 (s, 3H), 2,89 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,82 (s, 3H), 2,03 (m, 2H).

Compuesto nº 2-55: 5-(4-(6-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)indolin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)tiofen-2-carboxamida (ejemplo de síntesis nº 120)

- 20 Sólido amarillo claro. Rendimiento: 45 mg.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 8,05 (bs, 1H), 7,83-7,74 (m, 3H), 7,49 (bs, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 8,04 Hz), 4,8 (s, 2H), 4,38 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,2 (t, 2H, J = 7,28 Hz), 3,08 (t, 2H, J = 8,16 Hz), 2,97 (s, 3H), 2,87 (t, 2H, J = 7,68 Hz), 2,81 (s, 3H), 2,02 (m, 2H).

- 25 **Compuesto nº 2-46:** 2-((1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis nº 121)

Sólido blanco. Rendimiento: 0,08 g.

- 30 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 7,76 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,54 (t, 1H, J = 4,08 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 2,84 Hz), 6,51 (dd, 1H, J = 8,08 Hz y 2,0 Hz), 4,79 (s, 2H), 4,36 (t, 2H, J = 8,28 Hz), 3,18 (t, 2H, J = 7,16 Hz), 3,07 (t, 2H, J = 8,51 Hz), 2,97 (s, 3H), 2,85-2,81 (m, 5H), 2,0 (m, 2H).

Compuesto nº-34: 2-((1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H- ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis nº 122)

Sólido blanco. Rendimiento: 0,12 g

- 35 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 8,15 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 12,88 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,28 (t, 1H, J = 8,72 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,53-6,50 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,37 (t, 2H, J = 8,36 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,18 (t, 2H, J = 7,12 Hz), 3,08 (t, 2H, J = 7,96 Hz), 2,94 (s, 3H), 2,89 (t, 2H, J = 7,92 Hz), 2,66 (s, 3H), 2,03 (m, 2H).

Compuesto nº 2-86: 2-((1-(2-(4-bromo-3-fluorofenil)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis nº 123)

- 40 El compuesto buscado se obtuvo aplicando la misma estrategia de síntesis que para la preparación de los ejemplos 21 / 22. Sólido amarillo. Rendimiento: 93 mg.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 8,18-8,14 (m, 2H), 7,9-7,87 (m, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 7,64 Hz), 6,6-6,58 (m, 1H), 4,77-4,7 (m, 3H), 4,56-4,48 (m, 2H), 4,38-4,34 (m, 2H), 4,04 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 3,15-3,1 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

- 45 **Compuesto nº 2-34:** 2-((1-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4- d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis nº 124)

Preparada de acuerdo con la estrategia de síntesis aplicada para los ejemplos 21 / 22. Sólido amarillo claro. Rendimiento: 0,08 g.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,65-7,62 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 6,87 (t, 1H, J = 1,52 Hz), 6,56 (dd, 1H, J = 8,2 y 2,1 Hz), 4,81 (s, 2H), 4,68-4,37 (m, 5H), 3,99 (d, 1H, J = 16,56 Hz), 3,31 -3,05 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

5 **Compuesto nº 2-36:** 2-((1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis nº 125)

Se utilizó la misma estrategia de síntesis que para la preparación de los compuestos de acuerdo con los ejemplos de síntesis nº 21 / 22. Sólido blanco. Rendimiento: 75 mg.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,19 (d, 1H, J = 8,88 Hz), 8,07 (dd, 1H, J = 12,8 y 1,8 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 2,12 Hz), 7,32 (t, 1H, J = 8,72 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 6,57 (dd, 1H, J = 8,2 y 2,25 Hz), 4,77 (s, 2H), 4,7 (d, 1H, J = 16,36 Hz), 4,53-4,44 (m, 2H), 4,35-4,26 (m, 2H), 4,01 (d, 1H, J = 16,92 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,8 (s, 3H).

15 Los ejemplos indicados en la tabla 4 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente procedimiento general: a una mezcla de 2-((1-(2-cloro-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (100 μmol, 1,0 eq.), un ácido borónico (150 μmol, 1,5 eq.) y una disolución de hidróxido de sodio 2N (610 μmol, 6,1 eq.) en DME (3,0 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (3 μmol, 0,03 eq.) bajo atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 120°C durante 1 hora en un tubo sellado bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (2,5 ml) y se extrajo con diclorometano (2 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y finalmente se purificaron mediante HPLC preparativa.

20

Tabla 4:

Comp. nº	Nombre	Pico masa [M+H] ⁺
2-87	N,N-dimetil-2-[[1-(6-oxo-2-p-tolil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]acetamida	463,2
2-88	2-[[1-[2-(2-metoxifenil)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	479,2
2-89	2-[[1-[2-(3-clorofenil)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	483,1
2-90	2-[[1-[2-(4-clorofenil)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	483,1
2-91	2-[[1-[2-(3-metoxifenil)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	479,2
2-92	2-[[1-[2-(4-cianofenil)-6-oxo-5,7-dihidro-tieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	474,2
2-93	N,N-dimetil-2-[[1-(6-oxo-2-fenil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]acetamida	449,2
2-94	N,N-dimetil-2-[[1-(2-o-tolil-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]acetamida	463,2
2-95	N,N-dimetil-2-[[1-(2-m-tolil-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]acetamida	463,2
2-96	2-[[1-[2-(2-clorofenil)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	483,1
2-97	N,N-dimetil-2-[[1-[6-oxo-2-[2-(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]acetamida	517,1
2-98	2-[[1-[2-(3-cianofenil)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	474,2
2-99	2-[[1-[2-(4-fluorofenil)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	467,2
2-100	2-[[1-[2-(2-fluorofenil)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	467,2
2-24	2-[[1-[2-(3-fluorofenil)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	467,2
2-20	2-[[1-[2-(4-metoxifenil)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	479,2
2-101	N,N-dimetil-2-[[1-[6-oxo-2-[3-(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-acetamida	517,1
2-102	2-[[1-[2-(furan-3-il)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	439,1
2-145	2-[[1-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-oxo-5,7-dihidrotieno-[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	493,2

Comp. nº	Nombre	Pico masa [M+H] ⁺
2-146	N,N-dimetil-2-[[1-(6-oxo-2-quinolin-3-il-5,7-dihidrotieno-[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-acetamida	500,2
2-144	N,N-dimetil-2-[[1-(6-oxo-2-pirimidin-5-il-5,7-dihidrotieno-[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-acetamida	451,2
2-103	2-[[1-[2-(2-cianofenil)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	474,2
2-104	2-[[1-[2-(2-metanosulfonamido)fenil]-6-oxo-5,7-dihidro-tieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	542,2
2-105	2-[[1-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	480,2
2-106	N,N-dimetil-2-[[1-[2-(4-metilsulfonil-fenil)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]acetamida	527,1
2-107	N,N-dimetil-2-[[1-[2-(3-metilsulfonil-fenil)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]acetamida	527,1
2-147	2-[[1-[2-(1H-indol-6-il)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	488,2
2-148	2-[[1-(2-isoquinolin-6-il-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	500,2
2-149	N,N-dimetil-2-[[1-(6-oxo-2-quinolin-7-il-5,7-dihidrotieno-[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-acetamida	500,2
1-150	2-[[1-(2-isoquinolin-7-il-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	500,2
2-108	3-[4-[6-[(dimetilcarbamoil)metoxi]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il]-benzamida	492,2
2-109	2-[[1-[2-(4-acetilaminofenil)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	506,2
2-151	2-[[1-[2-(1H-indol-4-il)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	488,2
2-152	2-[[1-[2-(1H-indol-5-il)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	488,2
2-110	2-[[1-[2-(4-etoxifenil)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	493,2
2-111	2-[[1-[2-(4-cloro-3-metoxifenil)-6-oxo-5,7-dihidrotieno-[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	513,1
2-153	2-[[1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-oxo-5,7-dihidro-tieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	491,2
2-154	2-[[1-[2-(benzofuran-5-il)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	489,2
2-155	2-[[1-[2-(benzo[b]tiofen-5-il)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	505,1
2-112	2-[[1-[2-(4-fluor-2-metoxifenil)-6-oxo-5,7-dihidrotieno-[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	497,2
2-113	2-[[1-[2-(2,5-difluorfenil)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]oxi]-N,N-dimetil-acetamida	485,1

Ejemplo de síntesis 167: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N-ciclopropilacetamida (compuesto nº 2-114)

- 5 A una solución agitada de 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)acetato de metilo (300 mg, 0,68 mmol) en DMF/metanol (1:1; 10 ml) se le añadió ciclopropanoamina (0,14 ml, 2,04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó bajo vacío el sólido precipitado. Sólido blanco. Rendimiento: 200 mg (45% del valor teórico). Intervalo de fusión: 190-194°C.

LC-MS (método 3): R_t = 7,94 min, m/z: [M+H]⁺ = 466,8

- 10 **Compuesto nº 2-142:** 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-1-(pirrolidin-1-il)etanona (ejemplo de síntesis nº 168)

El compuesto nº 2-142 se preparó análogamente al ejemplo de síntesis nº 167. Sólido blanco. Rendimiento: 70 mg. Intervalo de fusión: 209-212°C.

LC-MS (método 3): R_t = 8,47 min, m/z: [M+H]⁺ = 481,2.

Ejemplo de síntesis nº 169: 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetiletanoamina (compuesto nº 3-7)169a) 1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-6-ol

5 Una solución de 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (10 g, 37,03 mmol, 1 eq.), indolin-6-ol (5 g, 37,03 mmol, 1 eq.) y ácido sulfúrico (6 ml, 111,0 mmol, 3 eq.) en n-butanol (100 ml) se agitó a 120°C durante 5 horas. El disolvente se evaporó bajo vacío, se añadió acetato de etilo (50 ml) y el precipitado se filtró. Rendimiento: 10 g (75% del valor teórico).

Espectroscopía de masas: m/z: [M+H]⁺ = 470,5169b) 2-((1-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetiletanoamina

15 Una mezcla que contenía el alcohol 169a) (300 mg, 0,81 mmol, 1 eq.), carbonato de cesio (789 mg, 2,43 mmol, 3,0 eq.) y clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanoamina (291 mg, 2,0 mmol, 2,5 eq.) en DMF (10 ml) se agitó a 120°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó y finalmente se purificó mediante TLC preparativa [metanol/diclorometano = 1:20]. Sólido blanco. Rendimiento: 100 mg (28% del valor teórico). Intervalo de fusión: 155- 158°C.

LC-MS (método 3): R_t = 10,11 min, m/z: [M+H]⁺ = 441,1.**Ejemplo de síntesis nº 170: 2-((1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6-imino-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 2-115)**170a) 2,2,2-trifluor-N-(2-(3-fluor-4-metoxifenil-4-hidroxi-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-6-ilideno)acetamida

20 A una suspensión agitada de 6-óxido de 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-hidroxi-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (500 mg, 1,70 mmol), 2,2,2-trifluoroacetamida (423 mg, 3,74 mmol), dímero de acetato de rodio (II) (75,0 mg, 0,17 mmol) y óxido de magnesio (309 mg, 7,48 mmol) en 1,4-dioxano seco (7 ml) a 40°C se le añadió diacetato de yodobenceno (1,09 g, 3,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Luego se añadió sílice (70-200 µm, ~ 1 g) y el disolvente se retiró cuidadosamente bajo presión reducida. El material absorbido se cargó en una columna flash de sílice y se purificó [heptano con un 0% - 100% de acetato de etilo] Sólido azul pálido. Rendimiento: 457 mg (66% del valor teórico).

Espectroscopía de masas: m/z: [M+H]⁺ = 406.170b) Trifluorometanosulfonato de 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6-óxido-6-((2,2,2-trifluoroacetil)imino)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-ilo

35 Una solución de anhídrido triflico (0,17 ml, 1,00 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 170a) (325 mg, 0,80 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,20 mmol) en diclorometano (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se cromatografió directamente en una columna flash de sílice [heptano con un 25% - 100% de acetato de etilo]. Sólido pálido. Rendimiento: 252 mg (58% del valor teórico).

Espectroscopía de masas: m/z: [M+H]⁺ = 538170c) N-(4-(6-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)indolin-1-il)-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-6-iliden)-2,2,2-trifluoroacetamida

40 Una solución de 170b) (250 mg, 0,47 mmol) y 2-(indolin-6-iloxi)-N,N-dimetilacetamida (204 mg, pureza = 76%, 0,71 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después se añadió sílice (1 g) y el disolvente se retiró cuidadosamente bajo presión reducida. El material absorbido se cargó en una columna flash de sílice y se purificó [heptano con un 0% - 100% de acetato de etilo]. Sólido pálido. Rendimiento 159 mg (56% del valor teórico).

45 Espectroscopía de masas: m/z: [M+H]⁺ = 608.170d) 2-((1-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6-imino-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida

50 A una suspensión agitada de 170c) (155 mg, 0,26 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (2,5 ml) y metanol (2,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió carbonato de potasio (70,5 mg, 0,51 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se vertió lentamente en agua (20 ml). Después de 5 minutos de agitación, el sólido se filtró, se lavó con agua (1 ml) y se secó en un horno de vacío a 40°C. Sólido pálido. Rendimiento 107 mg (82% del valor teórico).

Espectroscopía de masas: m/z: [M+H]⁺ = 512.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 12,8, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,69 (q, J = 15,2 Hz, 2H), 4,54-4,46 (m, 2H), 4,39 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,08 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

5 **Ejemplo de síntesis nº 171: 2-((1-(2-(3,4-difluorofenil)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 2-40)**

171a) 2-((1-(2-(3,4-difluorofenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida

10 A una solución de 6,6-dióxido de 4-cloro-2-(3,4-difluorofenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (0,40 g, 1,40 mmol) y 2-(indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (0,30 g, 1,40 mmol) en dioxano seco (50 ml) se añadió, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, carbonato de cesio (0,50 g, 1,54 mmol), BINAP (53 mg, 0,08 mmol) y acetato de paladio (II) (16 mg, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 100°C, después se enfrió y se filtró a través de un tampón de Celite®. El filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía flash en columna [diclorometano con un 0,5% de metanol]. Sólido parduzco. Rendimiento: 0,48 g (72% del valor teórico).

15 171b) 2-((1-(2-(3,4-difluorofenil)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida

20 A una solución del tioéter 171a) (150 mg, 0,32 mmol) en THF (30 ml) se le añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (77%, 53 mg, 0,24 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y la fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, los disolventes se retiraron ajo vacío y la parte restante se purificó mediante cromatografía flash en columna [diclorometano con un 2% de metanol]. Sólido amarillo claro. Rendimiento: 72 mg (46% del valor teórico).

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,27-8,23 (m, 2H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,59 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,2 Hz), 4,77 (s, 2H), 4,72 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,37-4,25 (m, 2H), 4,03 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

Los compuestos nº 2-18 y 2-141 se prepararon de forma análoga.

Compuesto nº 2-52: 2-((1-(2-(4-metoxifenil)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis nº 172)

Sólido amarillo claro. Rendimiento: 110 mg.

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,33 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,64 (bs, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,06 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,56 (dd, 1H, J = 2,1 y 8,1 Hz), 4,77 (s, 2H), 4,69 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 4,51-4,43 (m, 2H), 4,35-4,26 (m, 2H), 4,0 (d, 1H, J = 16,9 Hz), 3,16-3,07 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

Compuesto nº 2-141: 2-((1-(2-(5-metoxipiridin-2-il)-6-óxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis nº 173)

35 Sólido blanco. Rendimiento: 50 mg.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,46-8,37 (m, 3H), 7,54 (dd, 1H, J = 2,9 y 8,8 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,57 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,1 Hz), 4,86 (s, 2H), 4,78 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 4,55-4,48 (m, 3H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,03 (d, 1H, J = 16,9 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,16-3,12 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

40 **Ejemplo de síntesis nº 174: 2-((1-(2-(3,4-difluorofenil)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 2-41)**

45 A una solución del tioéter 171a) (0,15 g, 0,32 mmol) en THF (30 ml) se le añadió a 0°C ácido m-cloroperoxibenzoico (77%, 0,15 g, 0,70 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con salmuera y la fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna [diclorometano con un 1% de metanol]. Sólido amarillo claro. Rendimiento: 0,11 g (68 % del valor teórico).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,23-8,18 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,61 (dd, 1H, J = 2,0 y 8,2 Hz), 4,87 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,35 (t, 2H, J = 8 Hz), 3,08 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 2,93 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

50 El compuesto nº 2-21 se preparó análogamente:

Compuesto nº 2-21: 2-((1-(2-(4-metoxifenil)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis nº 175)

Sólido amarillo claro. Rendimiento: 55 mg.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,29 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,65 (bs, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,06 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 4,82 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,33 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,08 (t, 2H, J = 8 Hz), 2,92 (s, 3H), 2,8 (s, 3H).

5 **Compuesto n° 2-143:** 2-((1-(2-(5-metoxipiridin-2-il)-6,6-dióxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il)indolin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida (ejemplo de síntesis n° 176)

El compuesto buscado se sintetizó análogamente al ejemplo de síntesis n° 174, con la diferencia de que en la última etapa se utilizó MMPP como reactivo de oxidación (véase también el procedimiento 63f). Sólido amarillo claro. Rendimiento: 25 mg.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,45-8,33 (m, 3H), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,94 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,39 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,1 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 2,95 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

Ensayo HTRF® de AMPc para determinar la actividad de hPDE4B1

15 El efecto inhibitorio de los compuestos sobre la actividad enzimática de la PDE4B1 humana se mide mediante la cuantificación de 5'-adenosin monofosfato (5'-AMP), que se forma a partir de 3',5'-adenosin monofosfato cíclico (AMPc). En el ensayo se utilizaron enzima recombinante humana, expresada en células Sf9, y el método de detección HTRF (fluorescencia de resolución temporal homogénea).

20 El compuesto de ensayo o agua (control) se mezclaron con la enzima PDE4B1 recombinante humana (4,8 U) en un tampón consistente en tris-HCl 44,4 mM, MgCl₂ 5,28 mM, DTT 2,64 mM y 0,044% Tween 20 (pH 7,8). Después de añadir el sustrato enzimático AMPc (concentración final 40 nM), la mezcla se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió un aceptor de fluorescencia (Dye2 marcado con AMPc), un donador de fluorescencia (anticuerpo anti-AMPc marcado con un criptato de europio) y el inhibidor de fosfodiesterasa no específico IBMX (3-isobutil-1-metilxantina; concentración final 1 mM). Después de 60 minutos se midió la transferencia de fluorescencia, en correlación con la cantidad de AMPc restante, con un lector de microplacas (Rubystar, BMG) a λ_{ex} = 337 nm, λ_{em} = 620 nm y λ_{em} = 665 nm. La actividad enzimática se calculó a partir del cociente entre la señal medida a 665 nm y la señal medida a 620 nm. El resultado se expresó como porcentaje de inhibición de la actividad enzimática del control (sin inhibidor de PDE4) La enzima se omitió para medir el control basal. Los valores IC₅₀ (IC₅₀ = concentración que provoca una inhibición semimáxima de la actividad específica de control) se derivaron de las medidas de dosis-respuesta con ocho concentraciones diferentes (n = 2; N = 1-2).

30 Literatura: N. Saldou et al., Comparison of recombinant human PDE4 isoforms: interaction with substrate and inhibitors, Cell. Signal. vol. 10, n° 6, 427-440, 1998.

Varios compuestos de acuerdo con la invención fueron analizados con el ensayo arriba mencionado. Los resultados se muestran a continuación.

Tabla 5: porcentaje de inhibición de PDE4B con una concentración de sustrato de ensayo de 1 μ M):

Compuesto n°	Inhibición a una concentración de ensayo 1 μ M [%]	Compuesto n°	Inhibición a una concentración de ensayo 1 μ M [%]
1-1	102	1-61	82
1-2	91	1-63	35
1-3	83	1-64	28
1-5	98	1-65	34
1-8	102	1-66	61
1-10	96	1-68	34
1-11	100	1-69	61
1-12	108	1-70	61
1-13	78	1-71	64
1-15	100	1-72	59
1-16	95	1-73	80
1-17	83	1-74	31
1-18	92	1-75	101
1-19	85	1-77	62
1-20	92	1-78	25
1-21	88	1-79	88
1-22	115	1-80	108
1-23	93	1-81	106
1-24	111	2-18	105
1-25	103	2-20	98
1-39	63	2-21	88

ES 2 642 822 T3

Compuesto n°	Inhibición a una concentración de ensayo 1 μM [%]
1-50	76
1-59	76
1-60	67

Compuesto n°	Inhibición a una concentración de ensayo 1 μM [%]
2-24	115
2-33	100

Compuesto n°	Inhibición con una concentración de ensayo 1 μM [%]
2-34	73
2-36	98
2-37	96
2-40	119
2-41	85
2-42	79
2-45	105
2-46	94
2-48	94
2-49	127
2-54	54
2-55	52
2-56	68
2-57	89
2-58	70
2-59	76
2-60	75
2-61	60
2-62	91
3-8	32
2-64	65
2-65	5

Compuesto n°	Inhibición con una concentración de ensayo 1 μM [%]
2-66	32
2-67	6
2-68	2
2-69	4
2-70	23
2-71	14
2-72	102
2-73	116
2-74	80
2-75	39
2-76	62
2-77	92
2-78	105
2-79	92
2-80	(101% inh. a 0,1 μM)
2-81	(113% inh. a 0,1 μM)
2-82	99
2-83	97
2-84	91
2-85	99
2-86	111
2-87	112

Compuesto n°	Inhibición con una concentración de ensayo 1 μM [%]
2-88	73
2-89	119
2-90	117
2-91	117
2-92	97
2-93	121
2-94	91
2-95	113
2-96	107
2-97	93
2-98	98
2-99	104
2-100	100
2-101	120
2-102	110

Compuesto n°	Inhibición con una concentración de ensayo 1 μM [%]
2-110	119
2-111	72
2-112	64
2-113	99
2-114	38
2-115	106
2-116	121
2-117	88
2-118	93
2-119	107
2-120	116
2-121	111
2-122	40
2-123	95
2-124	104

Compuesto n°	Inhibición con una concentración de ensayo 1 μM [%]
2-103	91
2-104	85
2-105	77
2-106	104
2-107	113
2-108	62
2-109	98

Compuesto n°	Inhibición con una concentración de ensayo 1 μM [%]
2-125	85
2-126	104
2-127	43
2-128	85
2-129	48
2-130	87
2-131	90

Compuesto n°	Inhibición con una concentración de ensayo 1 μM [%]
2-132	91
2-133	94
2-134	77
2-135	97
2-136	98
2-137	97
2-138	102
2-138	101
2-140	95
2-141	98
2-142	61
2-143	87
2-144	92

Compuesto n°	Inhibición con una concentración de ensayo 1 μM [%]
2-145	95
2-146	104
2-147	86
2-148	100
2-149	92
2-150	126
2-151	108
2-152	88
2-153	97
2-154	104
2-155	102
3-6	103
3-7	48

Los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron un valor IC50 dentro de los siguientes intervalos:

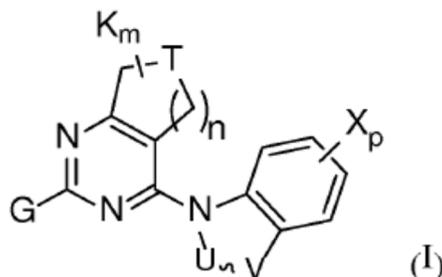
- 5 IC50 dentro del intervalo de 0,1 a 1 μM : compuestos n° 1-17, 1-39, 1-50, 1-60, 1-61, 1-66, 1-69, 1-70, 1-71, 1-72, 1-73, 1-77, 1-79, 2-34, 2-54, 2-56, 2-58, 2-59, 2-60, 2-64, 2-74, 2-76, 2-86, 2-88, 2-94, 2-97, 2-103, 2-104, 2-105, 2-111, 2-112, 2-128, 2-142, 2-143, 2-144, 3-1,3-3, 3-4, y 3-5.

- 10 IC50 por debajo de 0,1 μM : compuestos n 1-1, 1-2, 1-3, 1-5, 1-8, 1-10, 1-11, 1-12, 1-13, 1-15, 1-16, 1-18, 1-19, 2-18, 1-20, 1-21, 1-22, 1-23, 1-24, 1-25, 1-75, 1-80, 1-81, 2-18, 2-20, 2-21, 2-24, 2-31, 2-33, 2-36, 2-37, 2-40, 2-41, 2-42, 2-45, 2-46, 2-48, 2-49, 2-57, 2-61, 2-62, 2-72, 2-73, 2-77, 2-78, 2-79, 2-80, 2-81, 2-82, 2-83, 2-84, 2-85, 2-87, 2-89, 2-90, 2-91, 2-92, 2-93, 2-95, 2-96, 2-98, 2-99, 2-100, 2-101, 2-102, 2-106, 2-107, 2-109, 2-110, 2-113, 2-115, 2-116 a 2-121, 2-123, 2-124, 2-125, 2-126, 2-130, 2-131, 2-132, 2-133, 2-134, 2-135, 2-136, 2-137, 2-138, 2-139, 2-140, 2-141, 2-143, 2-145, 2-146, 2-147, 2-148, 2-149, 2-150, 2-151, 2-152, 2-153, 2-154, 2-155, y 3-6.

15

Reivindicaciones

1. Compuestos de pirimidina de fórmula general (I)



donde

- 5 G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z o un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z, pudiendo estar condensado dicho fenilo o dicho heterociclo aromático con un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, pudiendo dicho anillo condensado ser saturado, parcialmente insaturado o aromático, y estar sustituido con al menos un sustituyente Z;
- 10 Z es, independientemente entre sí, alquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), -S-alquilo(C₁-C₆), halógeno, hidroxilo o ciano, o es SO₂-alquilo(C₁-C₆), CONH₂, NHSO₂-alquilo(C₁-C₆), NHCO-alquilo(C₁-C₆), donde los alquilos mencionados son lineales o ramificados y pueden estar sustituidos;
- T es CR¹R² o S(O)_x o S(O)=NH;
- 15 x es 0, 1 o 2;
- R¹ y R² son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), preferiblemente alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₆), preferiblemente alcoxi(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₆), donde las cadenas alquilo mencionadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas;
- n es 1 o 2;
- 20 K es alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), halógeno, hidroxilo o ciano, donde las cadenas alquilo mencionadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas;
- M es 0, 1, 2, 3 o 4;
- 25 X es, independientemente entre sí alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcoxi(C₁-C₆), cicloalcoxi(C₃-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, C(O)-NH₂, C(O)-NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)-N(alquilo(C₁-C₆))₂, NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N(alquilo(C₁-C₆))₂, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, NH-CHO, NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆), S(O)₂-NH₂, S-alquilo(C₁-C₆), S(O)-alquilo(C₁-C₆), S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), O-alquil(C₁-C₄)-CN, O-alquil(C₁-C₄)-NH-CHO, O-alquil(C₁-C₆)-NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆) u O-alquil(C₁-C₄)-N(alquilo(C₁-C₆))₂, o es O-alquil(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄), donde las cadenas alquilo citadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas, o es un agrupamiento químico L-CO₂R³ u O-alquil(C₁-C₄)-CO-R⁴ (preferiblemente O-CH₂-COR⁴) o LCONR⁴;
- 30 R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado;
- R⁴ es NH₂, NHR⁵, NR⁵R⁶, alcoxi(C₁-C₆);
- 35 R⁵ y R⁶ son, independientemente entre sí, alquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alquil(C₁-C₆)cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo(C₃-C₆), o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 6 miembros saturado, opcionalmente sustituido con alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o con grupos hidroxilo, pudiendo dicho heterociclo tener opcionalmente al menos otro heteroátomo seleccionado entre O, S y N;
- 40 L es un enlace, alquilenilo(C₁-C₆), alquenilenilo(C₂-C₆), -O-alquilenilo(C₁-C₄), -NH-alquilenilo(C₁-C₄) o -NR³-alquilenilo(C₁-C₄), pudiendo los alquilenos o alquenilenos mencionados estar en cada caso sustituidos con uno o más átomos de halógeno (en particular flúor), o pudiendo los alquilenos o alquenilenos arriba mencionados estar sustituidos con uno o más grupos alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente metilo o etilo), o pudiendo reemplazarse una unidad CH₂ en los alquilenos o alquenilenos mencionados por un átomo de oxígeno;
- p es 1, 2, 3 o 4;

U~V es un agrupamiento químico en el que ~ representa un enlace simple o doble, U representa un átomo de carbono sustituido o no sustituido, un átomo de nitrógeno sustituido o no sustituido o un grupo carbonilo, y V representa un átomo de carbono sustituido o no sustituido, un átomo de nitrógeno sustituido o no sustituido o un átomo de oxígeno;

5 así como sales farmacológicamente tolerables, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos de los mismos.

2. Compuestos de pirimidina según la reivindicación 1, caracterizados porque

10 U~V se selecciona entre CR⁷R⁸-CR⁷R⁸; CR⁷=CR⁷, N=CR⁷, CR⁷=N, N=N, C(=O)-CR⁷R⁸, y C(=O)-O; y R⁷ y R⁸ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), CHF, CH₂F o CF₃, hidroxialquilo(C₁-C₄), F, Cl, Br, hidroxilo o ciano.

3. Compuestos de pirimidina según la reivindicación 1 o 2, caracterizados porque T es CH₂, S, SO, SO₂ o SONH.

4. Compuestos de pirimidina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque U~V se selecciona entre CH₂-CH₂, CH=CH, N=CH, CH=N, N=N, C(=O)-CH₂, y C(=O)-O.

15 5. Compuestos de pirimidina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque

X es O-alquil(C₁-C₄)-CN, O-alquil(C₁-C₄)-NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆), O-alquil(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄), L-CO₂R³, O-alquil(C₁-C₄)-CO-R⁴ o LCONR⁴;

R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado;

R⁴ es NH₂, NHR⁵, NR⁵R⁶, alcoxi(C₁-C₆);

20 R⁵ y R⁶ son, independientemente entre sí, alquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆) (preferiblemente como ciclopropilo), alquil(C₁-C₆)cicloalquilo(C₃-C₆) (preferiblemente CH₂-ciclopropilo), heterocicloalquilo(C₃-C₆) o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 6 miembros saturado, opcionalmente sustituido con alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o con grupos hidroxilo, pudiendo dicho heterociclo tener opcionalmente al menos otro heteroátomo seleccionado entre O, S y N;

25

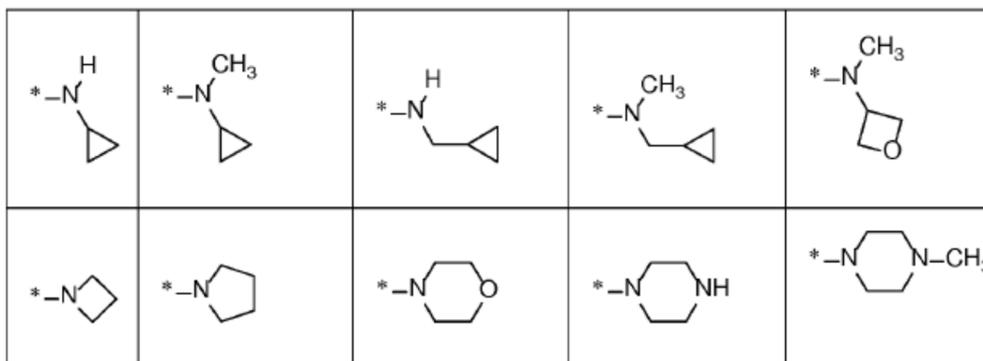
L es un enlace o metileno, pudiendo el metileno estar sustituido con uno o dos átomos de halógeno.

6. Compuestos de pirimidina según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque

X es O-alquil(C₁-C₄)-CN, O-alquil(C₁-C₄)-NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆), O-alquil(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄), L-CO₂R³, O-alquil(C₁-C₄)-CO-R⁴ o LCONR⁴;

30 R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado;

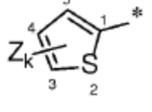
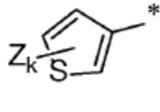
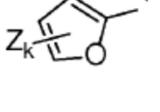
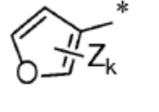
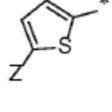
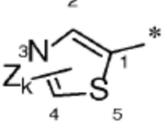
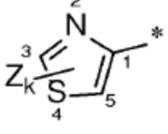
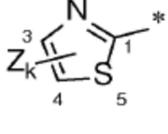
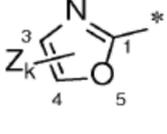
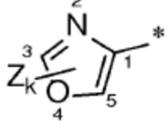
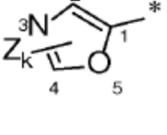
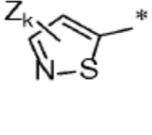
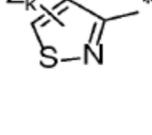
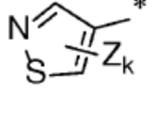
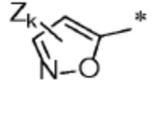
R⁴ es NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHC₂H₅, NHCH(CH₃)₂, NHCH₂CH₂OH, OCH₃ o uno de los siguientes grupos



L es un enlace o metileno, pudiendo el metileno estar sustituido con uno o dos átomos de halógeno.

35 7. Compuestos de pirimidina según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados porque G se selecciona entre tienilo, furanilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo.

8. Compuestos de pirimidina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados porque G se selecciona entre los siguientes grupos G1 a G47

 <p>G1</p>	 <p>G2</p>	 <p>G3</p>	 <p>G4</p>	 <p>G5</p>
 <p>G6</p>	 <p>G7</p>	 <p>G8</p>	 <p>G9</p>	 <p>G10</p>
 <p>G11</p>	 <p>G12</p>	 <p>G13</p>	 <p>G14</p>	 <p>G15</p>

G16	G17	G18	G19	G20
G21	G22	G23	G24	G25
G26	G27	G28	G29	G30
G31	G32	G33	G34	G35
G36	G37	G38	G39	G40
G41	G42	G43	G44	G45
G46	G47			

donde el sitio marcado con un asterisco (*) indica el sitio de unión en la posición 2 del anillo de pirimidina;

Z es, independientemente entre sí, CH₃, OCH₃, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, SCH₃, Br, Cl, F, OH o CN, o SO₂CH₃, CONH₂, NHSO₂CH₃, o NHCOCH₃; y k es 0, 1, 2, 3 o 4.

5

9. Compuestos de pirimidina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque n es 1.

10. Compuestos de pirimidina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque n es 2.

11. Compuestos de pirimidina según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, caracterizados porque si G es tienilo, furanilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, entonces k es preferiblemente 0 o 1; si G es fenilo, entonces k es preferiblemente 1 o 2.
- 5 12. Compuestos de pirimidina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque p es 1 o 2.
13. Medicamento que contiene al menos un compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 12.
- 10 14. Compuestos tal como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 12, en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para su uso como medicamentos para el tratamiento de afecciones o enfermedades que pueden ser tratadas mediante la inhibición de la enzima PDE4, seleccionándose las afecciones o enfermedades que pueden ser tratadas mediante la inhibición de la enzima PDE4 de entre el siguiente grupo: enfermedades inflamatorias de las articulaciones, la piel y los ojos, enfermedades y dolencias gastrointestinales, enfermedades intestinales de los órganos internos; enfermedades hiperplásicas, enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas con una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, enfermedades del espectro fibrótico, cánceres, enfermedades metabólicas, trastornos psicológicos, y enfermedades del sistema nervioso periférico o central.
- 15
- 20