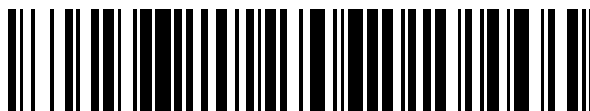


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 859**

51 Int. Cl.:

C07D 519/00 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2009 PCT/GB2009/001504**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2009 WO09153554**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2009 E 09766115 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2315768**

54 Título: **Derivados de tienopiridina como inhibidores de MEK**

30 Prioridad:

19.06.2008 GB 0811304

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

11.12.2017

73 Titular/es:

UCB BIOPHARMA SPRL (100.0%)

Allée de La Recherche 60

1070 Brussels, BE

72 Inventor/es:

**JOHNSON, JAMES, ANDREW;
BROOKINGS, DANIEL, CHRISTOPHER;
LANGHAM, BARRY, JOHN;
NEUSS, JUDI, CHARLOTTE y
THORNE, JOANNA, RACHEL**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 645 859 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tienopiridina como inhibidores de MEK

La presente invención se refiere a una clase de derivados de tienopiridina y a su uso en terapia. Más en particular, la invención trata de derivados de tieno[2,3-*b*]piridina que están sustituidos en la posición 2 con un resto anilino sustituido. Estos compuestos son inhibidores selectivos de enzimas MEK (MAPKK) y, en consecuencia, son beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de afecciones inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, proliferativas (incluidas las oncológicas) y nociceptivas adversas.

Las enzimas MEK están involucradas en diversas funciones fisiológicas y patológicas que se cree desempeñan un papel en un abanico de enfermedades humanas. Estas funciones se resumen en los párrafos [0004] y [0005] del documento US 2005/0049276 A1.

Los compuestos de uso en la presente invención, al ser inhibidores potentes y selectivos de MEK, son por tanto beneficiosos en el tratamiento y/o prevención de diversas dolencias humanas. Estas incluyen trastornos autoinmunes e inflamatorios tales como artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis y rechazo de trasplante; trastornos cardiovasculares, entre ellos trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión y contractilidad irregular del corazón (por ejemplo, durante un fallo cardíaco); trastornos proliferativos tales como reestenosis, y afecciones oncológicas que incluyen leucemia, glioblastoma, linfoma, melanoma y cánceres humanos del hígado, óseos, de piel, cerebro, páncreas, pulmón, mama, estómago, colon, recto, próstata, ovario y cérvix; y trastornos de dolor y nociceptivos, entre ellos dolor crónico y dolor neuropático.

Además, los compuestos de uso en la presente invención pueden ser beneficiosos como patrones farmacológicos para uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Así, los compuestos de uso en esta invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos capaces de fijarse a enzimas MEK humanas.

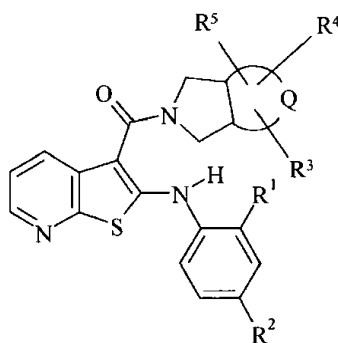
Se conocen en la técnica, por ejemplo a partir del documento WO 2007/088345, inhibidores de MEK basados en un sistema anular aromático bicíclico condensado unido a un resto anilino sustituido.

Sin embargo, en ningún lugar de la técnica anterior existe la descripción precisa de una clase de derivados de tieno[2,3-*b*]piridina, unidos por la posición 2 a un resto anilino sustituido, que estén sustituidos en la posición 3 con un grupo carbonilo unido a un anillo de pirrolidin-1-ilo que, a su vez, forme parte de un sistema anular bicíclico condensado que contenga heteroátomo. Se ha hallado ahora que tales compuestos son particularmente valiosos como inhibidores selectivos de enzimas MEK.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de MEK potentes y selectivos, que tienen una afinidad de unión (CI_{50}) hacia la enzima MEK1 y/o MEK2 humana de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, usualmente de 5 μ M o menos, típicamente de 1 μ M o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos y preferiblemente de 20 nM o menos (el experto apreciará que una cifra de CI_{50} inferior indica un compuesto *más activo*). Los compuestos de la invención pueden poseer una afinidad selectiva de al menos 10 veces, típicamente una afinidad selectiva de al menos 20 veces, adecuadamente una afinidad selectiva de al menos 50 veces e idealmente una afinidad selectiva de al menos 100 veces, hacia la enzima MEK1 y/o MEK2 humana en comparación con otras cinasas humanas.

Los compuestos de la presente invención tienen alta potencia e interesantes propiedades farmacocinéticas debido a su solubilidad y aclaramiento mejorados.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o *N*-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde

Q representa el residuo de un anillo heterocíclico de tres, cuatro, cinco o seis eslabones que contiene opcionalmente uno o dos enlaces dobles, en donde el anillo heterocíclico comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo;

5 R^1 representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, alcoxi C_{1-6} , trifluorometoxi, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} o alquilsulfonylo C_{1-6} ;

R^2 representa halógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-6} , alquino C_{2-6} , hidroxi-alquilo(C_{1-6}) o formilo;

10 R^3 y R^4 , si están presentes, representan de manera independiente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} -alcoxi(C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} -alquilo(C_{1-6}), alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonylo C_{1-6} , hidroxi, hidroxialquilo(C_{1-6}), aminoalquilo(C_{1-6}), nitroalquilo(C_{1-6}), halógeno, ciano, trifluorometilo, arilo, aril-alquilo(C_{1-6}), heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo(C_{1-6}), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C_{1-6}), oxo, tioxo, imino, alquilcarbonilo C_{2-6} , carboxi, alcoxycarbonilo C_{2-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquil(C_{1-6})amino, bis[hidroxialquil(C_{1-6})]amino, alquilamino C_{1-6} -alquilamino(C_{1-6}), cicloalquilamino C_{3-7} , arilamino, heteroarilamino, alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcoxycarbonilamino C_{2-6} , alcoxycarbonil(C_{2-6})-alquilamino(C_{1-6}), [alcoxycarbonil(C_{2-6})]alquil(C_{1-6})amino, bis[alcoxycarbonil(C_{2-6})-alquil(C_{1-6})]amino, alcoxycarbonilamino C_{2-6} -alquilo(C_{1-6}) o aminocarbonilo; o

15 R^3 y R^4 , cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, representan, cuando se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos ambos, cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo C_{3-7} , pudiendo estar cualquiera de estos grupos opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_{1-6} , hidroxi y amino y

20 R^5 , si está presente, representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

La presente invención proporciona también un compuesto de la fórmula (I) como se ha expuesto más arriba o una sal, solvato o *N*-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

25 Q representa el residuo de un anillo heterocíclico de tres, cuatro, cinco o seis eslabones que opcionalmente contiene un enlace doble, en donde el anillo heterocíclico comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo;

30 R^3 y R^4 , si están presentes, representan de manera independiente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} -alcoxi(C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} -alquilo(C_{1-6}), alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonylo C_{1-6} , hidroxi, hidroxialquilo(C_{1-6}), aminoalquilo(C_{1-6}), nitroalquilo(C_{1-6}), halógeno, ciano, trifluorometilo, arilo, aril-alquilo(C_{1-6}), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C_{1-6}), oxo, tioxo, alquilcarbonilo C_{2-6} , carboxi, alcoxycarbonilo C_{2-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquil(C_{1-6})amino, bis[hidroxialquil(C_{1-6})]amino, alquilamino C_{1-6} -alquilamino(C_{1-6}), cicloalquilamino C_{3-7} , arilamino, heteroarilamino, alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcoxycarbonilamino C_{2-6} , alcoxycarbonil(C_{2-6})-alquilamino(C_{1-6}), [alcoxycarbonil(C_{2-6})]alquil(C_{1-6})amino, bis[alcoxycarbonil(C_{2-6})-alquil(C_{1-6})]amino, alcoxycarbonilamino C_{2-6} -alquilo(C_{1-6}) o aminocarbonilo; o

35 R^3 y R^4 , cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, representan, cuando se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos ambos, cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo C_{3-7} , pudiendo estar cualquiera de los dos grupos opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_{1-6} , hidroxi y amino y

R^1 , R^2 y R^5 son como se han definido más arriba.

40 Para uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) serán sales farmacéuticamente aceptables. No obstante, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables, adecuadas, de los compuestos de esta invención incluyen sales por adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto de la invención con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, por ejemplo carboxi, las sales farmacéuticamente aceptables, adecuadas, de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo sales de sodio o de potasio; sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de calcio o de magnesio; sales de amonio y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

50 La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (I) antedichos. Tales solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, por ejemplo disolventes hidrocarburos tales como benceno o tolueno; disolventes clorados tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos tales como dietiléter o tetrahidrofurano; o disolventes ésteres tales como acetato de etilo. Como alternativa, los solvatos de los compuestos de fórmula (I) pueden formarse con agua, en cuyo caso serán hidratos.

55

- Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de la invención incluyen grupos alquilo C₁₋₆, por ejemplo grupos alquilo C₁₋₄, de cadena lineal y ramificados. Ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal y ramificados. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec.*-butilo, isobutilo, *terc.*-butilo y 2,2-dimetilpropilo. Expresiones derivadas tales como "alcoxi C₁₋₆", "alquiltio C₁₋₆", "alquilsulfonil C₁₋₆" y "alquilamino C₁₋₆" se interpretarán de manera correspondiente.
- 5 Los grupos alquilo C₂₋₆ adecuados incluyen etilo y prop-2-in-1-ilo.
- Son grupos cicloalquilo C₃₋₇ específicos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.
- 10 Los grupos aril-alquilo(C₁₋₆) incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.
- Los grupos heterocicloalquilo adecuados, que pueden comprender análogos benzocondensados de los mismos, incluyen azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, pirrolidino, indolino, tiazolidino, imidazolidino, tetrahidropirano, cromano, piperidino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, piperazino, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalino, homopiperazino, morfolino, benzoxazino y tiomorfolino.
- 15 Los grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.
- En la presente memoria, se pretende que el término "halógeno" incluya átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.
- 20 Si los compuestos de fórmula (I) tienen uno o varios centros asimétricos, pueden existir, en consecuencia, como enantiómeros. Si los compuestos de la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir, adicionalmente, como diastereómeros. Se entenderá que la invención se extiende a todos estos enantiómeros y diastereómeros, y a mezclas de los mismos en cualquier proporción, inclusive racematos. Se pretende que la fórmula (I) y las fórmulas expuestas en lo que sigue representen todos los estereoisómeros individuales y todas sus posibles mezclas, salvo que se indique o se muestre otra cosa. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como tautómeros, por ejemplo, tautómeros ceto (CH₂C=O)↔enol (CH=CHOH) o tautómeros amida (NHC=O)↔hidroximina (N=COH). Se pretende que la fórmula (I) y las fórmulas expuestas en lo que sigue representen todos los tautómeros individuales y todas sus posibles mezclas, salvo que se indique o se muestre otra cosa.
- 25 Se entenderá que cada uno de los átomos individuales presentes en la fórmula (I), o en las fórmulas expuestas en lo que sigue, pueden estar de hecho presentes en forma de cualquiera de sus isótopos presentes en la naturaleza, siendo preferidos el o los isótopos más abundantes. Así, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas expuestas en lo que sigue, puede estar presente como un átomo de ¹H, ²H (deuterio) o ³H (tritio), preferiblemente ¹H. De forma similar, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas expuestas en lo que sigue, puede estar presente como un
- 30 átomo de ¹²C, ¹³C o ¹⁴C, preferiblemente ¹²C.
- Los valores adecuados de R¹ incluyen hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₆. En una realización, R¹ representa hidrógeno. En una realización particular, R¹ representa halógeno, especialmente fluro o cloro. En otra realización, R¹ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.
- Adecuadamente, R¹ representa halógeno. En una realización particular, R¹ es fluro. En otra realización, R¹ es cloro.
- 40 Adecuadamente, R² representa halógeno, nitro, ciano, alquilo C₂₋₆, hidroxialquilo(C₁₋₆) o formilo. Típicamente, R² representa halógeno, nitro, hidroxialquilo(C₁₋₆) o formilo.
- En una realización, R² representa halógeno, especialmente bromo o yodo, particularmente yodo. En otra realización, R² representa nitro. En otra realización, R² representa ciano. En otra realización, R² representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo. En otra realización, R² representa alquilo C₂₋₆, especialmente etilo. En una realización más, R² representa hidroxialquilo(C₁₋₆), especialmente hidroximetilo. En una realización adicional, R² representa formilo.
- 45 En una realización, el anillo heterocíclico del cual Q es el residuo es un anillo heterocíclico de tres eslabones. En otra realización, el anillo heterocíclico del cual Q es el residuo es un anillo heterocíclico de cuatro eslabones. En una realización más, el anillo heterocíclico del cual Q es el residuo es un anillo heterocíclico de cinco eslabones. En una
- 50 realización adicional, el anillo heterocíclico del cual Q es el residuo es un anillo heterocíclico de seis eslabones.
- El anillo heterocíclico del cual Q es el residuo será típicamente un anillo heterocíclico de cuatro, cinco o seis eslabones. El anillo heterocíclico del cual Q es el residuo será adecuadamente un anillo heterocíclico de cinco o seis eslabones.

- En una realización, el anillo heterocíclico del cual Q es el residuo está totalmente saturado, es decir, no está contenido dentro del anillo ningún enlace doble. En otra realización, el anillo heterocíclico del cual Q es el residuo es insaturado, es decir, el anillo contiene uno o dos enlaces dobles. En un aspecto de esa realización, el anillo heterocíclico del cual Q es el residuo contiene un enlace doble dentro del anillo. En otro aspecto de esa realización, el anillo heterocíclico del cual Q es el residuo contiene dos enlaces dobles dentro del anillo.
- 5 Idealmente, Q representa el residuo de un anillo heterocíclico de tres, cuatro, cinco o seis eslabones que contiene opcionalmente un enlace doble, en donde el anillo heterocíclico comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo.
- Típicamente, Q representa el residuo de un anillo heterocíclico de cuatro, cinco o seis eslabones que contiene opcionalmente un enlace doble, en donde el anillo heterocíclico comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo.
- 10 Adecuadamente, Q representa el residuo de un anillo heterocíclico de cinco o seis eslabones que contiene opcionalmente un enlace doble, en donde el anillo heterocíclico comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo.
- 15 Anillos heterocíclicos de los cuales Q es el residuo, típicos, incluyen azetidino, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolidinilo, dioxafosfolanilo, oxatiazolidinilo, oxadiazolidinilo, oxafosfazolidinilo, tiadiazolidinilo, fosfadiazolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, imidazolinilo, triazolinilo, piperidinilo, tetrahidrooxazinilo, tetrahidrotiazinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo y tetrahidropirimidinilo. Un anillo adicional es imidazolilo.
- 20 Anillos heterocíclicos de los cuales Q es el residuo, particulares, incluyen azetidino, pirrolidinilo, dioxolanilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, dioxafosfolanilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, imidazolilo, piperidinilo y tetrahidrooxazinilo.
- Anillos heterocíclicos de los cuales Q es el residuo, adecuados, incluyen azetidino, pirrolidinilo, dioxolanilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, dioxafosfolanilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo y tetrahidrooxazinilo.
- 25 Dependiendo de la naturaleza del anillo heterocíclico del cual Q es el residuo, puede que no sea posible acomodar los tres sustituyentes R^3 , R^4 y R^5 en este anillo. Así, se observará que, para ciertos valores de Q, estará ausente el sustituyente designado como R^5 y, análogamente, para otros ciertos valores de Q, se observará que los sustituyentes designados como R^4 y R^5 estarán ambos ausentes. Además, para ciertos valores particulares de Q, se observará que los sustituyentes designados como R^3 , R^4 y R^5 estarán todos ellos ausentes.
- 30 Los valores generales de R^3 y/o R^4 incluyen hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} -alcoxi(C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} -alquilo(C_{1-6}), alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , hidroxilo, hidroxialquilo(C_{1-6}), aminoalquilo(C_{1-6}), nitroalquilo(C_{1-6}), halógeno, ciano, trifluorometilo, arilo, aril-alquilo(C_{1-6}), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C_{1-6}), oxo, tioxo, alquilcarbonilo C_{2-6} , carboxi, alcoxycarbonilo C_{2-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquil(C_{1-6})amino, bis[hidroxialquil(C_{1-6})]amino, alquilamino C_{1-6} -alquilamino(C_{1-6}), cicloalquilamino C_{3-7} , arilamino, heteroarilamino, alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcoxycarbonilamino C_{2-6} , alcoxycarbonil(C_{2-6})-alquilamino(C_{1-6}), [alcoxycarbonil(C_{2-6})]alquil(C_{1-6})amino, bis[alcoxycarbonil(C_{2-6})-alquil(C_{1-6})]amino, alcoxycarbonilamino C_{2-6} -alquilo(C_{1-6}) y aminocarbonilo.
- 35 Valores típicos de R^3 y/o R^4 incluyen hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo(C_{1-6}), hidroxilo, hidroxialquilo(C_{1-6}), aminoalquilo(C_{1-6}), arilo, aril-alquilo(C_{1-6}), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C_{1-6}), oxo, tioxo, alcoxycarbonilo C_{2-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquil(C_{1-6})amino, cicloalquilamino C_{3-7} , alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcoxycarbonilamino C_{2-6} , alcoxycarbonil(C_{2-6})-alquilamino(C_{1-6}), bis[alcoxycarbonil(C_{2-6})-alquil(C_{1-6})]amino, alcoxycarbonilamino C_{2-6} -alquilo(C_{1-6}) y aminocarbonilo.
- 40 Valores apreciados de R^3 y/o R^4 incluyen hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, arilo, heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo(C_{1-6}), oxo, tioxo, imino, alquilcarbonilo C_{2-6} , alcoxycarbonilo C_{2-6} , amino, alquilamino C_{1-6} y cicloalquilamino C_{3-7} .
- 45 Valores adecuados de R^3 y/o R^4 incluyen hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, arilo, oxo, tioxo, amino y cicloalquilamino C_{3-7} .
- Valores particulares de R^3 y/o R^4 incluyen hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, isopropoxi, metilaminoetoxi, metoximetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, nitrometilo, fluoro, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, fenilo, bencilo, imidazolilo, imidazolilmetilo, oxo, tioxo, acetilo, carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *terc.*-butoxycarbonilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, bis[hidroxietil]-amino, etilaminoetilamino, ciclopropilamino, fenilamino, piridinilamino, acetilamino, *terc.*-butoxycarbonilamino, metoxycarboniletilamino, (*terc.*-butoxycarbonil)(metil)amino, bis(etoxycarbonilmetil)amino, *terc.*-butoxycarbonilaminometilo y aminocarbonilo. Valores adicionales incluyen *terc.*-butilo, imino y morfolinilmetilo.
- 50 Favorablemente, R^3 representa hidrógeno, metilo, isopropilo, *terc.*-butilo, hidroxilo, fenilo, morfolinilmetilo, oxo, tioxo, imino, acetilo, *terc.*-butoxycarbonilo, amino, metilamino, etilamino o ciclopropilamino.
- 55

Adecuadamente, R^3 representa hidrógeno, metilo, hidroxilo, fenilo, oxo, tioxo, amino o ciclopropilamino.

Favorablemente, R^4 representa hidrógeno, metilo, hidroxilo u oxo.

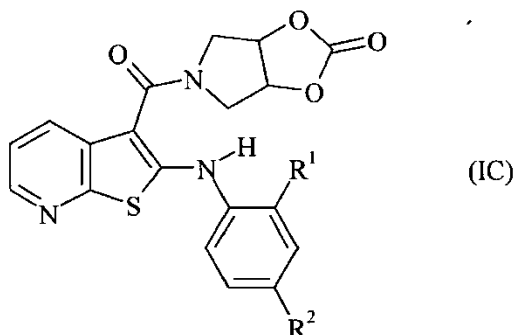
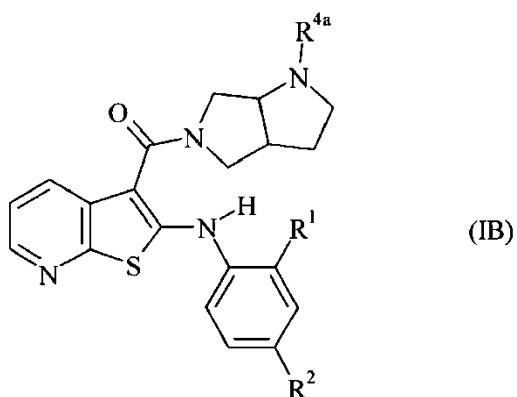
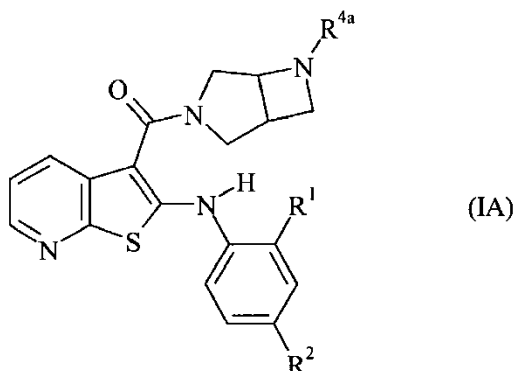
Adecuadamente, R^4 representa hidrógeno, metilo o hidroxilo.

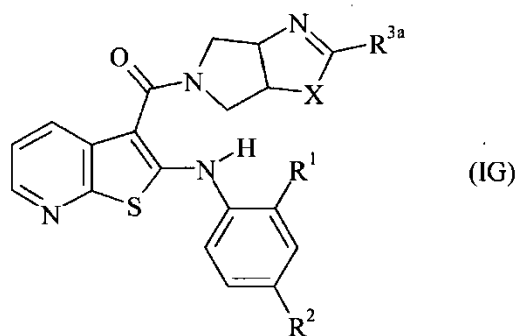
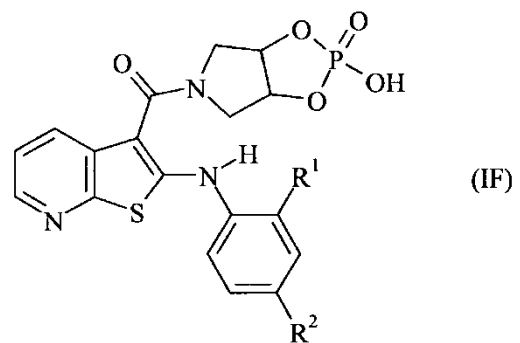
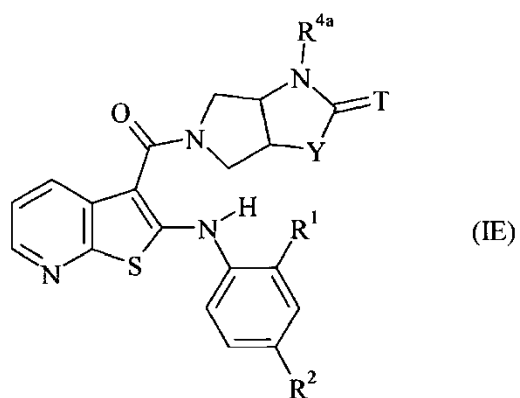
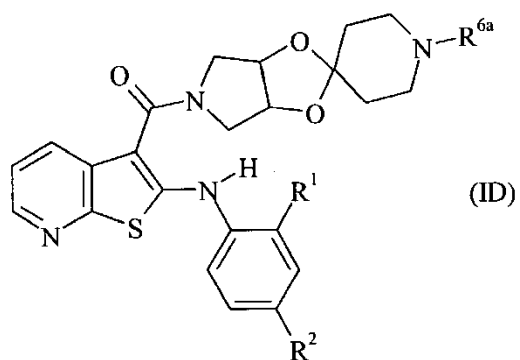
5 Como alternativa, R^3 y R^4 pueden formar juntos una unión espiro opcionalmente sustituida. Así, R^3 y R^4 , cuando se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos ambos, pueden representar cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo C_{3-7} , pudiendo estar cualquiera de estos grupos sin sustituir o sustituido con uno o varios, típicamente uno o dos, sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_{1-6} , hidroxilo y amino. En este contexto, R^3 y R^4 , cuando se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos ambos, pueden

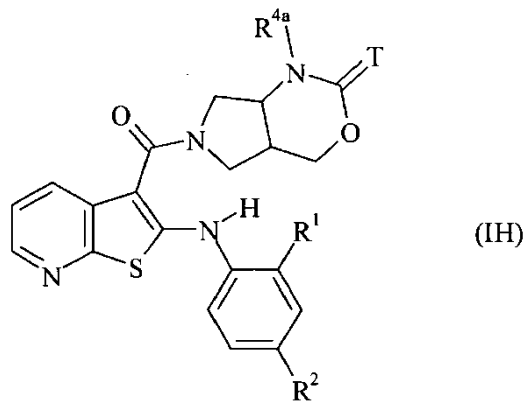
10 representar adecuadamente un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidina o piperidina opcionalmente sustituido. En particular, R^3 y R^4 , cuando se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos ambos, pueden representar adecuadamente un anillo de piperidina opcionalmente sustituido.

En una realización particular, R^5 representa hidrógeno. En otra realización, R^5 representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo.

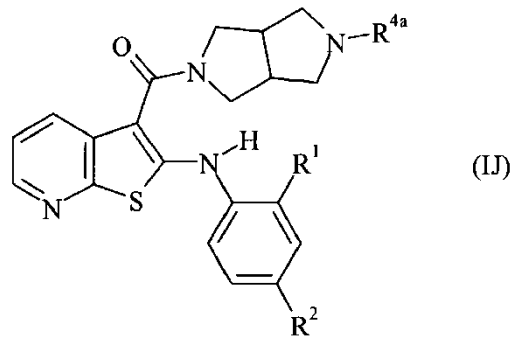
15 Los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG), (IH), (IJ), (IK), (IL), (IM), (IN) y (IP) representan subclases particulares de compuestos según la presente invención:



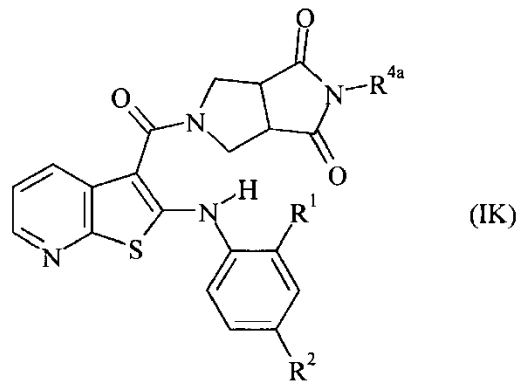




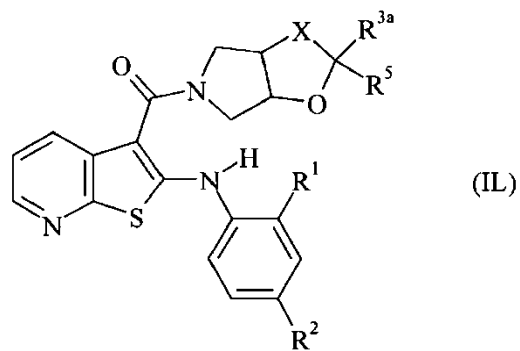
(IH)



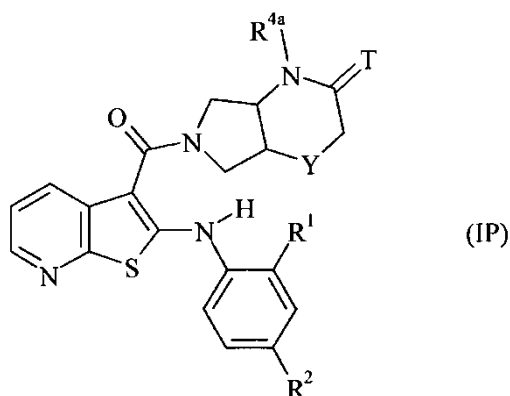
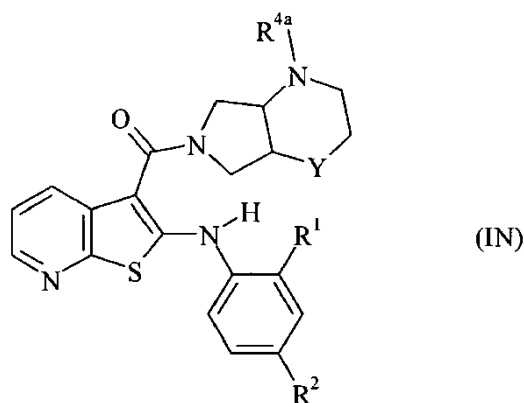
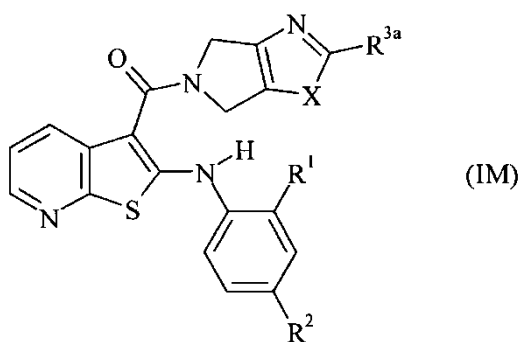
(IJ)



(IK)



(IL)



en donde

5 T representa oxígeno, azufre o NH;

X representa oxígeno, azufre o N-R^{4a};

Y representa oxígeno, azufre, N-R⁵ o CH₂;

10 R^{3a} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alcoxi(C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆-alquilo(C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxialquilo(C₁₋₆), aminoalquilo(C₁₋₆), nitroalquilo(C₁₋₆), halógeno, ciano, trifluorometilo, arilo, aril-alquilo(C₁₋₆), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C₁₋₆), alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcocarbonilo C₂₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquil(C₁₋₆)amino, bis[hidroxialquil(C₁₋₆)]amino, alquilamino C₁₋₆-alquilamino(C₁₋₆), cicloalquilamino C₃₋₇, arilamino, heteroarilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcocarbonilamino C₂₋₆, alcocarbonil(C₂₋₆)-alquilamino(C₁₋₆), [alcocarbonil(C₂₋₆)]alquil(C₁₋₆)amino, bis[alcocarbonil(C₂₋₆)-alquil(C₁₋₆)]amino, alcocarbonilamino C₂₋₆-alquilo(C₁₋₆) o aminocarbonilo;

15 R^{4a} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alcoxi(C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆-alquilo(C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxialquilo(C₁₋₆), aminoalquilo(C₁₋₆), nitroalquilo(C₁₋₆), trifluorometilo, arilo, aril-alquilo(C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo(C₁₋₆), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C₁₋₆), alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonilamino C₂₋₆-alquilo(C₁₋₆) o aminocarbonilo;

R^{6a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y

20 R¹, R² y R⁵ son como se han definido más arriba.

Los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) y (IH) como se ha expuesto más arriba, en donde R¹, R², T, X, Y, R^{3a}, R^{4a} y R^{6a} son como se han definido más arriba, representan subclases específicas de compuestos según la presente invención.

Adecuadamente, T representa oxígeno o azufre.

- 5 En una realización, T representa oxígeno. En otra realización, T representa azufre. En una realización más, T representa NH.

En una realización, X representa oxígeno. En otra realización, X representa azufre. En una realización más, X representa N-R^{4a}.

Adecuadamente, Y representa oxígeno, azufre o N-R⁵, en donde R⁵ es como se ha definido más arriba.

- 10 Típicamente, Y representa oxígeno o N-R⁵.

En una realización, Y representa oxígeno. En otra realización, Y representa azufre. En otra realización, Y representa N-R⁵. En una realización más, Y representa CH₂.

Típicamente, R^{3a} representa alquilo C₁₋₆, arilo, amino, alquilamino C₁₋₆ o cicloalquilamino C₃₋₇. adecuadamente, R^{3a} representa alquilo C₁₋₆, arilo, amino o cicloalquilamino C₃₋₇.

- 15 Valores favorables de R^{3a} incluyen metilo, isopropilo, *terc.*-butilo, fenilo, amino, metilamino, etilamino y ciclopropilamino. Valores adecuados de R^{3a} incluyen metilo, fenilo, amino y ciclopropilamino.

- 20 Típicamente, R^{4a} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alcoxi(C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆-alquilo(C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo(C₁₋₆), aminoalquilo(C₁₋₆), nitroalquilo(C₁₋₆), trifluorometilo, arilo, arilalquilo(C₁₋₆), heteroarilo, heteroarilalquilo(C₁₋₆), alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcóxicarbonilo C₂₋₆, alcóxicarbonilamino C₂₋₆-alquilo(C₁₋₆) o aminocarbonilo.

Valores ilustrativos de R^{4a} incluyen hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo(C₁₋₆), alquilcarbonilo C₂₋₆ y alcóxicarbonilo C₂₋₆.

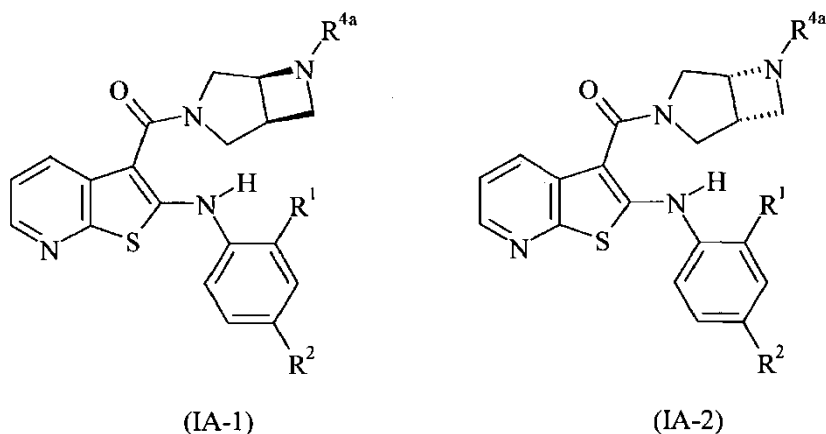
Adecuadamente, R^{4a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

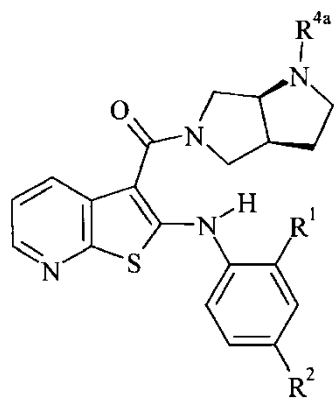
Valores particulares de R^{4a} incluyen hidrógeno, metilo, morfolinilmetilo, acetilo y *terc.*-butoxicarbonilo.

- 25 En una realización, R^{4a} representa hidrógeno. En otra realización, R^{4a} representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo. En una realización más, R^{4a} representa heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo(C₁₋₆), especialmente morfolinilmetilo. En otra realización más, R^{4a} representa alquilcarbonilo C₂₋₆, especialmente acetilo. En una realización adicional, R^{4a} representa alcóxicarbonilo C₂₋₆, especialmente *terc.*-butoxicarbonilo.

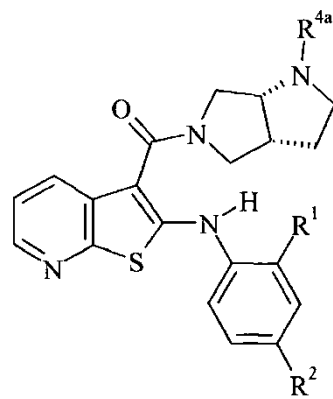
- 30 En una realización particular, R^{6a} representa hidrógeno. En otra realización, R^{6a} representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

La fusión de anillos entre el anillo de pirrolidina y su anillo condensado vecino en los compuestos de fórmula (IA) a (IG) como se han representado más arriba, y también en los compuestos de fórmula (IJ), (IK), (IL), (IN) y (IP) como se han representado más arriba, se produce adecuadamente en la configuración *cis*, originando los siguientes compuestos:

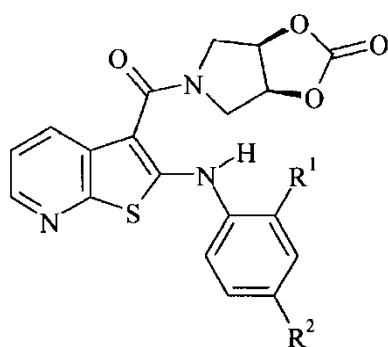




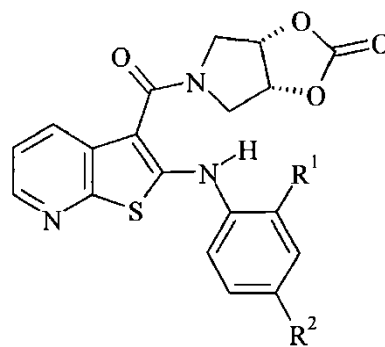
(IB-1)



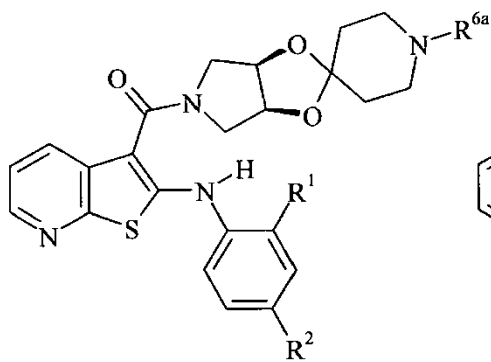
(IB-2)



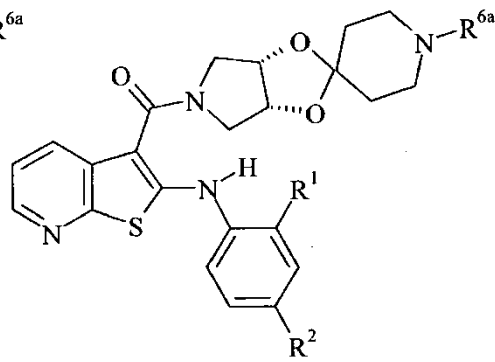
(IC-1)



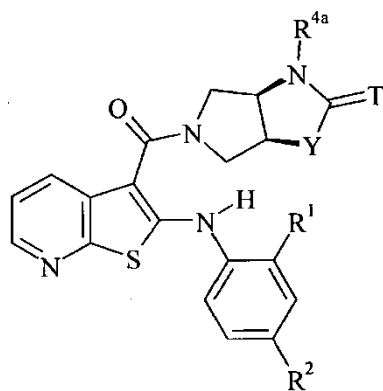
(IC-2)



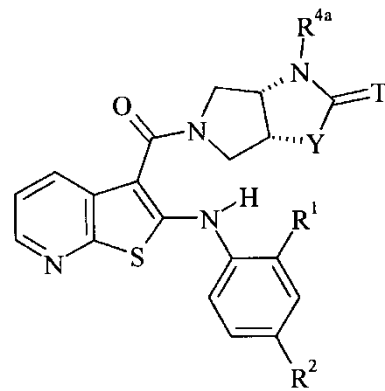
(ID-1)



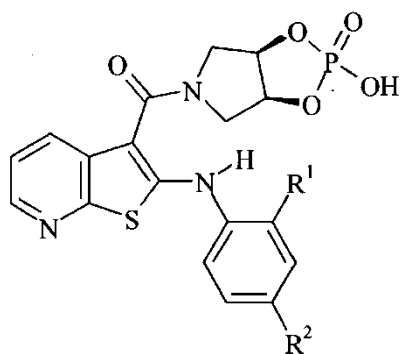
(ID-2)



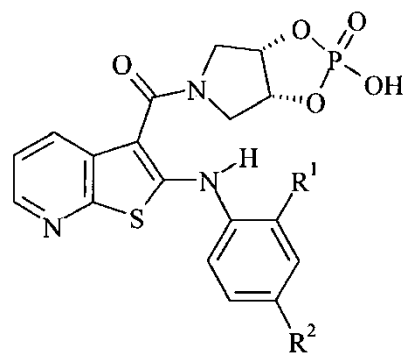
(IE-1)



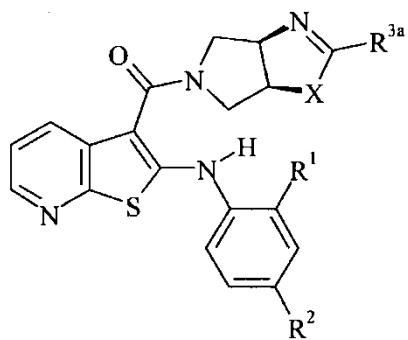
(IE-2)



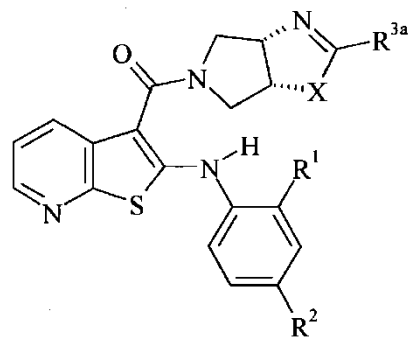
(IF-1)



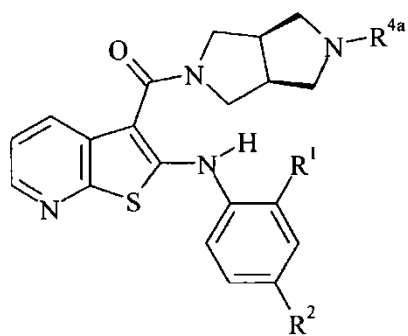
(IF-2)



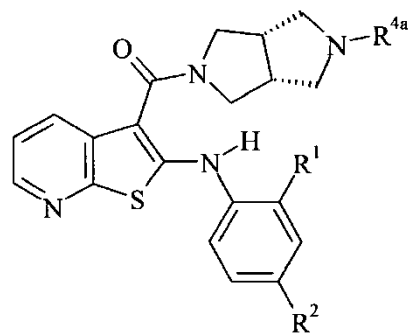
(IG-1)



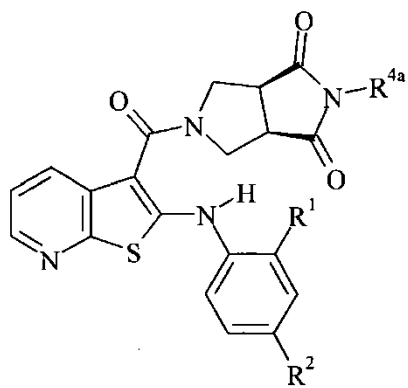
(IG-2)



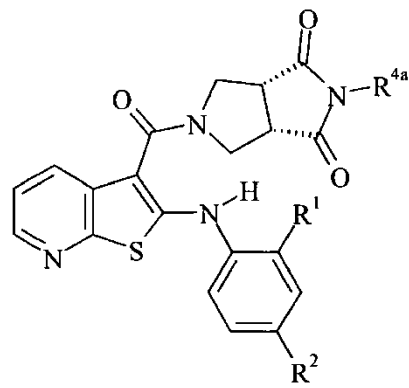
(IJ-1)



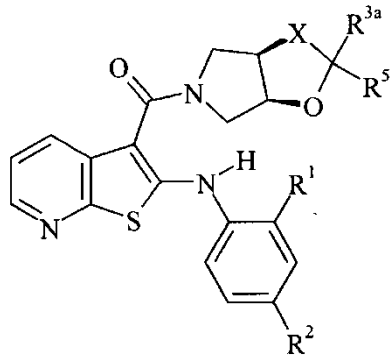
(IJ-2)



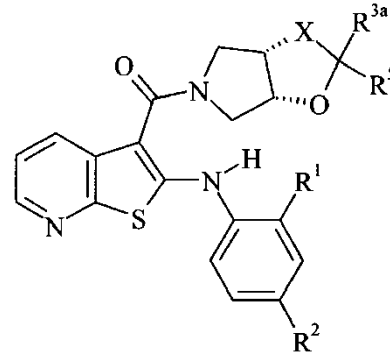
(IK-1)



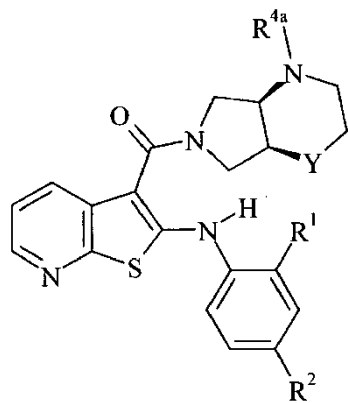
(IK-2)



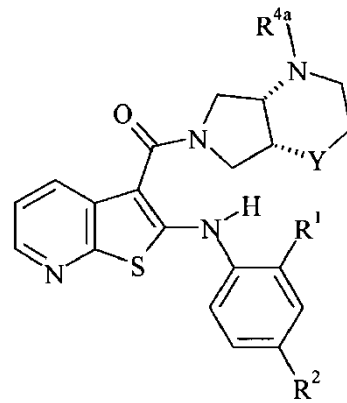
(IL-1)



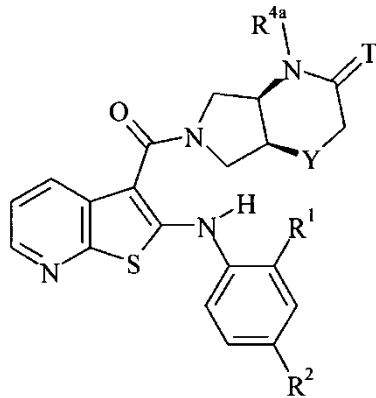
(IL-2)



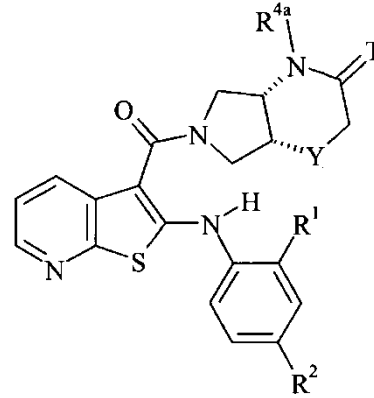
(IN-1)



(IN-2)



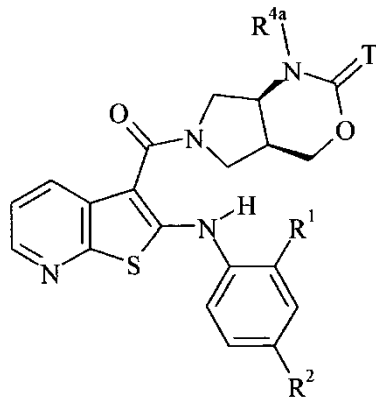
(IP-1)



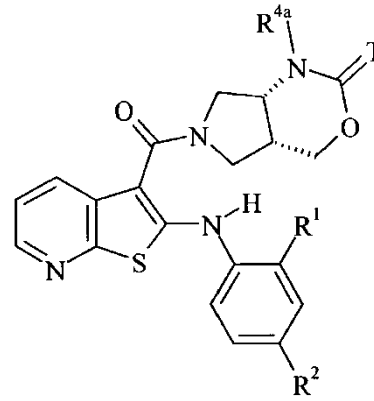
(IP-2)

en donde R^1 , R^2 , R^5 , T, X, Y, R^{3a} , R^{4a} y R^{6a} son como se han definido más arriba.

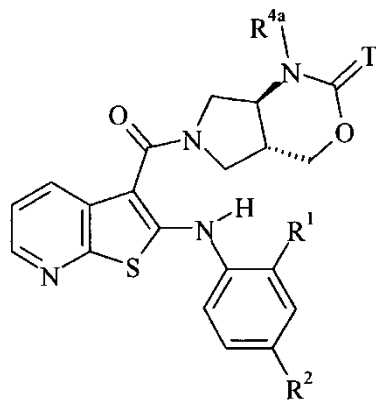
- 5 La fusión de anillos entre el anillo de pirrolidina y su anillo condensado vecino en los compuestos de fórmula (IH) como se ha representado más arriba puede producirse en la configuración *cis* o *trans*, originando los siguientes compuestos:



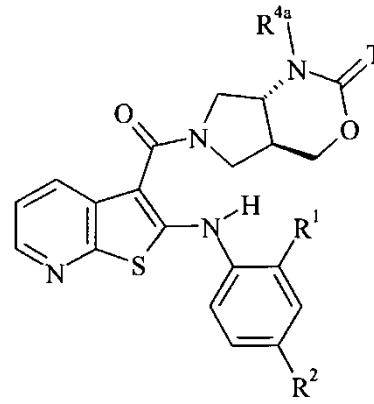
(IH-1)



(IH-2)



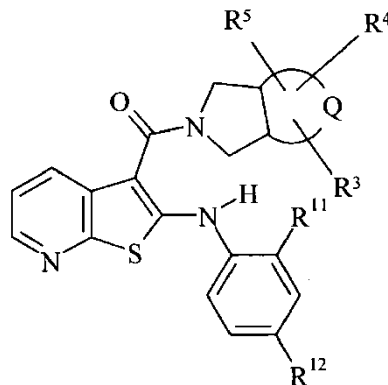
(IH-3)



(IH-4)

en donde R¹, R², T y R^{4a} son como se han definido más arriba;

5 Los compuestos de fórmula (IIA) y sales, solvatos y *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos representan una subclase de compuestos según la invención:



(IIA)

en donde

Q, R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido más arriba;

R¹¹ representa halógeno y

10 R¹² representa halógeno, nitro, ciano, alquilino C₂₋₆, hidroxialquilo(C₁₋₆) o formilo.

En una realización específica, R¹¹ es flúor. En otra realización específica, R¹¹ es cloro.

Típicamente, R¹² representa halógeno, nitro, hidroxialquilo(C₁₋₆) o formilo.

5 En una realización, R¹² representa halógeno, especialmente yodo. En otra realización, R¹² representa nitro. En otra realización, R¹² representa ciano. En otra realización, R¹² representa alquínilo C₂₋₆, especialmente etínilo. En una realización más, R¹² representa hidroxialquilo(C₁₋₆), especialmente hidroximetilo. En una realización adicional, R¹² representa formilo.

Nuevos compuestos específicos según la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los ejemplos adjuntos, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha definido más arriba, o una sal, solvato o *N*-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables.

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

15 Para la administración por vía oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Se pueden revestir los comprimidos por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o bien pueden presentarse como un producto seco para ser constituido con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes suspensionantes, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones pueden 20 25 contener también sales tamponantes, agentes saborizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según convenga.

Las preparaciones para administración por vía oral pueden formularse adecuadamente a fin de procurar una liberación controlada del compuesto activo.

30 Para la administración por vía bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas, formulados de manera convencional.

35 Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo mediante inyección en embolada o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma de dosis unitaria, por ejemplo en ampollas de vidrio, o en recipientes multidosis, por ejemplo viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes suspensionantes, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para ser constituido con un vehículo adecuado, por ejemplo agua apirógena estéril, antes del uso.

40 Además de las formulaciones descritas más arriba, los compuestos de fórmula (I) pueden formularse también como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implantación o por inyección intramuscular.

Para la administración por vía nasal o administración por inhalación, los compuestos según la presente invención se pueden administrar adecuadamente en forma de una presentación en spray de aerosol para cartuchos presurizados o un nebulizador, utilizando un propulsor adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuados.

45 Si se desea, las composiciones se pueden presentar en un estuche o dispositivo dispensador que puede contener una o varias formas de dosis unitaria que contienen el ingrediente activo. El estuche o dispositivo dispensador puede acompañarse de instrucciones para su administración.

50 Para la administración tópica, los compuestos según la presente invención se pueden formular, convenientemente, en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables. Portadores particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, los compuestos según la presente invención se pueden formular en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables. Portadores particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

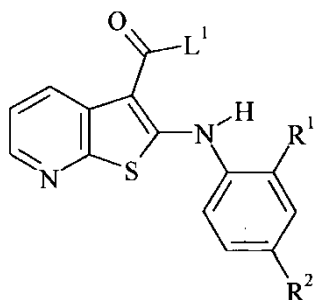
55

Para la administración oftálmica, los compuestos según la presente invención se pueden formular, convenientemente, como suspensiones microionizadas en solución salina isotónica, de pH ajustado, con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercúrico, cloruro de bencilalconio o acetato de clorhexidina. Como alternativa, para la administración oftálmica, los compuestos se pueden formular en una pomada tal como petrolato.

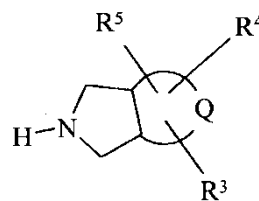
Para la administración por vía rectal, los compuestos según la presente invención se pueden formular, convenientemente, como supositorios. Estos se pueden preparar mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado, que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura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

La cantidad de un compuesto de la invención requerida para la profilaxis o tratamiento de una afección particular variará en función del compuesto elegido y de la afección del paciente que haya que tratar. No obstante, en general las dosis diarias pueden abarcar de aproximadamente 10 ng/kg a 1.000 mg/kg de peso corporal, típicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, por ejemplo de aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg, para la administración por vía oral o bucal, de aproximadamente 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para la administración parenteral, y de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1.000 mg, por ejemplo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.000 mg, para la administración por vía nasal o la administración por inhalación o insuflación.

Los compuestos de la fórmula (I) precedente se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):



(III)



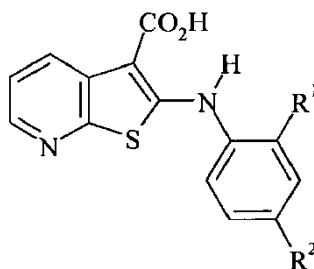
(IV)

en donde Q, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido más arriba y L¹ representa un grupo eliminable adecuado.

El grupo eliminable L¹ es, típicamente, un átomo de halógeno, por ejemplo fluoro.

La reacción se lleva convenientemente a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente clorado tal como diclorometano, típicamente en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina o diisopropilamina.

Los intermedios de fórmula (III) en donde L¹ es fluoro se pueden preparar, adecuadamente, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V):

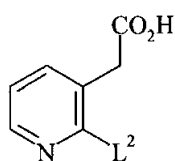


(V)

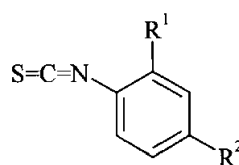
en donde R¹ y R² son como se han definido más arriba; con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST).

La reacción se lleva convenientemente a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano.

Los intermedios de la fórmula (V) precedente se pueden preparar, adecuadamente, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII):



(VI)



(VII)

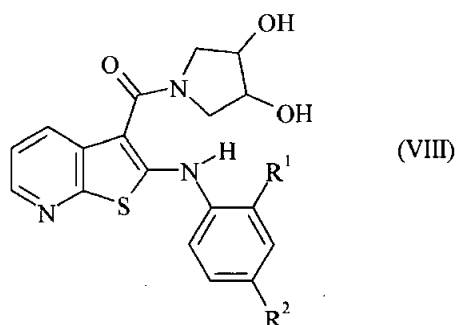
en donde R^1 y R^2 son como se han definido más arriba y L^2 representa un grupo eliminable adecuado.

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

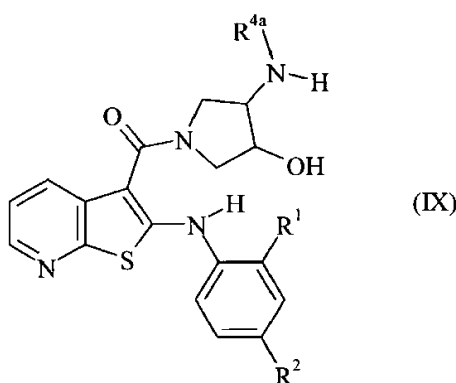
- 5 La reacción se lleva convenientemente a cabo a una temperatura elevada si fuera necesario, en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, típicamente en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de diisopropilamido de litio.

Los intermedios de la fórmula (VII) precedente se pueden preparar por el procedimiento descrito en el documento WO 2007/088345.

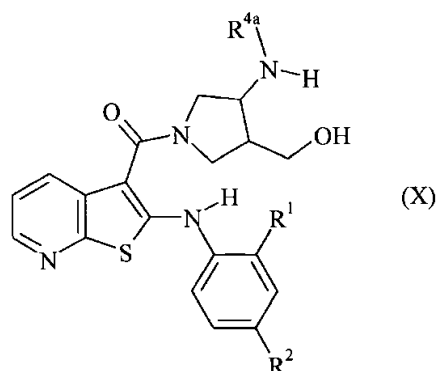
- 10 Los compuestos de fórmula (IC), los compuestos de fórmula (IE) en donde T e Y representan ambos oxígeno, y los compuestos de fórmula (IH) en donde T representa oxígeno, todos ellos como se han representado más arriba, se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII), (IX) o (X), respectivamente:



(VIII)



(IX)



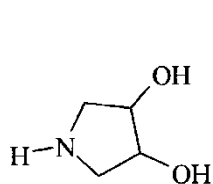
(X)

en donde R^1 , R^2 y R^{4a} son como se han definido más arriba; con 1,1'-carbonildiimidazol.

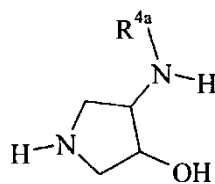
La reacción se lleva convenientemente a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida.

5 Los compuestos de fórmula (IH) como se ha expuesto más arriba, en donde T representa azufre, se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) como se ha definido más arriba, con 1,1'-tiocarbonildiimidazol. La reacción se lleva convenientemente a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida.

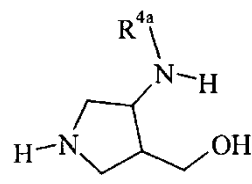
Los intermedios de las fórmulas (VIII), (IX) y (X) precedentes se pueden preparar adecuadamente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (III) como se ha definido más arriba con un compuesto de fórmula (XI), (XII) o (XIII), respectivamente:



(XI)



(XII)

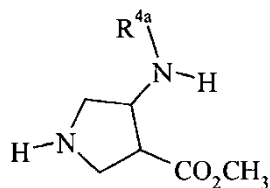


(XIII)

10

en donde R^{4a} es como se ha definido más arriba; en condiciones análogas a las descritas más arriba para la reacción entre compuestos (III) y (IV).

Como alternativa, los intermedios de la fórmula (X) precedente se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (III) como se ha definido más arriba con un compuesto de fórmula (XIV):

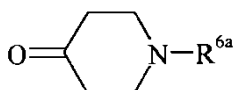


(XIV)

15

en donde R^{4a} es como se ha definido más arriba; en condiciones análogas a las descritas más arriba para la reacción entre compuestos (III) y (IV); seguida de reducción del grupo de éster metílico, típicamente mediante el empleo de un agente reductor estándar tal como un borohidruro de metal alcalino, por ejemplo borohidruro de litio.

20 Los compuestos de la fórmula (ID) como se ha expuesto más arriba se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) como se ha definido más arriba con un compuesto de fórmula (XV):



(XV)

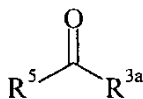
en donde R^{6a} es como se ha definido más arriba.

25 La reacción se lleva adecuadamente a cabo en condiciones ácidas, típicamente en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico, en cuyo caso la reacción se lleva convenientemente a cabo a temperatura ambiente o elevada en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un disolvente hidrocarburo tal como tolueno.

Los compuestos de la fórmula (IF) como se ha expuesto más arriba se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) como se ha definido más arriba con un éster de ácido dihalofosfórico, por ejemplo diclorofosfato de metilo.

La reacción se lleva convenientemente a cabo a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano, típicamente en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

- 5 Los compuestos de la fórmula (IL) como se ha expuesto más arriba en donde X representa oxígeno o N-R^{4a} se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) o (IX) respectivamente, como se ha definido más arriba, con un compuesto de fórmula (XVI), o una forma de la misma con carbonilo protegido:

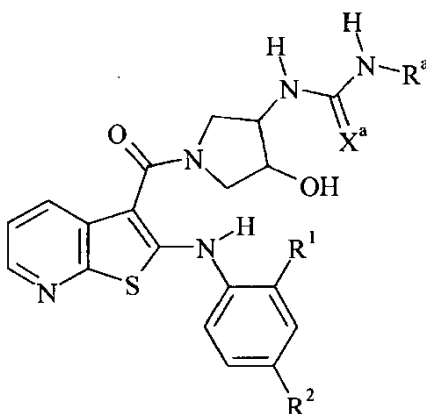


(XVI)

- 10 en donde R⁵ y R^{3a} son como se han definido más arriba; en condiciones análogas a las descritas más arriba para la reacción entre compuestos (VIII) y (XV).

Formas adecuadas con carbonilo protegido de los compuestos de fórmula (XVI) incluyen los derivados de dimetilacetal o cetal de los mismos. Un compuesto particular de fórmula (XVI) con carbonilo protegido es 2,2-dimetoxipropano.

- 15 Los compuestos de la fórmula (IG) como se ha expuesto más arriba en donde X representa oxígeno o azufre y R^{3a} representa alquilamino C₁₋₆ o cicloalquilamino C₃₋₇ se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVII):



(XVII)

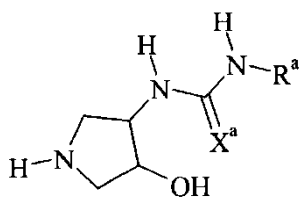
en donde R¹ y R² son como se han definido más arriba, X^a representa oxígeno o azufre y R^a representa alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇; con DAST.

- 20 En una metódica alternativa, los compuestos de la fórmula (IE) como se ha expuesto más arriba en donde T representa azufre, Y representa NH y R^{4a} representa alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇ se pueden preparar también mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) como se ha definido más arriba, en donde X^a representa azufre, con DAST.

- 25 La reacción entre compuesto (XVII) y DAST se lleva convenientemente a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente clorado tal como diclorometano.

- 30 Los intermedios de la fórmula (XVII) expuesta más arriba se pueden preparar adecuadamente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (IX) como se ha definido más arriba en donde R^{3a} representa hidrógeno con el derivado apropiado de isocianato o isotiocianato de fórmula R^a-N=C=X^a, en donde R^a y X^a son como se han definido más arriba. La reacción se puede llevar convenientemente a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, o un disolvente clorado tal como diclorometano.

Como alternativa, los intermedios de la fórmula (XVII) expuesta más arriba se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (III) como se ha definido más arriba con un compuesto de fórmula (XVIII):



(XVIII)

en donde X^a y R^a son como se han definido más arriba; en condiciones análogas a las descritas más arriba para la reacción entre compuestos (III) y (IV).

5 Los intermedios de la fórmula (XVIII) expuesta más arriba se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XII) como se ha definido más arriba, en donde R^{4a} representa hidrógeno, o un derivado protegido del mismo, por ejemplo un compuesto de la fórmula (XII) que tiene un grupo protector *tert*-butoxicarbonilo unido en la posición 1 del anillo de pirrolidina, con el derivado apropiado de isocianato o isotiocianato de fórmula $R^a-N=C=X^a$, en donde R^a y X^a son como se han definido más arriba, en condiciones análogas a las descritas más arriba para la reacción entre el compuesto (IX), en donde R^{4a} representa hidrógeno, y el compuesto de fórmula $R^a-N=C=X^a$;
10 seguida, en caso necesario, por desprotección. Si el grupo protector es un grupo *tert*-butoxicarbonilo unido a la posición 1 del anillo de pirrolidina, la desprotección se puede llevar a cabo por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético.

Si no están disponibles comercialmente, los materiales de partida de fórmulas (IV), (VI), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) se pueden preparar por métodos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos, o por métodos estándar bien conocidos en la técnica.
15

Se entenderá que cualquier compuesto de fórmula (I) inicialmente obtenido en cualquiera de los procedimientos precedentes puede ser posteriormente elaborado, cuando sea apropiado, para dar un compuesto de fórmula (I) adicional, mediante técnicas conocidas en la técnica. A modo de ejemplo, se puede convertir un compuesto de fórmula (IA), (IB), (IE), (IH), (IJ), (IK), (IN) o (IP) en donde R^{4a} representa *tert*-butoxicarbonilo en el correspondiente compuesto en donde R^{4a} representa hidrógeno, por tratamiento con un ácido, típicamente un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético o un ácido mineral tal como ácido clorhídrico.
20

Se puede convertir un compuesto de fórmula (IE) en donde R^{4a} representa hidrógeno en el correspondiente compuesto en donde R^{4a} representa morfolin-4-ilmetilo por tratamiento con morfolina y formaldehído, típicamente a una temperatura elevada.

25 Se puede convertir el derivado de piridina-*N*-óxido de un compuesto de fórmula (I) en el correspondiente compuesto de fórmula (I) por tratamiento con trifenilfosfina y tricloruro de fósforo.

Si de cualquiera de los procedimientos descritos más arriba para preparar compuestos según la invención se obtiene una mezcla de productos, se puede separar de la misma el producto deseado, en una etapa apropiada, mediante métodos convencionales tales como HPLC preparativa; o cromatografía en columna empleando, por ejemplo, sílice
30 y/o alúmina junto con un sistema disolvente apropiado.

Si los procedimientos arriba descritos para preparar los compuestos según la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, se pueden separar estos isómeros mediante técnicas convencionales. En particular, si se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (I), se puede extraer este de una mezcla correspondiente de enantiómeros mediante el empleo de cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Así, por ejemplo, se pueden producir derivados diastereoméricos, por ejemplo sales, por reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (I), por ejemplo un racemato, y un compuesto quiral apropiado, por ejemplo una base quiral. Después se pueden separar los diastereómeros por cualquier medio conveniente, por ejemplo mediante cristalización, y recuperarse el enantiómero deseado, por ejemplo mediante tratamiento con un ácido en caso de que el diastereómero sea una sal. En otro procedimiento de resolución, se puede separar un racemato de fórmula (I) mediante el empleo de HPLC quiral. Además, si se desea, se puede obtener un enantiómero particular utilizando un intermedio quiral apropiado en uno de los procedimientos descritos más arriba. Como alternativa, se puede obtener un enantiómero particular realizando una biotransformación enzimática con especificidad enantiomérica, por ejemplo una hidrólisis de éster mediante el empleo de una esterasa, y purificando después solo el ácido hidrolizado enantioméricamente puro separándolo del éster antípoda que no ha reaccionado.
35
40
45 También se pueden utilizar cromatografía, recristalización y otros procedimientos convencionales de separación con intermedios o productos finales, si se desea obtener un isómero geométrico particular de la invención.

Durante cualquiera de las secuencias sintéticas precedentes, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede conseguir mediante grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, compilado por

J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973, y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999. En cualquier fase posterior conveniente se pueden eliminar los grupos protectores, utilizando métodos conocidos en la técnica.

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

- 5 Los compuestos según esta invención inhiben potentemente la actividad de la enzima MEK humana.

Ensayo de MEK in vitro

10 Se midió la actividad de MEK1 en un ensayo de cascada iniciada por Raf activa, a través de la activación de MEK, Erk2 y la subsiguiente fosforilación de sustrato "Erk-tide" marcado con fluoresceína, en un ensayo (IMAP) basado en polarización de fluorescencia. El ensayo se llevó a cabo en Tris 20 mM + MgCl₂ 5 mM + DL-ditioneitol 2 mM + Tween 20 al 0,01%, pH 7,2, que contenía MEK inactiva 1.5 nM, Erk inactiva 100 nM y Erk-tide 200 nM (todas las concentraciones son concentraciones finales). Los compuestos, o los testigos de DMSO, se ensayaron a una concentración final de 2% de DMSO, y el ensayo se inició en presencia de ATP 5 μM mediante la adición de Raf activa 1,25 nM en tampón de ensayo. Tras 20 minutos a temperatura ambiente, se añadió solución de parada, seguida de perlas de fijación IMAP, y después se incubó la mezcla de ensayo durante 90 minutos a t.a. (con agitación por sacudidas) y posteriormente se leyó en un lector HT de Molecular Devices LJJ.

15 Cuando se probaron en el ensayo precedente, se encontró que los compuestos de los ejemplos adjuntos inhibían todos ellos una enzima MEK humana con valores CI₅₀ de 10 μM o mejores.

Ejemplos

Abreviaturas

DMSO: dimetilsulfóxido	THF: tetrahidrofurano
DCM: diclorometano	MeOH: metanol
EtOH: etanol	EtOAc: acetato de etilo
Et ₂ O: dietiléter	DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida
DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre	HOBT: 1-hidroxibenzotriazol
TFA: ácido trifluoroacético	DIPEA: <i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	CDI: 1,1'-carbonildiimidazol
MCPBA: ácido 3-cloroperoxibenzoico	
EDC: hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida	
SiO ₂ : sílice	CDCl ₃ : deuterocloroformo
cuant.: cuantitativo	t. a.: temperatura ambiente
h: horas	min.: minutos
sat.: saturado	T. r.: tiempo de retención
HPLC: cromatografía líquida de altas prestaciones	
LCMS: cromatografía líquida con espectrometría de masas	
ES: electroespray	

ES 2 645 859 T3

Todos los espectros RMN se obtuvieron a 300 MHz o a 400 MHz.

La nomenclatura de los compuestos se realizó con ayuda de ACD Labs Name (v. 7.0) proporcionado por Advanced Chemical Development, Toronto, Canadá.

Método LCMS estándar

- 5 El sistema LC-MS utilizado comprende un HPLC cuaternario Waters Alliance 2795 HT, detector de matriz de fotodiodos (PDA) Waters 996 y espectrómetro de masas por cuadrupolo único Waters ZQ 4000. El ZQ puede adquirir simultáneamente datos en modos de ionización por electroespray positiva y negativa.

Espectrómetro de masas ZQ

Capilar	3,5 kV	Cono	50 V
Extractor	2 V	Temp. de fuente	80°C
Temp. de desolvatación	200°C	Gas de cono	150 L/h
Gas de desolvatación	250 L/h	Multiplicador	650 V

- 10 Los datos se adquirieron con un barrido completo de 100 a 1.000 m/z.

Duración de barrido 0,80 s

Intervalo entre barridos 0,20 s

HPLC

La separación analítica en fase invertida se llevó a cabo en una Gemini C18 de Phenomenex, de 50 x 4,6 mm, con sílice de 5 µm.

Volumen de inyección	5 µL
Datos UV	de 240 a 400 nm
Temperatura de muestra	20°C
Temperatura de columna	30°C
Caudal	0,9 mL/minuto
División de flujo (split) a ZQ	~0,40 mL/minuto

15

Disolvente A: 90% de NH₄HCO₂ 10 mM en agua / 0,1% de ácido fórmico / 10% de CH₃CN

Disolvente B: 90% de CH₃CN / 0,1% de ácido fórmico / 10% de NH₄HCO₂ 10 mM en agua

Disolvente C: 90% de NH₄HCO₂ 10 mM en agua / 0,1% de amoníaco / 10% de CH₃CN

Disolvente D: 90% de CH₃CN / 10% de NH₄HCO₂ 10 mM en agua / 0,1% de amoníaco

ES 2 645 859 T3

Programa de gradiente

Para el método 5_95_pH=3

Tiempo (minutos)	A%	B%	Caudal	Curva
0,00	95,0	5,0	0,900	1
2,00	5,0	95,0	0,900	6
4,00	5,0	95,0	0,900	6
5,00	95,0	5,0	0,900	6

Para el método 5_95_pH=10

Tiempo (minutos)	A%	B%	Caudal	Curva
0,00	95,0	5,0	0,900	1
2,00	5,0	95,0	0,900	6
4,00	5,0	95,0	0,900	6
5,00	95,0	5,0	0,900	6

5 US-HPLC preparativa

El sistema LC comprende una bomba cuaternaria Waters 2525, un detector de matriz de fotodiodos (PDA) Waters 996, un gestor de muestras Waters 2700, un organizador de columnas y valvulería y un colector de fracciones Waters, funcionando con fase invertida con uno de dos sistemas de pH.

Sistema de pH bajo (pH 3,2, aproximadamente)

10 La separación en fase invertida se llevó a cabo en una Luna C18 de Phenomenex, de 100 x 21,2 mm, con sílice de 5 µm.

Volumen de inyección	500 µL
Datos UV	254 nm
Caudal	20 mL/minuto
Disolvente A:	90% de agua / 10% de CH ₃ CN / 0,1% de ácido fórmico
Disolvente B:	90% de CH ₃ CN / 10% de agua / 0,1% de ácido fórmico

Sistema de pH alto (pH 9,5, aproximadamente)

15 La separación en fase invertida se llevó a cabo en una Gemini C18 de Phenomenex, de 150 x 21,2 mm, con sílice de 10 µm.

Volumen de inyección	500 µL
Datos UV	254 nm

ES 2 645 859 T3

Caudal	20 mL/minuto
Disolvente C:	90% de NH ₄ HCO ₂ 10 mM en agua / 0,1% de amoníaco / 10% de CH ₃ CN
Disolvente D:	90% de CH ₃ CN / 10% de NH ₄ HCO ₂ 10 mM en agua / 0,1% de amoníaco

A continuación se describen perfiles de gradiente típicos:

Programa de gradiente para método a pH bajo

Tiempo	A%	B%	C%	D%	Caudal	Curva
0,00	95,0	5,0	0,0	0,0	20	1
9,00	5,0	95,0	0,0	0,0	20	6
11,00	5,0	95,0	0,0	0,0	20	6
11,50	95,0	5,0	0,0	0,0	20	6
12,00	95,0	5,0	0,0	0,0	20	6

5 *Programa de gradiente para método a pH alto*

Tiempo	A%	B%	C%	D%	Caudal	Curva
0,00	0,0	0,0	95,0	5,0	20	1
9,00	0,0	0,0	5,0	95,0	20	6
11,00	0,0	0,0	5,0	95,0	20	6
11,50	0,0	0,0	95,0	5,0	20	6
12,00	0,0	0,0	95,0	5,0	20	6

Intermedio 1

2-Cloro-3-(clorometil)piridina

10 En un matraz de 500 mL, de fondo redondo y con 3 bocas, equipado con embudo de adición por goteo y agitador magnético, y dispuesto para reflujo, se preparó una disolución de 2-cloro-3-(hidroximetil)-piridina (25,0 g, 174 mmol) en DCM (250 mL) bajo atmósfera positiva de nitrógeno. Se enfrió a 10°C la disolución y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (31,0 g) en el transcurso de 25 minutos (exotérmico). Después se calentó la reacción a reflujo durante 90 minutos, en cuyo momento se estimó mediante HPLC que la reacción se había completado. Se enfrió la mezcla de reacción por debajo del punto de ebullición y se dispuso el equipo para destilación. Se separaron inicialmente 110 mL de DCM en total y se repusieron con DCM nuevo (110 mL), seguidos de otros 80 mL de DCM antes de enfriar la disolución a 5-10°C. Se trató la mezcla ácida con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (3 volúmenes) a pH 10. Se separó la fase orgánica inferior y se extrajo con DCM (2 volúmenes) la fase acuosa. Se reunieron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo pálido, con excelente pureza y rendimiento (24,8 g, 88%). δ_H (d₆-DMSO, 300 MHz) 8,45 (1H, dd), 8,10 (1H, dd), 7,50 (1H, dd), 4,85 (2H, s). T. r. en LCMS (ES)⁺ 3,00 minutos, m/e 162,1.

Intermedio 2

(2-Cloropiridin-3-il)acetonitrilo

En un reactor de 3 L, dispuesto para reflujo bajo presión positiva de nitrógeno, y utilizando un lavador de gases con lejía, se preparó una disolución de cianuro de potasio (68,32 g, 1,04 M) en EtOH (136 mL) y agua (255 mL). Se calentó a reflujo la mezcla, en cuyo momento se añadió una disolución de 2-cloro-3-(clorometil)piridina (*Intermedio 1*; 170,0 g, 1,04 M) en EtOH (170 mL), gota a gota en el transcurso de 30 minutos. Se mantuvo a reflujo toda la mezcla durante 150 minutos adicionales. Después se dejó enfriar la mezcla justo por debajo de su punto de ebullición y se dispuso el equipo para destilación. Se eliminaron 8,5 volúmenes de EtOH en total. Mientras se enfriaba, se añadió medio volumen de agua. A una temperatura de 40°C se sembró la disolución, y cristalizó instantáneamente. Se dejó enfriar la suspensión espesa de color beis hasta la temperatura ambiente y después a 0°C. Se filtró esta mezcla, se enjuagó con agua fría (2 volúmenes) y se secó a 45°C durante una noche en una estufa de vacío. Se obtuvo el *compuesto del título* en forma de un sólido beis con excelente rendimiento y pureza (126,9 g, 80%). δ_{H} (d_6 -DMSO, 300 MHz) 8,45 (1H, dd), 8,00 (1H, dd), 7,50 (1H, dd), 4,15 (2H, s). T. r. en LCMS (ES)⁺ 2,15 minutos, m/e 153,01 & 155,01 (M+1 & M+3, Producto).

15 Intermedio 3

Ácido (2-cloropiridin-3-il)acético

En un reactor de 2 L, dispuesto para reflujo, se agitó una disolución al 15% peso/peso, preparada con antelación, de hidróxido de sodio (5 volúmenes) a la cual se había añadido (2-cloropiridin-3-il)acetonitrilo (*Intermedio 2*; 276,4 g, 1,81 M). Se calentó a reflujo la suspensión de color beis durante 30 minutos, en cuyo momento se estimó mediante HPLC que la reacción se había completado. Después se enfrió a 0-5°C la disolución de color pardo, y se acidificó hasta pH 1 mediante el empleo de HCl concentrado, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C, utilizando ácido clorhídrico concentrado (1,8 volúmenes). Precipitó un sólido de color casi blanco, y se le dejó madurar durante una hora más antes de filtrarlo. Una vez seco, se recrystalizó en propan-2-ol (4 volúmenes) el material para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un material de color casi blanco, con excelente rendimiento y pureza (280,3 g, 90%). δ_{H} (d_6 -DMSO, 300 MHz) 12,70 (1H, s), 8,35 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 7,40 (1H, dd), 4,25 (2H, s). T. r. en LCMS (ES)⁺ 1,75 minutos, m/e 171,99 (M+1, Producto).

Intermedio 4

Ácido 2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico

A una disolución agitada de diisopropilamina (35,3 mL, 250 mmol) en THF anhidro (200 mL), enfriada a -15°C, se añadió lentamente *n*-butil-litio (100 mL, 2,5 M en hexanos, 250 mmol), de forma que se mantuvo una temperatura interna entre -10 y 0°C. Se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos la mezcla resultante, antes de enfriarla a 0°C. A través de una cánula se añadió la disolución de diisopropilamiduro de litio a una suspensión, agitada rápidamente, de ácido (2-cloropiridin-3-il)acético (*Intermedio 3*; 21,4 g, 125 mmol) en THF anhidro (400 mL) a 0°C. A lo largo de la adición se mantuvo en 0°C la temperatura de la mezcla de reacción. Al terminar la adición de la disolución de diisopropilamiduro de litio, se agitó a 0°C durante 15 minutos la suspensión de color amarillo brillante resultante. Después se añadió a la mezcla de reacción, a través de una cánula, una disolución de 2-fluoro-4-yodo-1-isotiocianatobenceno (documento WO 2007/088345) (34,9 g, 125 mmol) en THF anhidro (200 mL), y se calentó la mezcla a 65°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminaron en vacío los materiales volátiles. Se redisolvió en THF (200 mL) la goma de color pardo resultante, se enfrió a 0°C y se añadió lentamente ácido acético acuoso al 10% (500 mL). Se añadió lentamente acetonitrilo (~200 mL) hasta que apareció un sólido pardo; se aisló el sólido por filtración y se lavó con porciones sucesivas de dietiléter y acetonitrilo, para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido cristalino amarillo (11,0 g, 21%). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,42 (1H, d, *J* 6,7 Hz), 8,22 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,46 (1H, t, *J* 8,6 Hz), 7,35-7,31 (1H, m). No se observaron protones intercambiables. T. r. en LCMS (pH 10) 1,82 minutos, ES⁺ 415 (M+H)⁺, ES⁻ 413 (M-H)⁻.

45 Intermedio 5

Fluoruro de 2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonilo

Se suspendió *Intermedio 4* (7,80 g, 18,7 mmol) en diclorometano (200 mL). Se añadió DAST (2,80 mL, 20,8 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua enfriada con hielo (3 mL) y se continuó agitando durante 5 minutos. Después se añadió sulfato de sodio (~25 g) para absorber el agua y secar el disolvente. Tras la filtración, se hizo pasar el filtrado a través de una columna de sílice preempaquetada, de 70 g, y se eluyó con diclorometano (1 L). Se recogió todo el eluyente y se concentró en vacío para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo pálido (4,80 g, 61%). δ_{H} (DMSO- d_6) 10,03 (1H, s ancho), 8,33 (1H, dd, *J* 1,4, 4,7 Hz), 8,09 (1H, d, *J* 8,1 Hz), 7,91 (1H, dd, *J* 1,8, 9,7 Hz), 7,73 (1H, dd, *J* 1,0, 8,3 Hz), 7,49-7,42 (2H, m).

Intermedio 6

Éster *terc.*-butílico de ácido 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

5 Se añadió MCPBA (14,5 g, 0,065 mol) a una disolución de 2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc.*-butilo (10 g, 0,059 mol) en DCM (200 mL), y se agitó la mezcla durante 18 horas. Tras este tiempo, se lavó la mezcla con agua (50 mL) y disolución de bicarbonato de sodio (50 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporaron en vacío los materiales volátiles. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; 10% de acetato de etilo en DCM) el producto bruto, proporcionando el *compuesto del título* en forma de un aceite incoloro (6,2 g, 59%). δ_H (DMSO-d₆) 3,74 (2H, m), 3,57 (2H, m), 3,25 (2H, m), 1,38 (9H, s).

Intermedio 7

10 Éster *terc.*-butílico de ácido 3-hidroxi-4-(metilamino)pirrolidin-1-carboxílico

Se añadió metilamina al 33% en metanol (20 mL, 200 mmol) a una disolución de *Intermedio 6* (1,0 g, 5,4 mmol) en MeOH (50 mL), y se agitó la mezcla mientras se calentaba a 80°C durante una noche. Tras este tiempo, se evaporó en vacío la mezcla para dar el *compuesto del título* en forma de un aceite incoloro (1,1 g, cuant.). δ_H (DMSO-d₆) 4,96 (1H, m), 3,90 (1H, m), 3,33 (2H, m), 3,08 (2H, m), 2,81 (1H, m), 2,25 (3H, s), 1,39 (9H, s).

15 Intermedio 8

Éster *terc.*-butílico de ácido 3-[*N*-(*terc.*-butoxicarbonil)-*N*-metilamino]-4-hidroxipirrolidin-1-carboxílico

20 Se añadió hidróxido de sodio (126 mg, 3,14 mmol) y dicarbonato de di-*terc.*-butilo (684 mg, 3,14 mmol) a una disolución de *Intermedio 7* (450 mg, 2,09 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL), y se agitó la mezcla durante 18 horas. Tras este tiempo, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (30 mL), se lavó con agua (25 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó en vacío para dar *compuesto del título* en forma de un aceite incoloro (600 mg, 91%). δ_H (DMSO-d₆) 5,30 (1H, m), 4,26 (2H, m), 3,57 (2H, m), 3,14 (1H, m), 2,97 (1H, m), 2,75 (3H, s), 1,38 (18H, s).

Intermedio 9

Éster *terc.*-butílico de ácido 3-metil-2-oxohexahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-5-carboxílico

25 Se añadió gota a gota DAST (253 mg, 1,90 mmol) a una disolución de *Intermedio 8* (300 mg, 0,95 mmol) en DCM (5 mL) enfriada a -78°C. Tras 20 minutos de agitación a -78°C, se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos más. Se diluyó la mezcla con DCM (20 mL) y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (25 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó en vacío para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido blanco (300 mg, cuant.). δ_H (DMSO-d₆) 5,00 (1H, m), 4,23 (1H, m), 3,66 (2H, m), 3,33 (1H, m), 3,12 (1H, m), 2,75 (3H, s), 1,38 (9H, s). T. r. en LCMS 1,50 minutos, (ES⁺) 187 (M+H⁺BuO).

30 Intermedio 10

3-Metilhexahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-2-ona

35 Se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (10 mL) a una disolución de *Intermedio 9* (300 mg, 1,24 mmol), y se agitó la mezcla durante 48 horas. Se eliminó en vacío el disolvente, para proporcionar el *compuesto del título* en forma de una sal de hidrocloruro (158 mg, 86%). δ_H (DMSO-d₆) 9,53 (1H, s), 5,02 (1H, d, *J* 6,4 Hz), 4,28 (1H, m), 3,84 (2H, m), 3,46 (1H, m), 3,21 (1H, m), 2,63 (3H, s).

Intermedio 11

Éster *terc.*-butílico de ácido (3*S*,4*S*)-3-azido-4-(trimetilsilanilo)pirrolidin-1-carboxílico

40 Se trataron cloruro de (*R,R*)-*N,N'*-bis(3,5-di-*terc.*-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiamino-cromo(III) (341 mg, 0,54 mmol) e *Intermedio 6* (5,0 g, 27,0 mmol) con trimetilsililazida (3,26 g, 28,0 mmol), y se agitaron juntos durante 4 horas a temperatura ambiente. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; 50% de hexano en DCM) el producto bruto, para obtener el *compuesto del título* en forma de un aceite de color pajizo (5,15 g, 64%). δ_H (DMSO-d₆) 4,11 (1H, m), 3,89 (1H, m), 3,37 (2H, m), 3,04 (1H, m), 2,92 (1H, m), 1,26 (9H, s), 0,00 (9H, s).

Intermedio 12

Éster *terc.*-butílico de ácido (3*S*,4*S*)-3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-carboxílico

45 Se añadió TFA (3 gotas) a una disolución de *Intermedio 11* (5,1 g, 17,1 mmol) en MeOH (50 mL), y se agitó la mezcla durante 2 horas. Tras este tiempo, se trató la mezcla con óxido de platino (100 mg, 0,44 mmol) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. Después se filtró la mezcla a través de Celite y se evaporó en vacío el disolvente. Se recrystalizó en DCM el sólido bruto, para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido blanco (2,42 g, 71%). δ_H (CDCl₃) 3,99 (1H, m), 3,70 (2H, m), 3,34 (2H, m), 3,12 (1H, m), 1,48 (9H, s).

Intermedio 13

Éster *terc.*-butilico de ácido (3*S*,4*S*)-3-(*terc.*-butoxicarbonilamino)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

5 Se añadieron hidróxido de sodio (300 mg, 7,5 mmol) y dicarbonato de di-*terc.*-butilo (1,6 g, 7,5 mmol) a una disolución de *Intermedio 12* (700 mg, 5,0 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL), y se agitó la mezcla durante 18 horas. Tras este tiempo, se diluyó con acetato de etilo (30 mL) la mezcla de reacción y se lavó con agua (25 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó en vacío para dar el *compuesto del título* en forma de un aceite incoloro (1,4 g, 93%). δ_H (DMSO-d₆) 7,02 (1H, s), 5,18 (1H, m), 3,96 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,42 (2H, m), 3,08 (2H, m), 1,40 (18H, s).

Intermedio 14

Éster *terc.*-butilico de ácido (3*aS*,6*aR*)-2-oxohexahidropirrololo[3,4-*d*]oxazol-5-carboxílico

10 Se añadió gota a gota DAST (665 mg, 5,0 mmol) a una disolución de *Intermedio 13* (750 mg, 2,5 mmol) en DCM (20 mL), enfriada a -78°C. Tras 45 minutos a -78°C, se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 60 minutos más. Se diluyó la mezcla con DCM (50 mL) y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (25 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó en vacío para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido céreo blanco (543 mg, 95%). δ_H (DMSO-d₆) 7,82 (1H, s), 5,05 (1H, m), 4,25 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,45 (1H, m), 3,29 (1H, m), 3,18 (1H, m), 1,40 (9H, s). T. r. en LCMS 1,30 minutos, (ES⁺) 251 (M+Na).

15

Intermedio 15

(3*aS*,6*aR*)-Hexahidropirrololo[3,4-*d*]oxazol-2-ona

20 Se trató *Intermedio 14* (530 mg, 2,33 mmol) con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL), y se dejó agitando durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se eliminó en vacío el disolvente para proporcionar la sal de hidrocloreto del *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo oscuro (370 mg, 99%). δ_H (DMSO-d₆) 9,65 (2H, s), 8,02 (1H, s), 5,22 (1H, m), 4,48 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,30 (1H, m, tapado por el pico del agua), 3,26 (1H, m), 2,91 (1H, m).

25 En una metódica alternativa, se preparó la sal de hidrocloreto del *compuesto del título* en forma de un sólido incoloro, a partir del *Intermedio 95*, mediante hidrogenación en las condiciones que se describirán más adelante para la preparación del *Intermedio 80*.

Intermedio 16

Éster *terc.*-butilico de ácido *cis*-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

30 Se disolvió 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc.*-butilo (1,0 g, 5,9 mmol) en una mezcla de acetona (10 mL), agua (25 mL) y *terc.*-butanol (5 mL), se trató con *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (724 mg, 6,2 mmol), seguido de tetróxido de osmio (disolución al 4% en agua) (1,5 mL, 0,06 mmol), y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se añadió a la mezcla de reacción una suspensión hecha de hidrosulfito de sodio (1 g), Fluorosil (12 g) y agua (80 mL). Tras filtrar, se extrajo el filtrado con acetato de etilo (2 x 50 mL), y se secaron (Na₂SO₄) las capas orgánicas combinadas y se evaporaron en vacío para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido blanco (580 mg, 47%). δ_H (CDCl₃) 4,18 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,27 (2H, m), 2,50 (2H, m), 1,38 (9H, s).

35

Intermedio 17

Pirrolidin-*cis*-3,4-diol

40 Se trató *Intermedio 16* (571 mg, 2,75 mmol) con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL), y se dejó agitando durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se eliminó en vacío el disolvente para proporcionar la sal de hidrocloreto del *compuesto del título* en forma de un sólido de color casi blanco (383 mg, 97%). δ_H (DMSO-d₆) 9,30 (2H, m), 5,32 (2H, m), 4,09 (2H, m), 3,21 (2H, m), 2,95 (2H, m).

Intermedio 18

(*cis*-3,4-Dihidroxi-pirrolidin-1-il)-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-metanona

45 Se añadió EDC (487 mg, 2,54 mmol) a una disolución de *Intermedio 17* (363 mg, 2,54 mmol), HOBT (389 mg, 2,54 mmol), DIPEA (0,83 mL, 5,08 mmol) e *Intermedio 5* (560 mg, 1,35 mmol) en DMF (50 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas, y después se vertió en acetato de etilo (100 mL). Se lavó con salmuera saturada (2 x 50 mL) la disolución orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró en vacío para dar un sólido pardo. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; MeOH al 5% en DCM) el producto bruto, para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un polvo pardo (265 mg, 39%). δ_H (DMSO-d₆) 9,19 (1H, s), 8,35 (1H, dd, *J* 1,6, 4,7 Hz), 7,79 (1H, dd, *J* 1,5, 4,2 Hz), 7,68 (1H, dd, *J* 1,9, 10,6 Hz), 7,49 (1H, dd, *J* 1,0, 8,4 Hz), 7,35 (1H, dd, *J* 4,7,

50

8,1 Hz), 7,25 (1H, dd, *J* 8,7, 8,7 Hz), 4,89 (2H, d, *J* 4,8 Hz), 3,97 (2H, d, *J* 4,7 Hz), 3,45 (2H, m), 3,18 (2H, m). T. r. en LCMS 2,04 minutos, (ES⁻) 499 (M-H)⁻, (ES⁺) 501 (M+H)⁺.

Intermedio 19

Éster *terc.*-butílico de ácido (3*R*,4*R*)-3-azido-4-(trimetilsilanilo)pirrolidin-1-carboxílico

- 5 Se trataron cloruro de (S,S)-*N,N'*-bis(3,5-di-*terc.*-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiamino-cromo(III) (341 mg, 0,54 mmol) e *Intermedio 6* (5,0 g, 27,0 mmol) con trimetilsililazida (3,26 g, 28,0 mmol), y se agitaron juntos durante 4 horas a temperatura ambiente. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; hexano al 50% en DCM) el producto bruto, para obtener el *compuesto del título* en forma de un aceite de color pajizo (2,5 g, 31%). δ_H (DMSO-d₆) 4,11 (1H, m), 3,89 (1H, m), 3,37 (2H, m), 3,04 (1H, m), 2,92 (1H, m), 1,26 (9H, s), 0,00 (9H, s).

10 Intermedio 20

Éster *terc.*-butílico de ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-carboxílico

- 15 Se añadió TFA (3 gotas) a una disolución de *Intermedio 19* (2,5 g, 8,4 mmol) en MeOH (50 mL) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Tras este tiempo se trató la mezcla con óxido de platino (100 mg, 0,44 mmol) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. Después se filtró la mezcla a través de Celite y se evaporó en vacío el disolvente. Se recristalizó en DCM el sólido bruto, para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido blanco (1,5 g, 89%). δ_H (CDCl₃) 3,99 (1H, m), 3,70 (2H, m), 3,34 (2H, m), 3,12 (1H, m), 1,48 (9H, s).

Intermedio 21

Éster *terc.*-butílico de ácido (3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroacetilamino)pirrolidin-1-carboxílico

- 20 Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,35 mL, 2,5 mmol), seguido de trietilamina (0,2 mL, 3,0 mmol), a una disolución de *Intermedio 20* (500 mg, 2,5 mmol) en THF (12 mL), enfriada a 0°C, y se agitó la mezcla durante 1 hora a 0°C y 18 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo se añadió agua (10 mL) y se extrajo la mezcla con DCM:2-propanol 9:1 (3 x 25 mL). Se secaron (Na₂SO₄) las capas orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron en vacío los materiales volátiles para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un aceite incoloro (814 mg, >99%). δ_H (CDCl₃) 4,34-4,27 (1H, m), 4,27-4,18 (1H, m), 3,85 (1H, dd, *J* 12,1, 6,4 Hz), 3,68-3,58 (1H, m), 3,55-3,27 (2H, m), 1,48 (9H, s).

25 Intermedio 22

Éster *terc.*-butílico de ácido (3*aR*,6*aS*)-2-trifluorometil-3*a*,4,6,6*a*-tetrahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-5-carboxílico

- 30 Se añadió trietilamina (0,46 mL, 3,3 mmol) a una disolución de *Intermedio 21* (814 mg, 2,75 mmol) en DCM (20 mL). Tras enfriar a 0°C, se añadió cloruro de metansulfonilo (0,24 mL, 3,0 mmol) y, tras agitar durante 5 minutos a 0°C, se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas más. Después se añadió DBU y se agitó la reacción durante 30 minutos antes de evaporar en vacío la mezcla. Se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo 3:1) el producto bruto, para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un aceite incoloro (397 mg, 57%). δ_H (CDCl₃) 5,27 (1H, dd, *J* 7,3, 5,7 Hz), 4,84 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 3,96-4,07 (1H, m), 3,89 (1H, d, *J* 12,4 Hz), 3,52-3,40 (2H, m), 1,47 (9H, s).

35 Intermedio 23

Éster *terc.*-butílico de ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-carboxílico

- 40 Se disolvió *Intermedio 22* (397 mg, 1,42 mmol) en MeOH (6 mL) y agua (3 mL), y se trató con carbonato de potasio (1,18 g, 8,5 mmol) y se dejó agitando durante 18 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se eliminaron los materiales volátiles por evaporación en vacío, y después se extrajo la mezcla con disolución de cloroformo:2-propanol 9:1 (5 x 10 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron en vacío antes de la recristalización en DCM/hexano, para dar el *compuesto del título* en forma de un polvo blanco (205 mg, 72%). δ_H (DMSO-d₆) 4,95 (1H, s), 3,85 (1H, s), 3,37-3,15 (4H, m), 2,86-2,78 (1H, m), 1,49 (2H, s), 1,39 (9H, s).

Intermedio 24

45 (3*R*,4*S*)-3-Aminopirrolidin-4-ol

Se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL) *Intermedio 23* (100 mg, 0,5 mmol) en metanol (5 mL), y se dejó agitando durante 6 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se eliminó en vacío el disolvente para proporcionar la sal de hidrocloreto del *compuesto del título* en forma de un sólido de color casi blanco (87 mg, cuant.), que se empleó en la siguiente reacción sin más purificación.

50

Intermedio 25

[(3*R*,4*S*)-3-Amino-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-metanona

Se añadió *Intermedio 5* (208 mg, 0,5 mmol) a una disolución de *Intermedio 24* (87 mg, 0,5 mmol) y DIPEA (0,26 mL, 1,5 mmol) en DMF (5 mL), y se agitó la mezcla durante 18 horas. Tras este tiempo, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 50 mL), después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró en vacío. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; MeOH al 5% en DCM) el producto bruto, para obtener el *compuesto del título* en forma de un polvo de color crema (156 mg, 63%). δ_H (DMSO-d₆) 8,36 (1H, dd, *J* 1,5, 4,5 Hz), 7,80 (1H, dd, *J* 1,5, 8,1 Hz), 7,67 (1H, dd, *J* 10,5, 1,9 Hz), 7,49 (1H, ddd, *J* 8,5, 1,9, 0,9 Hz), 7,36 (1H, dd, *J* 4,7, 7,9 Hz), 7,15 (1H, dd, *J* 8,7, 8,7 Hz), 3,89 (1H, dd, *J* 2,4, 0,8 Hz), 3,57-3,14 (4H, m), 3,04 (1H, dd, *J* 10,2, 8,5 Hz). T. r. en LCMS 1,84 minutos, (ES⁻) 497 (M-H)⁻, (ES⁺) 499 (M+H)⁺.

Intermedio 26

Éster *terc.*-butílico de ácido (3*S*,4*S*)-3-benzoilamino-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

Se disolvió *Intermedio 12* (2,1 g, 10,4 mmol) en DCM (20 mL) y trietilamina (1,26 g, 1,75 mL, 12,5 mmol), se enfrió a 0°C y se trató con cloruro de benzoilo (1,6 mL, 11,4 mmol). Se agitó la reacción a 0°C durante 30 minutos, y después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Tras concentrar en vacío, se cromatografió (SiO₂; acetato de etilo) el aceite residual para proporcionar el *compuesto del título* (2 g). δ_H (DMSO-d₆) 8,45 (1H, d, *J* 6,6 Hz), 7,82-7,88 (2H, m), 7,42-7,56 (3H, m), 5,32 (1H, d, *J* 4,0 Hz), 4,16-4,25 (1H, m), 4,10-4,16 (1H, m), 3,54-3,67 (1H, m), 3,50 (1H, dd, *J* 11,3, 4,9 Hz), 3,29-3,19 (1H, m), 3,18-3,13 (1H, m), 1,42 (9H, s). T. r. en LCMS 1,54 minutos, (ES⁺) 307 (M+H)⁺.

Intermedio 27

Éster *terc.*-butílico de ácido (3*aS*,6*aR*)-2-fenil-3*a*,4,6,6*a*-tetrahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-5-carboxílico

Se disolvió *Intermedio 26* (2,0 g, 6,5 mmol) en DCM (20 mL), se enfrió a -78°C, y se trató con DAST (1,16 g, 0,94 mL, 7,2 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y después se agitó durante una noche. Tras lavar con agua y después disolución de carbonato de sodio, se secó (sulfato de sodio) la fase orgánica y se concentró en vacío. La cromatografía (SiO₂; acetato de etilo) proporcionó el *compuesto del título* (1,3 g). δ_H (DMSO-d₆) 7,86 (2H, m), 7,60-7,52 (1H, m), 7,52-7,44 (2H, m), 5,28-5,20 (1H, m), 4,84-4,76 (1H, m), 3,80-3,71 (1H, m), 3,65-3,57 (1H, m), 3,48-3,34 (2H, m), 1,36-1,30 (9H, m). T. r. en LCMS 2,34 minutos, (ES⁺) 289 (M+H)⁺.

Intermedio 28

(3*aS*,6*aR*)-2-Fenil-4,5,6,6*a*-tetrahidro-3*aH*-pirrol[3,4-*d*]oxazol

Se disolvió *Intermedio 27* (0,5 g, 1,7 mmol) en HCl acuoso 12 M, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó a sequedad la reacción y se evaporó azeotrópicamente con heptano, para eliminar agua residual, proporcionando el *compuesto del título* en forma de la sal de hidrocioruro (295 mg). δ_H (DMSO-d₆) 10,10 (2H, s ancho), 7,92 (2H, dd, *J* 7,6, 2,0 Hz), 7,73-7,48 (3H, m), 5,50 (1H, dd, *J* 7,9, 5,2 Hz), 5,05 (1H, t, *J* 7,0 Hz), 3,63 (1H, dd, *J* 13,3, 4,7 Hz), 3,52-3,36 (3H, m). T. r. en LCMS 1,26 minutos, (ES⁺) 189 (M+H)⁺.

Intermedio 29

[*cis*-(3,4)-4-(Hidroxi-metil)pirrolidin-3-il]carbamato de *terc.*-butilo

Se agitaron bajo H₂, a temperatura ambiente y durante 20 horas, una disolución de *cis*-(3,4)-3-(*terc.*-butoxicarbonilamino)-4-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (preparada por el método de J. Ji *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 5493-5508) (1,06 g, 3,0 mmol) y Pd/C (al 10% en peso, 100 mg) en EtOH absoluto (25 mL). Se filtró a través de Celite la mezcla de reacción y se concentró en vacío para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido blanco (646 mg, cuant.). δ_H (CDCl₃) 5,15 (1H, d, *J* 8,1 Hz), 4,24-4,32 (1H, m), 3,66 (1H, dd, *J* 11,7, 4,3 Hz), 3,54-3,61 (1H, m), 3,28 (1H, dd, *J* 10,9, 5,8 Hz), 3,11 (1H, dd, *J* 10,4, 8,5 Hz), 2,90 (1H, dd, *J* 10,9, 2,3 Hz), 2,65 (1H, m), 2,39-2,50 (1H, m), 1,48 (9H, s).

Intermedio 30

[*cis*-(3,4)-1-({2-[(2-Fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]carbonil)-4-(hidroxi-metil)pirrolidin-3-il]carbamato de *terc.*-butilo

Se trató con una disolución de *Intermedio 5* (1,24 g, 3,0 mmol) en DMF (10 mL) una mezcla de *Intermedio 29* (646 mg, 3,0 mmol) y DIPEA (0,78 mL, 4,5 mmol) en DMF (10 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó en vacío la DMF, se disolvió el residuo en DCM y se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio la fase orgánica y se concentró en vacío. La recristalización en acetato de etilo/hexano proporcionó el *compuesto del título* en forma de un polvo de color casi blanco (1,47 g, 80%). δ_H (DMSO-d₆) 9,14 (1H, s), 8,35 (1H, dd, *J* 4,7, 1,5

Hz), 7,86-7,88 (1H, m), 7,70 (1H, dd, J 10,5, 1,9 Hz), 7,50-7,53 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J 8,1, 4,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J 8,9, 8,9 Hz), 7,16-7,19 (1H, m), 4,51 (1H, s), 4,07 (1H, s), 3,42-3,61 (3H, m), 3,25-3,36 (3H, m), 2,27-2,40 (1H, m), 1,36 (9H, s). T. r. en LCMS 2,73 minutos, (ES⁺) 613,0 (M+H)⁺.

Intermedio 31

5 [cis-(3,4)-4-Amino-1-({2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)pirrolidin-3-il]metanol

Se trató con HCl 4 M/1,4-dioxano (10 mL) *Intermedio 30* (1,45 g, 2,4 mmol) en MeOH (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se eliminaron en vacío los disolventes, y se disolvieron en MeOH los residuos, se basificaron hasta pH 10 con NH₃ acuoso al 28% y se concentraron en vacío sobre SiO₂. La cromatografía (SiO₂; 93:6,3:0,7 DCM/MeOH/NH₃ acuoso al 28%) proporcionó el *compuesto del título*, que se liofilizó en acetonitrilo/agua para dar un polvo amarillo (1,12 g, 92%). δ_H (DMSO-d₆) 8,35 (1H, dd, J 4,7, 1,5 Hz), 7,82 (1H, dd, J 8,1, 1,5 Hz), 7,67 (1H, dd, J 10,5, 1,9 Hz), 7,49 (1H, ddd, J 8,3, 1,9, 0,9 Hz), 7,36 (1H, dd, J 7,9, 4,7 Hz), 7,15 (1H, dd, J 8,7, 8,7 Hz), 3,13-3,58 (7H, m), 2,08-2,22 (1H, m). T. r. en LCMS 1,64 minutos, (ES⁺) 513,0 (M+H)⁺.

Intermedio 32

15 Éster *terc.*-butílico de ácido 3-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-carboxílico

Se trató con una disolución de *Intermedio 5* (145 mg, 0,35 mmol) una mezcla de *cis*-(1,5)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de *terc.*-butilo (preparado por el método de J. Ji *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 5493-5508) (69 mg, 0,35 mmol) y DIPEA (0,09 mL, 0,52 mmol) en DMF (5 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se diluyó con acetato de etilo la mezcla de reacción y se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio la fase orgánica y se concentró en vacío para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un aceite amarillo (199 mg, 96%). δ_H (CDCl₃) 9,22 (1H, s), 8,27 (1H, dd, J 4,7, 1,5 Hz), 7,72 (1H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J 8,3, 8,3 Hz), 7,18 (1H, m), 4,62 (1H, s), 4,00-4,11 (3H, m), 3,57 (1H, m), 3,22-3,28 (1H, m), 2,96-3,10 (2H, m), 1,29 (9H, s). T. r. en LCMS 1,48 minutos, (ES⁺) 595,0 (M+H)⁺.

Intermedio 33

25 *trans*-(3,4)-4-Aminopirrolidin-3-carboxilato de metilo

Se trató con HCl 4 M/1,4-dioxano éster 1-*terc.*-butílico 3-etílico de ácido *trans*-(3,4)-4-aminopirrolidin-1,3-dicarboxílico (995 mg, 3,4 mmol) en MeOH (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se evaporó en vacío la mezcla de reacción, para proporcionar la sal de dihidrocloruro del *compuesto del título* en forma de un sólido de color casi blanco (770 mg, 91%), que se empleó en la siguiente reacción sin más purificación.

30 Intermedio 34

trans-(3,4)-4-Amino-1-({2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

Se trató con *Intermedio 5* (630 mg, 1,5 mmol) una mezcla de *Intermedio 33* (770 mg, 3,0 mmol) y DIPEA (1,1 mL, 6,0 mmol) en DMF (10 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se diluyó con acetato de etilo la mezcla de reacción y extrajo con agua, y se basificó hasta pH 11 con carbonato de sodio la fase acuosa y después se extrajo con una disolución de DCM/MeOH 9:1. Se secó sobre sulfato de sodio la fase orgánica y se concentró en vacío. La cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ acuoso al 28% 95:4,5:0,5) proporcionó el *compuesto del título*, que se liofilizó en acetonitrilo/agua para dar un polvo de color crema (220 mg, 24%). δ_H (DMSO-d₆) 8,36 (1H, dd, J 4,7, 1,5 Hz), 7,82 (1H, dd, J 8,1, 1,5 Hz), 7,68 (1H, dd, J 10,4, 1,9 Hz), 7,50 (1H, ddd, J 8,5, 1,9, 0,9 Hz), 7,37 (1H, dd, J 8,1, 4,7 Hz), 7,15 (1H, dd, J 8,7, 8,7 Hz), 3,69 (1H, dd, J 11,5, 8,5 Hz), 3,62 (3H, s), 3,44-3,59 (3H, m), 3,07 (1H, dd, J 10,4, 6,6 Hz), 2,79 (1H, q, J 7,7 Hz). T. r. en LCMS 1,74 minutos, (ES⁺) 541,1 (M+H)⁺.

Intermedio 35

[*trans*-(3,4)-4-Amino-1-({2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)pirrolidin-3-il]metanol

Se calentó a 80°C una mezcla de *Intermedio 34* (100 mg, 0,19 mmol) y borohidruro de litio (8 mg, 0,37 mmol) en THF (5 mL) y se agitó durante 3 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró en vacío. Se formó el *compuesto del título* como un complejo con borano; se rompió este disolviendo los residuos de producto en metanol y calentando a reflujo, con agitación, durante 4 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente la solución resultante y se concentró en vacío. La cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ acuoso al 28% 93:6,3:0,7) proporcionó el *compuesto del título*, que se liofilizó en acetonitrilo/agua para proporcionar un polvo blanco (63 mg, 66%). δ_H (DMSO-d₆) 8,35 (1H, dd, J 4,7, 1,5 Hz), 7,80 (1H, dd, J 8,1, 1,5 Hz), 7,67 (1H, dd, J 10,4, 1,9 Hz), 7,49 (1H, ddd, J 8,3, 1,9, 0,9 Hz), 7,36 (1H, dd, J 8,1, 4,7 Hz), 7,13 (1H, dd, J 8,7, 8,7 Hz), 4,58 (1H, s ancho), 3,43-3,57 (2H, m), 3,46 (1H, dd, J 10,9, 5,5 Hz), 3,31 (1H, dd, J 10,7, 6,6 Hz), 3,15 (1H, dd, J 11,7, 8,5 Hz), 2,97-3,07 (2H, m), 1,84-1,94 (1H, m). T. r. en LCMS 1,51 minutos, (ES⁺) 513,0 (M+H)⁺.

Intermedio 36

Éster 1-bencilico 5-*terc.*-butílico de ácido *cis*-(3,6)-hexahidropirrolol[3,4-*b*]pirrol-1,5-dicarboxílico

- 5 Se trató con cloroforniato de bencilo (0,73 mL, 5,2 mmol) una mezcla de *cis*-(3,6)-hexahidropirrolol[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo (1 g, 4,7 mmol) y trietilamina (0,72 mL, 5,2 mmol) en DCM (20 mL), y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se lavó con salmuera la mezcla de reacción, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó en vacío. La cromatografía (SiO₂; hexano/acetato de etilo 3:1) proporcionó el *compuesto del título* en forma de un aceite incoloro (1,59 g, 97%). δ_{H} (CDCl₃) 7,33-7,37 (5H, m), 5,15-5,16 (2H, m), 4,32 (1H, m), 3,51-3,58 (5H, m), 3,24 (1H, m), 2,91 (1H, m), 1,97-2,08 (1H, m), 1,81 (1H, m), 1,47 (9H, s).

Intermedio 37

- 10 Éster bencilico de ácido *cis*-(3,6)-hexahidropirrolol[3,4-*b*]pirrol-1-carboxílico

- 15 Se trató con ácido trifluoroacético (5 mL) una disolución de *Intermedio 36* (1,59 g, 0,46 mmol) en DCM (15 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se eliminaron en vacío los disolventes, y se disolvieron en MeOH los residuos, se basificaron hasta pH 10 con NH₃ acuoso al 28% y se concentraron en vacío sobre SiO₂. La cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ acuoso al 28% 90:9:1) proporcionó el *compuesto del título* en forma de un aceite incoloro (1,04 g, 92%). δ_{H} (CDCl₃) 7,30-7,38 (5H, m), 5,18 (1H, d, *J* 12,4 Hz), 5,12 (1H, d, *J* 12,4 Hz), 4,27 (1H, m), 3,63 (1H, m), 3,41-3,50 (1H, m), 3,00-3,21 (3H, m), 2,74-2,85 (2H, m), 2,02-2,05 (1H, m), 1,66-1,76 (1H, m).

Intermedio 38

Éster bencilico de ácido *cis*-(3,6)-5-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-hexahidropirrolol[3,4-*b*]pirrol-1-carboxílico

- 20 Se trató con *Intermedio 5* (200 mg, 0,48 mmol) una mezcla de *Intermedio 37* (118 mg, 0,48 mmol) y DIPEA (0,13 mL, 0,72 mmol) en DMF (5 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se diluyó con acetato de etilo la mezcla de reacción y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío, para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un aceite amarillo viscoso (301 mg, 98%). δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,94-8,98 (1H, m), 8,27 (1H, m), 7,53 (1H, dd, *J* 8,1, 1,5 Hz), 7,38-7,41 (2H, m), 7,17-7,30 (5H, m), 7,08 (1H, m), 4,92-5,05 (2H, m), 4,24 (1H, m), 3,46-3,79 (6H, m), 2,96-2,86 (1H, m), 1,75 (1H, m), 1,64 (1H, m). T. r. en LCMS 1,51 minutos, (ES⁺) 643,0 (M+H)⁺.
- 25

Intermedio 39

Éster *terc.*-butílico de ácido (3*S*,4*S*)-3-azido-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

- 30 Se añadió TFA (1 gota) a una disolución de *Intermedio 11* (6,0 g, 19,97 mmol) en MeOH (60 mL), y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Tras este tiempo, se neutralizó la mezcla con NH₄OH. Después se eliminó en vacío el disolvente, y se diluyó con EtOAc (60 mL) el residuo, se lavó con salmuera saturada (3 x 60 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró en vacío para dar el *compuesto del título* en forma de un aceite pardo (4,52 g, 99%). δ_{H} (DMSO-*d*₆) 5,54 (1H, d, *J* 4,0 Hz), 4,03-4,11 (1H, m), 3,94-4,01 (1H, m), 3,45-3,57 (1H, m), 3,34-3,45 (1H, m), 3,23 (1H, dd, *J* 2,6, 11,9 Hz), 3,12 (1H, dd, *J* 2,1, 11,5 Hz), 1,40 (9H, s).

- 35 Intermedio 40

Éster *terc.*-butílico de ácido (3*S*,4*S*)-3-azido-4-(metansulfonilo)pirrolidin-1-carboxílico

- 40 Se añadió DIPEA (3,45 mL, 19,75 mmol), seguido de cloruro de metansulfonilo (1,47 mL, 19,01 mmol) a una disolución de *Intermedio 39* (3,34 g, 14,63 mmol) en DCM (80 mL), enfriada a 0°C. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 6 horas más. Transcurrido este tiempo, se lavó la mezcla con salmuera saturada (2 x 100 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró en vacío. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; EtOAc al 10-20%/hexano) el producto bruto, para obtener el *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo pálido (3,54 g, 79%). δ_{H} (CDCl₃) 4,77-4,82 (1H, m), 4,02-4,15 (1H, m), 3,28-3,63 (4H, m), 2,92 (3H, s), 1,30 (9H, s).

Intermedio 41

- 45 Éster *terc.*-butílico de ácido *cis*-(3,4)-3,4-diazidopirrolidin-1-carboxílico

- 50 Se añadió azida de sodio (1,32 g, 20,37 mmol) a una disolución de *Intermedio 40* (2,08 g, 6,79 mmol) en DMF (40 mL), y se agitó la mezcla a 80°C durante 20 horas. Tras este tiempo se diluyó con Et₂O (50 mL) la mezcla de reacción, y se lavó con salmuera saturada (4 x 50 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró en vacío. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; EtOAc al 10-30% en hexano) el producto bruto, para obtener el *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,05 g, 61%). δ_{H} (CDCl₃) 4,04-4,13 (2H, m), 3,58-3,68 (2H, m), 3,35-3,53 (2H, m), 1,46 (9H, s).

Intermedio 42

Éster *terc.*-butílico de ácido *cis*-(3,4)-3,4-diaminopirrolidin-1-carboxílico

- 5 Se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (15,3 mg, 0,11 mmol) a una disolución de *Intermedio 41* (138 mg, 0,54 mmol), y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. Después se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó con MeOH, y se evaporó el disolvente en vacío para obtener el *compuesto del título* en forma de un aceite incoloro (93,4 mg, 85%). δ_{H} (CDCl₃) 3,52-3,78 (2H, m), 3,38-3,52 (2H, m), 3,14-3,37 (2H, m), 1,64-1,99 (4H, m), 1,48 (9H, s).

Intermedio 43

Éster *terc.*-butílico de ácido *cis*-(3,6)-2-metil-3a,4,6,6a-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-5-carboxílico

- 10 Se añadió hidrocloreuro de acetimidato de etilo (124 mg, 1,00 mmol) a una disolución de *Intermedio 42* (155 mg, 0,77 mmol) en EtOH (5 mL), y se agitó la mezcla a 80°C durante 2,5 horas. Tras este tiempo, se evaporó en vacío la mezcla para dar el *compuesto del título* en forma de un aceite pardo (173 mg, cuant.). δ_{H} (DMSO-*d*₆) 4,62-4,74 (2H, m), 3,60 (2H, d, *J* 12,8 Hz), 3,25-3,36 (2H, m), 2,14 (3H, s), 1,37 (9H, s).

Intermedio 44

- 15 *cis*-(3,6)-2-Metil-1,3a,4,5,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol

Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (4 mL) a una disolución de *Intermedio 43* (170 mg, 0,75 mmol) en MeOH (4 mL), y se agitó la mezcla durante 2 horas. Tras este tiempo, se eliminó en vacío el disolvente y se evaporó azeotrópicamente con tolueno para proporcionar la sal de hidrocloreuro del *compuesto del título* en forma de un aceite pardo (95 mg, cuant.). δ_{H} (DMSO-*d*₆) 4,88-4,93 (2H, m), 3,44-3,51 (2H, m), 3,27-3,55 (2H, m), 2,12 (3H, s).

- 20 Intermedio 45

Éster *terc.*-butílico de ácido *cis*-(3,6)-2-oxohexahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-5-carboxílico

- 25 Se añadió CDI (84 mg, 0,52 mmol) a una disolución de *Intermedio 42* (104 mg, 0,52 mmol) en DMF (3 mL), y se agitó la mezcla durante 56 horas. Tras este tiempo, se eliminó en vacío el disolvente. Se diluyó con EtOAc (15 mL) el residuo, se extrajo con agua (3 x 15 mL), y después se extrajo la fase acuosa con MeOH al 10%/DCM (3 x 80 mL). Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas y se concentraron en vacío para proporcionar el *compuesto del título* en forma de una espuma de color amarillo/dorado (82 mg, 60%), que se empleó en la siguiente reacción sin más purificación.

Intermedio 46

cis-(3,6)-Hexahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-ona

- 30 Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 mL) a una disolución de *Intermedio 45* (82 mg, 0,36 mmol) en MeOH (10 mL), y se agitó la mezcla durante 1,5 horas. Tras este tiempo, se eliminó en vacío el disolvente y se evaporó azeotrópicamente con tolueno para proporcionar la sal de hidrocloreuro del *compuesto del título* en forma de un aceite pardo (46 mg, cuant.), que se empleó en la siguiente reacción sin más purificación.

Intermedio 47

- 35 Éster *terc.*-butílico de ácido (3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-[3-(9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)tioureido]pirrolidin-1-carboxílico

- 40 Se añadió isotiocianato de 9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonilo (699 mg, 2,49 mmol) a una disolución de *Intermedio 12* (550 mg, 2,26 mmol) en DCM (20 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante tres horas. Tras este tiempo, se eliminó en vacío el disolvente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido amarillo (1,2 g, cuant.). δ_{H} (DMSO-*d*₆) 11,51 (1H, s), 9,85 (1H, m), 7,90 (2H, m), 7,82 (2H, m), 7,46 (2H, m), 7,36 (2H, m), 5,51 (1H, m), 4,48 (1H, m), 4,35 (2H, m), 4,27 (2H, m), 3,66 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,24 (2H, m), 1,39 (9H, s). T. r. en LCMS 2,99 minutos, (ES⁺) 485 (M+H).

Intermedio 48

Éster *terc.*-butílico de ácido (3a*S*,6a*R*)-2-(9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3a,4,6,6a-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]tiazol-5-carboxílico

- 45 Se añadió DAST (291 mg, 159 mmol) a una disolución de *Intermedio 47* (700 mg, 1,45 mmol) en DCM (20 mL), enfriada en un baño de acetona/hielo seco, y se agitó durante 30 minutos antes de dejar que se calentase hasta la temperatura ambiente. Al cabo de 18 horas se diluyó con DCM (50 mL) la mezcla de reacción y se lavó con disolución de NaHCO₃ (50 mL). Tras secar (Na₂SO₄), se evaporaron en vacío los materiales orgánicos para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color anaranjado (605 mg, 88%). δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,88

(2H, m), 7,67 (2H, m), 7,39 (2H, m), 7,36 (2H, m), 4,52 (1H, m), 4,36-4,15 (4H, m), 3,71 (1H, m), 3,57-3,37 (3H, m), 1,39 (9H, s). T. r. en LCMS 3,03 minutos, (ES⁺) 466 (M+H).

Intermedio 49

Éster 9*H*-fluoren-9-ilmetilico de ácido (3*aS*,6*aR*)-(4,5,6,6*a*-tetrahidro-3*aH*-pirrolo[3,4-*d*]tiazol-2-il)carbámico

- 5 Se trató *Intermedio 48* (390 mg, 0,839 mmol) con una mezcla 1:1 de TFA en DCM (25 mL) y se agitó durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre disolución de bicarbonato de sodio (50 mL), antes de extraer con DCM (2 x 50 mL). Se combinaron los materiales orgánicos, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para proporcionar el *compuesto del título* (155 mg, 50%) en forma de una goma parda. δ_H (DMSO-*d*₆) 7,90-7,60 (4H, m), 7,49-7,25 (4H, m), 6,13 (2H, m), 4,72 (1H, m), 4,30 (1H, m), 4,04 (2H, m), 3,07 (2H, m). T. r. en LCMS 2,14 minutos, (ES⁺) 366 (M+H).

Intermedio 50

Éster *terc.*-butílico de ácido (3*S*,4*S*)-3-(3-ciclopropilureido)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxílico

- 15 Se añadió isotiocianato de ciclopropilo (267 mg, 2,7 mmol) a una disolución de *Intermedio 12* (500 mg, 2,5 mmol) en DCM (50 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante tres horas. Tras este tiempo, se eliminó en vacío el disolvente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido amarillo (748 mg, cuant.). δ_H (DMSO-*d*₆) 7,80 (1H, s), 7,35 (1H, d, *J* 7,6 Hz), 5,29 (1H, d, *J* 4,2 Hz), 4,42 (1H, m), 4,12 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,43 (1H, m), 3,13 (2H, m), 2,73 (1H, m), 1,40 (9H, s), 0,68 (2H, m), 0,46 (2H, m). T. r. en LCMS 1,59 minutos, (ES⁺) 302 (M+H).

Intermedio 51

- 20 Éster *terc.*-butílico de ácido (3*aS*,6*aR*)-2-ciclopropilamino-3*a*,4,6,6*a*-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]tiazol-5-carboxílico

- 25 Se añadió DAST (333 mg, 2,5 mmol) a una disolución de *Intermedio 50* (745 mg, 2,5 mmol) en DCM (20 mL), enfriada en un baño de acetona/hielo seco, y se agitó durante 30 minutos antes de dejar que se calentase hasta la temperatura ambiente. Al cabo de 18 horas se diluyó con DCM (50 mL) la mezcla de reacción y se lavó con disolución de bicarbonato de sodio (50 mL). Tras secar (Na₂SO₄), se evaporaron en vacío los materiales orgánicos para proporcionar una goma parda, y se purificó mediante cromatografía (SiO₂; MeOH al 5% en DCM) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un aceite pardo (320 mg, 45%). δ_H (DMSO-*d*₆) 6,89 (1H, s), 4,47 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,53 (1H, m), 3,32 (2H, m), 3,00 (1H, m), 2,31 (1H, m), 1,20 (9H, s), 0,38 (2H, m), 0,21 (2H, m). T. r. en LCMS 1,81 minutos, (ES⁺) 284 (M+H).

Intermedio 52

- 30 *N*-(Ciclopropil)-*N*-[(3*aS*,6*aR*)-4,5,6,6*a*-tetrahidro-3*aH*-pirrolo[3,4-*d*]tiazol-2-il]amina

- 35 Se trató *Intermedio 51* (310 mg, 1,10 mmol) con una mezcla 1:1 de TFA en DCM (25 mL) y se agitó durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre disolución de bicarbonato de sodio (50 mL), antes de extraer con DCM (2 x 50 mL). Se combinaron los materiales orgánicos, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido blanco (75 mg, 37%). δ_H (CDCl₃) 4,91 (1H, m), 4,87 (1H, m), 4,11 (1H, m), 3,19-2,01 (3H, m), 2,57 (1H, m), 1,88 (1H, m), 0,64 (2H, m), 0,51 (2H, m). T. r. en LCMS 0,93 minutos, (ES⁺) 184 (M+H).

Intermedio 53

Éster *terc.*-butílico de ácido (3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-ureidopirrolidin-1-carboxílico

- 40 Se añadió isotiocianato de trimetilsililo (189 mg, 1,64 mmol) a una disolución de *Intermedio 12* (300 mg, 1,49 mmol) en DCM (50 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Transcurrido este tiempo, se añadió hexano (5 mL) a la mezcla de reacción, y se formó un precipitado pálido. Se filtró este y se llevó al paso siguiente como producto bruto (255 mg, 75%).

Intermedio 54

Éster *terc.*-butílico de ácido (3*aS*,6*aR*)-2-amino-3*a*,4,6,6*a*-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]oxazol-5-carboxílico

- 45 Se añadió DAST (177 mg, 1,09 mmol) a una disolución de *Intermedio 53* (250 mg, 1,02 mmol) en DCM (20 mL), enfriada en un baño de acetona/hielo seco, y se agitó durante 30 minutos antes de que se dejase calentar hasta la temperatura ambiente. Al cabo de 2 horas a t. a. se diluyó con DCM (50 mL) la mezcla de reacción y se lavó con disolución de NaHCO₃ (50 mL). Tras secar (Na₂SO₄), se evaporaron en vacío los materiales orgánicos para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía (SiO₂; MeOH al 15% en DCM) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un polvo blanco (200 mg, 87%). δ_H (DMSO-*d*₆) 5,10 (1H, m), 4,45 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,48-3,18 (5H, m). T. r. en LCMS 1,26 minutos, (ES⁺) 228 (M+H).

50

Intermedio 55

(3a*S*,6a*R*)-(4,5,6,6a-Tetrahidro-3a*H*-pirrolo[3,4-*d*]oxazol-2-il)amina

5 Se trató *Intermedio 54* (250 mg, 1,11 mmol) con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL), y se dejó agitando durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo se había formado un precipitado, que se separó por filtración para proporcionar la sal de dihidrocloruro del *compuesto del título* en forma de un sólido de color casi blanco (222 mg, cuant.). δ_{H} (DMSO- d_6) 10,14 (3H, m), 9,33 (2H, m), 5,67 (1H, m), 4,83 (1H, m), 3,51-3,20 (4H, m).

Intermedio 56

Éster *terc.*-butílico de ácido (3a*S*,6a*R*)-2-tioxohexahidropirrolo[3,4-*d*]oxazol-5-carboxílico

10 Se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (178 mg, 1,1 mmol) a una disolución de *Intermedio 23* (200 mg, 1,0 mmol) en DMF (5 mL), y se agitó la reacción durante 18 horas. Se vertió salmuera en la mezcla de reacción y se formó un precipitado de color amarillo pálido. Se separó este por filtración para proporcionar el *compuesto del título* (210 mg, 85%). δ_{H} (DMSO- d_6) 10,14 (1H, m), 5,43 (1H, m), 4,57 (1H, m), 3,78 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,22 (1H, m), 1,46 (9H, s). T. r. en LCMS 1,55 minutos, (ES⁻) 242 (M-H).

Intermedio 57

15 (3a*S*,6a*R*)-Hexahidropirrolo[3,4-*d*]oxazol-2-tiona

20 Se trató *Intermedio 56* (200 mg, 0,82 mmol) con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL), y se dejó agitando durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo se había formado un precipitado, que se separó por filtración para proporcionar la sal de hidrocloreuro del *compuesto del título* en forma de un sólido de color casi blanco (110 mg, 75%). δ_{H} (DMSO- d_6) 10,27 (1H, s), 10,13 (1H, m), 9,54 (1H, m), 5,56 (1H, m), 4,75 (1H, m), 3,61 (2H, m), 3,23 (2H, m).

Intermedio 58

Éster *terc.*-butílico de ácido *cis*-(4,7)-6-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-octahidropirrolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxílico

25 Se trató con *Intermedio 5* (100 mg, 0,24 mmol) una mezcla de *cis*-(4,7)-1-(*terc.*-butoxicarbonil)octahidropirrolo[3,4-*b*]piridina (54 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,36 mmol) en DMF (2 mL), y se agitó a t. a. durante 4,5 horas. Se diluyó con acetato de etilo la mezcla de reacción y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. La cromatografía (SiO₂; isohexano/acetato de etilo 5:2) proporcionó el *compuesto del título* (133 mg, 89%) en forma de un aceite amarillo viscoso. δ_{H} (DMSO- d_6) 9,00 (1H, s), 8,37 (1H, dd, *J* 4,7, 1,5 Hz), 7,65 (1H, dd, *J* 8,1, 1,5 Hz), 7,51-7,47 (2H, m), 7,39 (1H, dd, *J* 8,7, 8,7 Hz), 7,29 (1H, dd, *J* 8,1, 4,7 Hz), 4,78-4,76 (1H, m), 30 4,03-3,98 (1H, m), 3,74 (1H, dd, *J* 11,7, 5,5 Hz), 3,57-3,54 (2H, m), 3,35-3,32 (1H, m), 2,78-2,70 (1H, m), 2,22-2,17 (1H, m), 1,75-1,66 (3H, m), 1,31 (1H, m), 1,45 (9H, s). T. r. en LCMS 1,60 minutos, (ES⁺) 623,2 (M+H)⁺.

Intermedio 59

Éster bencílico de ácido *cis*-(3,4)-3-(*terc.*-butoxicarbonilamino)-4-(cianometil)pirrolidin-1-carboxílico

35 Se calentó a 80°C una mezcla de éster bencílico de ácido *cis*-(3,4)-3-(*terc.*-butoxicarbonilamino)-4-(metansulfoniloximetil)pirrolidin-1-carboxílico (preparado por el método de J. Ji *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 5493-5508) (1,92 g, 4,48 mmol) y cianuro de potasio (320 mg, 4,93 mmol) en DMF (25 mL) y se agitó durante 20 horas, y después se concentró en vacío. Se diluyó con acetato de etilo el residuo y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. La cromatografía (SiO₂; isohexano/acetato de etilo 5:2) proporcionó el *compuesto del título* (324 mg, 20%) en forma de un sólido cristalino blanco. δ_{H} (CDCl₃) 7,32 (5H, m), 5,11-5,09 (3H, m), 4,28 (1H, m), 40 3,74-3,70 (1H, m), 3,64 (1H, dd, *J* 11,9, 6,2 Hz), 3,42-3,35 (1H, m), 3,27 (1H, dd, *J* 11,1, 8,7 Hz), 2,59-2,52 (2H, m), 2,38-2,30 (1H, m), 1,43 (9H, s).

Intermedio 60

Éster bencílico de ácido *cis*-(3,6)-2-(oxo)hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5-carboxílico

45 Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL) a una disolución de *Intermedio 59* (324 mg, 0,9 mmol) en MeOH (10 mL) y se calentó a reflujo la reacción y se agitó durante 7 horas, y después se concentró en vacío. Se disolvió en MeOH el residuo, se basificó con NH₃ acuoso al 28%, y se evaporó sobre SiO₂ en vacío. La cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ acuoso al 28% 95:4,5:0,5) proporcionó el *compuesto del título* (89 mg, 26%) en forma de un aceite incoloro. δ_{H} (CDCl₃) 7,39-7,32 (5H, m), 6,46-6,35 (1H, m), 5,14 (2H, s), 4,27-4,22 (1H, m), 3,84-3,77 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,55 (1H, dd, *J* 12,2, 5,3 Hz), 3,39-3,32 (1H, m), 3,10-2,99 (1H, m), 2,62 (1H, dd, *J* 17,1, 8,3 Hz), 2,27-2,21 (1H, m). 50

Intermedio 61

cis-(3,6)-Hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-2(1*H*)-ona

Se agitó bajo hidrógeno durante 3 días una mezcla de *Intermedio 60* (89 mg, 0,34 mmol) y Pd al 10%/C en etanol (5 mL). Se filtró a través de Celite la mezcla de reacción y se concentró en vacío para proporcionar el *compuesto del título* (46 mg, >99%) en forma de agujas blancas. δ_{H} (CDCl₃) 6,00 (1H, s ancho), 4,09 (1H, dd, *J* 6,0, 6,0 Hz), 2,96-2,73 (4H, m), 2,72 (1H, dd, *J* 12,4, 4,9 Hz), 2,59 (1H, dd, *J* 17,7, 10,0 Hz), 2,06 (1H, dd, *J* 17,9, 3,0 Hz).

Intermedio 62

Éster *terc.*-butílico de ácido 2-metil-4,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-*d*]imidazol-5-carboxílico

Se añadió dimetilsulfóxido (112 μ L, 1,57 mmol) a una disolución de cloruro de oxalilo (66,5 μ L, 0,79 mmol) en DCM (7 mL), enfriada a -78°C, y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Tras este tiempo, se añadió *Intermedio 43* (177 mg, 0,79 mmol) en DCM (10 mL) y se agitó la mezcla durante 30 minutos más. Después se añadió trietilamina (50 mL) y se dejó que la mezcla se calentase hasta la t. a. en el transcurso de 30 minutos. Tras este tiempo, se lavó la mezcla con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL), se extrajo con DCM (3 x 50 mL) el material acuoso, y se secaron (Na₂SO₄) los materiales orgánicos combinados y se concentraron en vacío. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ acuoso al 28% 95:4,5:0,5 \rightarrow 90:9:1) el producto bruto, para obtener el *compuesto del título* en forma de un aceite pardo (109 mg, 62%). T. r. en LCMS 1,46 minutos, (ES⁺) 224 (M+H)⁺.

Intermedio 63

2-Metil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-*d*]imidazol

Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (4 mL) a una disolución de *Intermedio 62* (86 mg, 0,39 mmol) en MeOH (4 mL), y se agitó la mezcla durante 3 horas. Tras este tiempo, se eliminó en vacío el disolvente y se evaporó azeotrópicamente con tolueno para proporcionar la sal de hidrocloreuro del *compuesto del título* (47 mg, cuantitativo), que se empleó en la siguiente reacción sin más purificación.

Intermedio 64

Éster *terc.*-butílico de ácido *cis*-(3,6)-2-fenil-3a,4,6,6a-tetrahidro-1*H*-pirrol[3,4-*d*]imidazol-5-carboxílico

Se añadió benzamidina (132 mg, 0,84 mmol) a una disolución de *Intermedio 42* (130 mg, 0,65 mmol) en EtOH (7 mL), y se agitó la mezcla a 80°C durante 5 horas. Tras este tiempo, se evaporó la mezcla en vacío. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ acuoso al 28% 95:4,5:0,5 \rightarrow 90:9:1) el producto bruto, para obtener el *compuesto del título* en forma de un sólido oleoso amarillo (83 mg, 44%). δ_{H} (CDCl₃) 7,85-7,75 (2H, m), 7,53-7,39 (3H, m), 5,19-4,71 (2H, m), 3,84-3,51 (4H, m), 1,45 (9H, s). T. r. en LCMS 0,74 minutos, (ES⁺) 288 (M+H)⁺.

Intermedio 65

cis-(3,6)-2-Fenil-1,3a,4,5,6,6a-hexahidropirrol[3,4-*d*]imidazol

Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (4 mL) a una disolución de *Intermedio 64* (80 mg, 0,28 mmol) en MeOH (4 mL), y se agitó la mezcla durante 2,5 horas. Tras este tiempo, se eliminó en vacío el disolvente y se evaporó azeotrópicamente con tolueno para proporcionar la sal de hidrocloreuro del *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo claro (52 mg, cuantitativo). δ_{H} (CD₃OD) 7,96-7,90 (2H, m), 7,89-7,82 (1H, m), 7,75-7,67 (2H, m), 5,30 (2H, dd, *J* 3,8, 2,3 Hz), 3,86-3,79 (2H, m), 3,71-3,63 (2H, m). T. r. en LCMS 0,29 minutos, (ES⁺) 188 (M+H)⁺.

Intermedio 66

Éster *terc.*-butílico de ácido *cis*-(3,6)-2-isopropil-3a,4,6,6a-tetrahidro-1*H*-pirrol[3,4-*d*]imidazol-5-carboxílico

Se añadió hidrocloreuro de isopropilcarbamidina (178 mg, 1,46 mmol) a una disolución de *Intermedio 42* (112 mg, 0,56 mmol) en EtOH (5 mL), y se agitó la mezcla a 80°C durante 18 horas. Tras este tiempo, se evaporó la mezcla en vacío. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ acuoso al 28% 92,5:6,25:0,75 \rightarrow 90:9:1) el producto bruto, para obtener el *compuesto del título* en forma de un aceite pardo (114 mg, 80%). δ_{H} (CDCl₃) 4,61-4,26 (2H, m), 3,57 (2H, dd, *J* 1,9, 12,2 Hz), 3,52-3,44 (2H, m), 2,59-2,43 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,17 (3H, s).

Intermedio 67

cis-(3,6)-2-Isopropil-1,3a,4,5,6,6a-hexahidropirrol[3,4-*d*]imidazol

Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL) a una disolución de *Intermedio 66* (114 mg, 0,45 mmol) en MeOH (5 mL), y se agitó la mezcla durante 2,5 horas. Tras este tiempo, se eliminó en vacío el disolvente y se evaporó azeotrópicamente con tolueno para proporcionar la sal de hidrocloreuro del *compuesto del título* (69 mg, cuantitativo). δ_{H} (CD₃OD) 5,13-5,04 (2H, m), 3,73-3,66 (2H, m), 3,59-3,52 (2H, m), 3,01-2,87 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,32 (3H, s).

Intermedio 68

Éster *terc.*-butílico de ácido *cis*-(3,6)-2-(*terc.*-butil)-3a,4,6,6a-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-5-carboxílico

- 5 Se añadió hidrocloreuro de *terc.*-butilcarbamidina (198 mg, 1,45 mmol) a una disolución de *Intermedio 42* (112 mg, 0,56 mmol) en EtOH (5 mL), y se agitó la mezcla a 80°C durante 18 horas. Tras este tiempo, se evaporó la mezcla en vacío. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ acuoso al 28% 90:9:1) el producto bruto, para obtener el *compuesto del título* en forma de un aceite amarillo (103 mg, 67%). δ_H (CD₃OD) 4,47-4,39 (2H, m), 3,60 (2H, d, *J* 12,1 Hz), 3,46-3,35 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,19 (9H, s).

Intermedio 69

cis-(3,6)-2-(*terc.*-Butil)-1,3a,4,5,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol

- 10 Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL) a una disolución de *Intermedio 68* (103 mg, 0,39 mmol) en MeOH (5 mL), y se agitó la mezcla durante 2,5 horas. Tras este tiempo, se eliminó en vacío el disolvente y se evaporó azeotrópicamente con tolueno para proporcionar la sal de hidrocloreuro del *compuesto del título* (69 mg, cuantitativo). δ_H (CD₃OD) 5,09 (2H, dd, *J* 2,4, 3,6 Hz), 3,75-3,67 (2H, m), 3,63-3,53 (2H, m), 1,38 (9H, s).

Intermedio 70

- 15 *N*-[(3*S*,4*R*)-1-Bencil-4-hidroxi-pirrolidin-3-il-2-cloroacetamida

- 20 Se añadió cloruro de cloroacetilo (0,4142 mL, 5,201 mmol) gota a gota, en el transcurso de 30 minutos, a una disolución agitada de (-)-*cis*-(3*R*,4*S*)-4-amino-1-bencilpirrolidin-3-ol (1 g, 5,201 mmol) y DIPEA (0,906 mL, 5,201 mmol) en DCM (300 mL), bajo nitrógeno y a -78°C. Se dejó que la reacción se calentase hasta la t. a. y se agitó durante 24 horas. Se eliminaron en vacío los materiales volátiles y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; EtOAc) el residuo bruto para dar el *compuesto del título* (0,47 g, 33%) en forma de un sólido cristalino blanco. δ_H (DMSO-*d*₆) 7,85 (1H, d, *J* 7,2 Hz), 7,34-7,20 (5H, m), 5,20 (1H, d, *J* 4,8 Hz), 4,18 (1H, m), 4,13 (2H, s), 4,04 (1H, m), 3,57 (2H, s), 2,94 (1H, dd, *J* 5,8, 4,2 Hz), 2,80 (1H, dd, *J* 7,0, 2,0 Hz), 2,42 (1H, dd, *J* 3,8, 8,2 Hz). LCMS (ES+) 269 (M+H)⁺, t. r. 0,90 minutos (pH 10).

Intermedio 71

- 25 (4a*S*,7a*R*)-6-(Bencil)hexahidropirrolo[3,4-*b*][1,4]oxazin-3-ona

- 30 Se añadió *Intermedio 70* (0,47 g, 1,75 mmol), en una mezcla de DCM y 1,4-dioxano, a una disolución agitada de *terc.*-butoxido de potasio (0,21 g, 1,7 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL), y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se eliminaron en vacío los materiales volátiles, y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; MeOH/EtOAc 1:9) el residuo bruto, para dar el *compuesto del título* (0,21 g, 52%) en forma de un vidrio transparente. δ_H (DMSO-*d*₆) 7,98 (1H, s), 7,35-7,15 (5H, m), 4,23 (1H, dt, *J* 2,1, 3,9 Hz), 3,89 (2H, d, *J* 7,4 Hz), 3,63 (1H, m), 3,60 (2H, s), 3,02 (1H, dd, *J* 6,1, 4,8 Hz), 2,72 (1H, dd, *J* 6,3, 2,4 Hz), 2,51 (1H, m), 2,45 (1H, t, *J* 2,3 Hz). LCMS (ES+) 233 (M+H)⁺, t. r. 0,86 minutos (pH 10).

Intermedio 72

(4a*S*,7a*R*)-Hexahidropirrolo[3,4-*b*][1,4]oxazin-3-ona

- 35 Se hidrogenó una disolución agitada de *Intermedio 71* (0,21 g, 0,91 mmol) en EtOH (100 mL) utilizando Pd al 20%/C (100 mg), a presión atmosférica de hidrógeno durante 24 horas. Se eliminó por filtración el catalizador y se concentró en vacío la mezcla de reacción, para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido semicristalino (0,12 g, 94%). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,10 (1H, s ancho), 4,16 (1H, m), 3,97 (2H, s), 3,50 (1H, m), 3,35 (1H, s ancho), 3,23 (1H, dd, *J* 5,6, 7,1 Hz), 3,03 (1H, dd, *J* 6,83, 3,84 Hz), 2,79 (1H, dd, *J* 1,3, 11,3 Hz), 2,60 (1H, d, *J* 8,9 Hz).

- 40 Intermedio 73

Trifluorometansulfonato de 2-bromoetilo

- 45 Se añadieron piridina anhidra (8,5 mL, 105 mmol) y DCM seco (100 mL) a un matraz de 3 bocas, de fondo redondo, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después se enfrió el matraz de reacción hasta aproximadamente -20°C con un baño de hielo seco/etilenglicol. Se añadió anhídrido trifluorometansulfónico (17 mL, 100 mmol), con lo que se formó inmediatamente un precipitado blanco/rosado. Transcurridos 5 minutos, se añadió 2-bromoetanol (7,1 mL, 100 mmol). El precipitado desapareció y después, al cabo de algunos minutos, se formó un nuevo precipitado blanco. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos, durante los cuales se calentó gradualmente hasta la t. a. Después se filtró la mezcla de reacción a través de un separador de fases, y se lavó el residuo con DCM/hexano 1:1 (2 x 10 mL). Se hizo pasar el filtrado a través de un tapón de sílice de 4 cm, con disolución de DCM/hexano 1:1 (300 mL). Se eliminó en vacío el disolvente para dar el *compuesto del título* en forma de un aceite pardo (21,2 g, 87%). δ_H (CDCl₃) 4,76 (2H, t, *J* 6,4 Hz), 3,62 (2H, t, *J* 6,4 Hz).

Intermedio 74

Trifluorometansulfonato de (2-bromoetil)difenilsulfonio

- 5 Se trató con sulfuro de fenilo (18,3 g, 98,7 mmol), a t. a., bajo nitrógeno y con agitación, una disolución de *Intermedio 73* (21,1 g, 82,3 mmol) en tolueno anhidro (70 mL). Se calentó a 100°C, bajo nitrógeno y durante 5 horas, la mezcla de reacción. Se dejó que la disolución se enfriase hasta la temperatura ambiente y se añadió dietiléter (130 mL) para precipitar el producto, que se aisló mediante filtración en forma de un polvo blanco (22,5 g, 62%). δ_{H} (CDCl₃) 8,14-8,10 (4H, m), 7,86-7,62 (6H, m), 4,91 (2H, t, *J* 5,8 Hz), 3,71 (2H, t, *J* 5,8 Hz).

Intermedio 75

Trifluorometansulfonato de (difenil)(vinil)sulfonio

- 10 Se disolvió *Intermedio 74* (11,4 g, 25,7 mmol) en THF/H₂O (2:1) (42 mL). Se añadió KHCO₃ (3,1 g, 30,9 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos a t. a. Se evaporó inmediatamente el disolvente bajo presión reducida (utilizando un evaporador rotatorio conectado a una bomba de alto vacío y manteniendo la temperatura del baño de agua por debajo de 20°C). Después se redisolvió la mezcla de reacción en DCM (40 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se redisolvió el residuo en DCM (10 mL) y se cargó sobre un lecho de sílice (de 4 cm de profundidad y 2,5 cm de diámetro). Se cubrió con 1 cm de arena la banda resultante, y se eluyó con DCM (400 mL), seguido de MeOH al 10% en DCM (200 mL). Se aisló el producto en forma de un aceite de color pardo claro (9,53 g, cuantitativo). δ_{H} (CDCl₃) 7,90-7,87 (4H, m), 7,79-7,66 (6H, m), 7,53 (1H, dd, *J* 8,8, 8,8 Hz), 6,69 (1H, dd, *J* 9,5, 2,5 Hz), 6,55 (1H, dd, *J* 16,5, 2,5 Hz).
- 15

Intermedio 76

- 20 [(3*S*,4*R*)-1-Bencil-4-hidroxi-pirrolidin-3-il]-amida de ácido 2-(trimetilsilanil)etansulfónico

- Se disolvió (-)-*cis*-(3*R*,4*S*)-4-amino-1-bencilpirrolidin-3-ol (5 g, 26 mmol) en DMF seco (10 mL), se enfrió a 0°C y se añadió, bajo nitrógeno, trietilamina (3,6 mL, 26 mmol). Después se trató la mezcla de reacción con una disolución de cloruro de 2-(trimetilsilil)-etansulfonilo (4,93 g, 26 mmol) en DMF (2 mL). Tras agitar durante 24 horas a una temperatura desde 0°C hasta t. a., se eliminó en vacío el disolvente, dejando un semisólido bruto, de color casi blanco. La purificación mediante cromatografía (SiO₂; hexano/EtOAc 6:4) proporcionó el *compuesto del título* (2 g, 22%) en forma de un aceite de color anaranjado pálido. Se utilizó tal cual el material para el paso siguiente. LCMS (ES⁺) 357 (MH)⁺, t. r. 1,30 minutos (pH 10).
- 25

Intermedio 77

(4*aS*,7*aR*)-6-Bencil-4-[2-(trimetilsilanil)etansulfonil]octahidropirrol[3,4-*b*][1,4]oxazina

- 30 Se trató con DBU (1,68 mL, 11,2 mmol), a 0°C y bajo nitrógeno, una disolución agitada de *Intermedio 76* (2,0 g, 5,6 mmol) en DCM (20 mL). Transcurridos 10 minutos, se añadió gota a gota una disolución de *Intermedio 75* (2,18 g, 5,89 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a 0°C, seguidas de 24 horas a t. a. Después se desactivó la reacción con disolución saturada de cloruro amónico (10 mL), se extrajo con DCM (3 x 50 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO₂; hexano/EtOAc 6:4) proporcionó el *compuesto del título* (0,55 g, 25%) en forma de un vidrio transparente. δ_{H} (CDCl₃) 7,34-7,18 (5H, m), 4,09 (1H, m), 3,95 (1H, t, *J* 4,4, 4,0 Hz), 3,86 (1H, d ancho), 3,71 (2H, q, *J* 14,4, 12,9 Hz), 3,54-3,41 (2H, m), 3,30-3,23 (1H, m), 3,21-3,12 (1H, dd), 2,90-2,77 (4H, m), 2,58 (1H, m), 1,05-0,75 (2H, m), 0,00 (9H, s). LCMS (ES⁺) 384 (M+H)⁺, t. r. 1,54 minutos.
- 35

Intermedio 78

- 40 (4*aS*,7*aR*)-4-[2-(Trimetilsilanil)etansulfonil]octahidropirrol[3,4-*b*][1,4]oxazina

Se hidrogenó *Intermedio 77* (0,55 g, 1,43 mmol) utilizando Pd(OH)₂ (100 mg) bajo 3,45 bares de hidrógeno, a 50°C y durante 18 horas. Se separó por filtración el catalizador y se concentró en vacío el filtrado, para proporcionar el *compuesto del título* (0,24 g, 57%) en forma de un vidrio transparente. El análisis por ¹H RMN indicaba pérdida del grupo protector bencilo, y se utilizó el material en el paso siguiente sin más purificación.

- 45 Intermedio 79

[2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-{(4*aS*,7*aR*)-4-[2-(trimetilsilanil)etansulfonil]hexahidropirrol[3,4-*b*][1,4]oxazin-6-il}-metanona

- Se añadió DIPEA (0,14 mL, 0,82 mmol), seguido de *Intermedio 5* (0,34 g, 0,82 mmol), a una disolución agitada de *Intermedio 78* (0,24 g, 0,82 mmol) en DCM (10 mL), y se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 24 horas. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂; hexano/EtOAc 1:1) proporcionó el *compuesto del título* (0,4 g, 71%) en forma de un sólido de color anaranjado pálido. LCMS (ES⁺) 689 (M+H)⁺, t. r. 1,59 minutos (pH 3).
- 50

Intermedio 80

(3*S*,4*R*)-3-Amino-pirrolidin-4-ol

Se disolvió (3*S*,4*R*)-3-amino-1-bencilpirrolidin-4-ol (2 g, 10,4 mmol) en etanol (200 mL) y se trató con HCl concentrado (1 mL) e hidróxido de paladio sobre carbono (200 mg). Se hidrogenó la suspensión en un reactor Parr bajo 3,45 bares, a 50°C y durante 18 horas. Tras enfriar, se separó por filtración el catalizador y se concentró en vacío el filtrado para dar un aceite incoloro (950 mg). δ_{H} (DMSO- d_6) 6,17 (5H, s ancho), 4,12-4,04 (1H, m), 3,41-3,33 (1H, m), 3,23-3,13 (2H, m), 2,98 (1H, dd, J 12,1, 2,8 Hz), 2,79 (1H, dd, J 11,3, 8,3 Hz).

Intermedio 81

[(3*S*,4*R*)-3-Amino-4-hidroxipirrolidin-1-il]-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-metanona

Se añadieron *Intermedio 5* (242 mg, 0,58 mmol) y DIPEA (270 mg, 2,10 mmol) a una disolución de *Intermedio 80* (100 mg, 0,58 mmol) en DMF (20 mL), y se agitó la mezcla a t. a. durante 18 horas. Tras este tiempo, se trató la mezcla de reacción con salmuera (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Tras secar (Na_2SO_4), se eliminó en vacío el disolvente dejando un residuo pardo, que se purificó mediante cromatografía (SiO_2 ; MeOH al 15% en DCM) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un polvo blanco (142 mg, 49%). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,34 (1H, dd, J 1,6, 4,7 Hz), 7,85 (1H, dd, J 1,5, 8,1 Hz), 7,70 (1H, dd, J 1,9, 10,5 Hz), 7,50 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Hz), 7,18 (1H, dd, J 8,6, 8,6 Hz), 6,50 (1H, s), 4,15 (1H, m), 3,55 (4H, m). T. r. en LCMS 1,95 minutos, (ES^+) 499 (M+H) $^+$.

Intermedio 82

Tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1,3-diona

Se trató con Pd/C (25 mg) una disolución desgasificada de *cis*-5-(bencil)tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1,3-(2*H*,3*H*)-diona (250 mg, 1,30 mmol) en metanol (50 mL), y se conectó un globo de hidrógeno. Se agitó la mezcla durante 48 horas antes de filtrarla a través de Celite, y la eliminación de los disolventes en vacío proporcionó el *compuesto del título* en forma de un sólido pardo (125 mg, 88%). δ_{H} (DMSO- d_6) 11,01 (1H, s) 3,12 (4H, d, J 10,4 Hz), 2,75 (2H, m). T. r. en LCMS 0,19 minutos, (ES^+) 141 (M+H) $^+$.

Intermedio 83

Éster *terc.*-butílico de ácido (3*S*,4*S*)-3-(3-etilureido)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxílico

Se trató con isocianato de etilo (177 mg, 2,49 mmol) *Intermedio 12* (500 mg, 2,49 mmol) en DCM (50 mL), y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas. Se evaporó el disolvente para proporcionar el *compuesto del título* (670 mg, 99%) en forma de una goma parda. δ_{H} (CDCl_3) 6,01 (1H, d, J 7,7 Hz), 5,66 (1H, m), 5,21 (1H, d, J 3,7 Hz), 3,88 (1H, m), 3,77 (1H, m), 3,43 (1H, m), 3,32 (1H, m), 3,07 (4H, m), 1,38 (9H, s), 0,96 (3H, t, J 7,2 Hz).

Intermedio 84

1-Etil-3-[(3*S*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-3-il]urea

Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 mL) a una disolución de *Intermedio 83* (670 mg, 3,9 mmol) en DCM (50 mL) y se agitó durante 3 horas la mezcla de reacción. Tras este tiempo, se evaporó el disolvente para proporcionar el *compuesto del título* (542 mg, 81%) en forma de una goma parda. δ_{H} (DMSO- d_6) 9,39 (1H, m), 9,29 (1H, m), 6,44 (1H, m), 4,12 (1H, m), 3,43 (1H, m), 3,27 (1H, m), 3,07 (4H, m), 0,98 (2H, t, J 7,2 Hz); protón de pirrolidina tapado por pico de agua ancho.

Intermedio 85

1-Etil-3-[(3*S*,4*S*)-1-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-4-hidroxipirrolidin-3-il]urea

Se añadieron *Intermedio 5* (677 mg, 1,62 mmol) y DIPEA (418 mg, 3,24 mmol) a una disolución de *Intermedio 84* (500 mg, 1,62 mmol) en DMF (25 mL), y se agitó la mezcla a t. a. durante 1 hora. Tras este tiempo, se añadió agua hasta que se formó un precipitado de color beis. Se separó por filtración el precipitado, y se lavó con agua y dietiléter para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color casi blanco (920 mg, 99%). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,18 (1H, s), 8,35 (1H, d, J 1,5 Hz), 7,82 (1H, m), 7,67 (1H, m), 7,49 (1H, d, J 8,4 Hz), 7,37 (1H, dd, J 4,9, 7,5 Hz), 7,19 (1H, dd, J 8,8, 8,8 Hz), 6,01 (1H, d, J 5,5 Hz), 5,72 (1H, m), 5,30 (1H, m), 3,94 (1H, m), 3,81 (1H, m), 3,68-3,59 (2H, m), 3,18 (2H, m), 2,98 (2H, m), 0,96 (3H, t, J 7,0 Hz). T. r. en LCMS 1,90 minutos, (ES^+) 570 (M+H) $^+$.

Intermedio 86

(3S,4S)-3-Amino-4-hidroxipirrolidina

Se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL) *Intermedio 12* (100 mg, 0,50 mmol), y se agitó durante 4 horas. Tras este tiempo, se evaporó el disolvente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido blanco (86 mg, cuantitativo). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,70-8,30 (4H, m), 6,10 (1H, m), 4,64 (1H, m), 3,62 (1H, m), 3,28 (2H, m), 3,11 (2H, m).

Intermedio 87

[(3S,4S)-3-Amino-4-hidroxipirrolidin-1-il]-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-metanona

Se añadieron DIPEA (180 mg, 1,40 mmol) e *Intermedio 5* (195 mg, 0,47 mmol) a una disolución de *Intermedio 86* (80 mg, 0,47 mmol) en DMF (5 mL), y se agitó la mezcla a t. a. durante 1 hora. Tras este tiempo, se trató la mezcla de reacción con agua (25 ml), hasta que se formó un precipitado blanco. Se filtró este, y se lavó con agua y dietiléter, para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido blanco (37 mg, 16%). δ_{H} (DMSO- d_6) 8,36 (1H, dd, *J* 1,5, 4,5 Hz), 7,81 (1H, dd, *J* 1,5, 8,1 Hz), 7,66 (1H, dd, *J* 1,7, 10,5 Hz), 7,48 (1H, m), 7,37 (1H, dd, *J* 4,7, 8,0 Hz), 7,16 (1H, dd, *J* 8,5, 8,5 Hz), 5,00 (1H, s), 3,76 (1H, m), 3,68-3,55 (3H, m), 3,16 (2H, m). T. r. en LCMS 1,88 minutos, (ES⁺) 499 (M+H)⁺.

15 Intermedio 88

1-[(3S,4S)-1-[2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-4-hidroxipirrolidin-3-il]-3-(metil)tiourea

Se trató con isotiocianato de metilo (52 mg, 0,71 mmol) *Intermedio 87* (350 mg, 0,71 mmol) en THF (25 mL), y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas. Se evaporó el disolvente para proporcionar el *compuesto del título* (400 mg, 99%) en forma de una goma parda. δ_{H} (DMSO- d_6) 9,21 (1H, s), 8,35 (1H, dd, *J* 1,5, 4,7 Hz), 7,82 (1H, m), 7,69 (1H, dd, *J* 1,8, 10,4 Hz), 7,52 (1H, d, *J* 9,5 Hz), 7,35 (1H, dd, *J* 4,6, 8,0 Hz), 7,17 (1H, dd, *J* 8,7, 8,7 Hz), 5,43 (1H, d, *J* 4,0 Hz), 4,32 (1H, m), 4,03 (1H, m), 3,80 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,27 (2H, m), 2,80 (3H, s). T. r. en LCMS 2,0 minutos, (ES⁺) 572 (M+H)⁺.

Intermedio 89

Éster *terc.*-butílico de ácido (3S,4S)-3-(*terc.*-butoxicarbonilamino)-4-(*terc.*-butoxicarboniloxi)pirrolidin-1-carboxílico

Se enfrió en un baño de hielo *Intermedio 12* (1,14 g, 5,7 mmol) en THF (20 mL), y se trató con hidruro de sodio (0,80 g, 19,9 mmol) y se agitó durante 20 minutos la mezcla de reacción. Después se añadió dicarbonato de di-*terc.*-butilo (4,35 g, 19,9 mmol), y se agitó durante 18 horas la mezcla de reacción. Tras este tiempo, se desactivó con agua (2 mL) la mezcla de reacción, se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con salmuera (2 x 50 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó en vacío. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; EtOAc al 20% en hexanos) el residuo para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un aceite incoloro (1,86 g, 81%). δ_{H} (DMSO- d_6) 7,40-7,29 (1H, m), 4,81 (1H, s), 3,98-3,86 (1H, m), 3,66-3,55 (1H, m), 3,52-3,42 (1H, m), 3,28-3-18 (2H, m), 1,43 (9H, m), 1,40 (9H, s), 1,39 (9H, s).

Intermedio 90

35 Éster *terc.*-butílico de ácido (3S,4S)-3-[*N*-(*terc.*-butoxicarbonil)-*N*-metilamino]-4-(*terc.*-butoxicarboniloxi)-pirrolidin-1-carboxílico

Se añadió hidruro de sodio (77 mg, 1,93 mmol) a una disolución de *Intermedio 89* (500 mg, 1,67 mmol) en DMF (5 mL), y se agitó durante 5 minutos la mezcla de reacción. Después se añadió yodometano (261 mg, 1,8 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 horas. Tras este tiempo, se desactivó el disolvente con agua (1 mL), se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y después se lavó con salmuera (2 x 50 mL). Tras secar (Na₂SO₄), se eliminó en vacío el disolvente para proporcionar el *compuesto del título* (410 mg, 78%) en forma de un aceite incoloro. δ_{H} (DMSO- d_6) 5,11 (1H, m), 4,47 (1H, m), 3,73 (1H, m), 3,53 (1H, m), 3,27-3,20 (2H, m), 2,74 (3H, s), 1,41 (27H, m).

Intermedio 91

(3S,4S)-4-(Metilamino)pirrolidin-3-ol

45 Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (30 mL) a una disolución de *Intermedio 90* (400 mg, 1,27 mmol) en DCM (50 mL), y se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas. Tras este tiempo, se evaporó el disolvente para proporcionar el *compuesto del título* (180 mg, 79%) en forma de una goma parda. δ_{H} (DMSO- d_6) 9,70-9,30 (4H, m), 6,14 (1H, m), 4,58 (1H, m), 3,65 (3H, m), 3,17 (2H, m), 2,94 (3H, m).

Intermedio 92

[2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-[(3*S*,4*S*)-hidroxi-4-(metilamino)pirrolidin-1-il]-metanona

Se añadieron *Intermedio 5* (400 mg, 0,97 mmol) y DIPEA (375 mg, 2,91 mmol) a una disolución de *Intermedio 91* (180 mg, 0,97 mmol) en DMF (25 mL), y se agitó la mezcla a t. a. durante 1 hora. Tras este tiempo, se añadió agua hasta que se formó un precipitado de color beis. Se separó por filtración el precipitado, y se purificó mediante cromatografía (SiO₂; MeOH al 10% en DCM) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un polvo de color casi blanco (280 mg, 56%). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,36 (1H, dd, *J* 1,6, 4,7 Hz), 7,80 (1H, dd, *J* 1,5, 8,5 Hz), 7,68 (1H, dd, *J* 1,8, 10,5 Hz), 7,50 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,37 (1H, dd, *J* 4,6, 8,1 Hz), 7,15 (1H, dd, *J* 8,6, 8,6 Hz), 5,07 (1H, m), 3,95 (1H, m), 3,60 (2H, m), 3,23 (2H, m), 2,87 (1H, m), 2,24 (3H, s). T. r. en LCMS 1,12 minutos, (ES⁺) 513 (M+H)⁺.

10 Intermedio 93

1-[(3*S*,4*S*)-1-[2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-4-hidroxi-3-il]pirrolidin-3-il]-1-metil-3-(9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)tiourea

Se trató con isotiocianato de 9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonilo (82 mg, 0,29 mmol) *Intermedio 92* (125 mg, 0,24 mmol) en DCM (25 mL), y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se eliminaron en vacío los materiales volátiles para dar un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía (SiO₂; EtOAc) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un polvo blanco (146 mg, 77%). δ_H (DMSO-*d*₆) 10,36 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,35 (1H, m), 7,89 (3H, m), 7,74 (2H, m), 7,67 (1H, m), 7,55-7,30 (6H, dd, *J* 4,6, 8,1 Hz), 7,17 (1H, dd, *J* 8,7, 8,7 Hz), 4,45-4,24 (4H, m), 3,83 (1H, m), 3,68 (1H, m), 3,25-2,91 (6H, m). T. r. en LCMS 1,56 minutos, (ES⁺) 794 (M+H)⁺.

Intermedio 94

20 Éster 9*H*-fluoren-9-ilmetílico de ácido {(3*aS*,6*aR*)-5-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-3-(metil)hexahidropirrolol[3,4-*d*]tiazol-(2*E*)-iliden}carbámico

Se añadió DAST (23 mg, 0,176 mmol) a una disolución de *Intermedio 93* (140 mg, 0,176 mmol) en DCM (25 mL), enfriada en un baño de acetona/hielo seco, y se agitó la mezcla durante 60 minutos antes de dejar que se calentase hasta t. a. Transcurridas 3 horas, se diluyó con DCM (50 mL) la mezcla de reacción y se lavó con disolución de bicarbonato de sodio (50 mL). Tras secar (Na₂SO₄), se evaporaron en vacío los materiales orgánicos para dar un aceite amarillo, y después se purificó mediante cromatografía (SiO₂; EtOAc al 20% en hexanos) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color anaranjado (84 mg, 62%). δ_H (DMSO-*d*₆) 9,23 (1H, s), 8,32 (1H, m), 7,89 (2H, d, *J* 7,4 Hz), 7,72-7,15 (11H, m), 4,48 (1H, m), 4,41 (2H, m), 4,27 (1H, m), 4,19 (1H, m), 3,82 (2H, m), 3,62 (2H, m), 2,90 (3H, s). T. r. en LCMS 3,144 minutos, (ES⁺) 776 (M+H)⁺.

30 Intermedio 95

(3*aS*,6*aR*)-5-(Bencil)hexahidropirrolol[3,4-*d*]oxazol-2-ona

Se trató con CDI (5 g, 31,4 mmol) (3*R*,4*S*)-4-amino-1-bencilpirrolidin-3-ol (6 g, 31,4 mmol) en DMF (100 mL), y se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 18 horas. Se concentró en vacío la reacción y se evaporó azeotrópicamente con heptano. Se cromatografió sobre sílice el aceite residual, con una mezcla de diclorometano y metanol (elución con gradiente de 0-10% de metanol), proporcionando un aceite incoloro (6 g) que cristalizó al reposar. δ_H (DMSO-*d*₆) 7,58 (1H, s), 7,29 (5H, m), 4,96 (1H, dd, *J* 7,9, 4,5 Hz), 4,16 (1H, dd, *J* 7,7, 4,9 Hz), 3,59 (2H, m), 3,00 (1H, d, *J* 11,1 Hz), 2,76 (1H, m), 2,19 (1H, dd, *J* 11,3, 4,5 Hz), 2,08 (1H, dd, *J* 10,2, 4,9 Hz).

Intermedio 96

(3*aS*,6*aR*)-5-(Bencil)-3-(metil)hexahidropirrolol[3,4-*d*]oxazol-2-ona

40 Se trató *Intermedio 95* (500 mg, 2,3 mmol) en DMF (5 mL), a t. a. y bajo nitrógeno, con hidruro de sodio (110 mg, 2,75 mmol) y se agitó durante 30 minutos la mezcla de reacción. Se añadió yoduro de metilo (327 mg, 2,3 mmol), y se calentó la reacción a 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a t. a., y se repartió entre DCM y agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre carbonato de sodio, se filtró y se concentró en vacío, proporcionando el *compuesto del título* (580 mg). δ_H (DMSO-*d*₆) 7,30 (5H, m), 4,90 (1H, dd, *J* 7,9, 4,7 Hz), 4,16 (1H, dd, *J* 7,9, 4,9 Hz), 3,61 (2H, m), 3,28 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,23 (1H, dd, *J* 11,1, 4,7 Hz), 2,05 (1H, dd, *J* 10,5, 4,7 Hz).

Intermedio 97

(3*aS*,6*aR*)-3-(Metil)hexahidropirrolol[3,4-*d*]oxazol-2-ona

50 Se trató con hidróxido de paladio sobre carbón (80 mg) y HCl concentrado (1 mL) *Intermedio 96* (580 mg, 2,52 mmol) en etanol. Se sometió a hidrogenación la mezcla, bajo 3,45 bares y a 50°C, durante 18 horas. La filtración y la concentración en vacío proporcionaron el *compuesto del título* (290 mg). δ_H (DMSO-*d*₆) 5,15 (1H, m), 4,46 (1H, m), 3,55 (2H, dd, *J* 25,1, 12,8 Hz), 3,30 (2H, m), 3,08 (1H, dd, *J* 12,4, 4,7 Hz), 2,74 (3H, s).

Ejemplo 1

5-[2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-3-metil-hexahidropirrolo[3,4-*d*]oxazol-2-ona

Se añadió *Intermedio 5* (200 mg, 0,48 mmol) a una disolución de *Intermedio 10* (140 mg, 0,8 mmol) y DIPEA (0,3 mL, 3 mmol) en DMF (10 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, en cuyo momento se evaporó en vacío la mezcla. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; acetato de etilo) el producto bruto, para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un polvo blanco (125 mg, 0,23 mmol, 48%). δ_H (DMSO-*d*₆) 9,25 (1H, s), 8,35 (1H, dd, *J* 1,5, 4,7 Hz), 7,66 (2H, m), 7,50 (1H, d, *J* 8,5 Hz), 7,35 (1H, dd, *J* 4,7, 8,1 Hz), 7,23 (1H, dd, *J* 8,6 8,6 Hz), 5,02 (1H, m), 4,28 (1H, m), 3,84 (2H, m), 3,46 (1H, m), 3,21 (1H, m), 2,63 (3H, s). T. r. en LCMS 2,39 minutos, (ES⁻) 537 (M-H)⁻, (ES⁺) 539 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 2

(3a*S*,6a*R*)-5-[2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-hexahidropirrolo[3,4-*d*]oxazol-2-ona

Se añadió *Intermedio 5* (400 mg, 0,96 mmol) a una disolución de *Intermedio 15* (200 mg, 1,22 mmol) y DIPEA (364 mg, 2,83 mmol) en DMF (10 mL), y se agitó la mezcla durante 18 horas. Tras este tiempo, se añadió agua (10 mL) a la mezcla de reacción y se separó por filtración el precipitado negro resultante. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; MeOH al 5% en DCM) el producto bruto para obtener el *compuesto del título* en forma de un polvo gris (87 mg, 14%). δ_H (DMSO-*d*₆) 9,26 (1H, s), 8,36 (1H, dd, *J* 1,5, 4,7 Hz), 7,71 (3H, m), 7,53 (1H, d, *J* 8,2 Hz), 7,37 (1H, dd, *J* 4,6, 8,4 Hz), 7,19 (1H, dd, *J* 8,6, 8,6 Hz), 5,08 (1H, m), 4,30 (1H, m), 3,90 (1H, m), 2,72 (1H, m), 3,31 (2H, m). T. r. en LCMS 2,05 minutos, (ES⁻) 523 (M-H)⁻, (ES⁺) 525 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

20 (3a*R*,6a*S*)-5-[2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-tetrahydro[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pirrol-2-ona

Se añadió CDI (31 mg, 0,19 mmol) a una disolución de *Intermedio 18* (98 mg, 0,189 mmol) en DMF (5 mL), y se agitó la mezcla durante 18 horas. Tras este tiempo, se eliminó en vacío el disolvente y se purificó mediante cromatografía (SiO₂; acetato de etilo) el producto bruto, para obtener el *compuesto del título* en forma de un polvo blanco (28 mg, 28%). δ_H (DMSO-*d*₆) 9,33 (1H, s), 8,34 (1H, m), 7,75 (1H, m), 7,68 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,25 (1H, dd, *J* 8,4, 8,4 Hz), 5,75 (2H, m), 4,01 (2H, m), 3,46 (2H, m). T. r. en LCMS 2,74 minutos, (ES⁻) 524 (M-H)⁻, (ES⁺) 526 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

(3a*R*,6a*S*)-5-[2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-hexahidropirrolo[3,4-*d*]oxazol-2-ona

Se añadió CDI (49 mg, 0,30 mmol) a una disolución de *Intermedio 25* (100 mg, 0,20 mmol) en DMF (5 mL), y se agitó la mezcla durante 3 horas. Tras este tiempo, se vertió en la mezcla salmuera (10 mL) y se separó por filtración el precipitado resultante. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; MeOH al 5% en DCM) este producto bruto para obtener el *compuesto del título* en forma de un polvo blanco (56 mg, 53%). δ_H (DMSO-*d*₆) 9,28 (1H, s), 8,36 (1H, dd, *J* 1,5, 4,7 Hz), 7,71 (2H, m), 7,69 (1H, m), 7,51 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,36 (1H, dd, *J* 4,6, 8,4 Hz), 7,19 (1H, dd, *J* 8,6, 8,6 Hz), 5,08 (1H, m), 4,30 (1H, m), 3,90 (1H, m), 3,70 (1H, s), 3,31 (2H, m). T. r. en LCMS 2,37 minutos, (ES⁻) 523 (M-H)⁻, (ES⁺) 525 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

[2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-[(3a*S*,6a*R*)-2-fenil-3a,4,6,6a-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]oxazol-5-il]-metanona

Se trataron con *Intermedio 5* (397 mg, 1 mmol), a temperatura ambiente, *Intermedio 28* (225 mg, 1 mmol) en DMF (3 mL) y DIPEA (390 mg, 0,52 mL, 3 mmol), y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó en vacío la DMF, se disolvió en DCM el residuo y se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio la fase orgánica y se concentró en vacío. La cromatografía (SiO₂; DCM/acetato de etilo) proporcionó el *compuesto del título* (30 mg). δ_H (DMSO-*d*₆) 9,00-9,30 (1H, m), 8,22-8,43 (1H, m), 6,86-7,94 (10H, m), 5,26 (1H, dd, *J* 7,5, 4,7 Hz), 4,83 (1H, t, *J* 7,2 Hz), 4,03 (1H, d, *J* 13,8 Hz), 3,82 (1H, d, *J* 11,9 Hz), 3,35-3,64 (2H, m). T. r. en LCMS 3,04 minutos, (ES⁺) 585 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

cis-(4,7)-6-({2-[(2-Fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)hexahidropirrolo[3,4-*d*][1,3]oxazin-2(1*H*)-ona

Se trató con CDI (35 mg, 0,21 mmol) *Intermedio 31* (100 mg, 0,20 mmol) en DMF (2,5 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó con acetato de etilo la mezcla de reacción, y se lavó con salmuera la disolución orgánica, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. La cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH 97:3) proporcionó el *compuesto del título* en forma de un polvo blanco (57 mg, 54%). δ_H (DMSO-*d*₆) 9,12 (1H, s),

8,36 (1H, dd, *J* 4,5, 1,3 Hz), 7,78-7,81 (1H, m), 7,69 (1H, dd, *J* 10,5, 1,7 Hz), 7,50-7,53 (1H, m), 7,36 (1H, dd, *J* 8,1, 4,7 Hz), 7,24 (1H, s), 7,14 (1H, dd, *J* 8,7, 8,7 Hz), 4,23 (1H, dd, *J* 11,3, 3,0 Hz), 4,04-4,09 (1H, m), 3,92 (1H, m), 3,49-3,64 (2H, m), 3,37-3,49 (2H, m), 2,62-2,75 (1H, m). T. r. en LCMS 2,09 minutos, (ES⁺) 539,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

5 3-[*cis*-(1,5)-3,6-Diazabicyclo[3.2.0]hept-3-ilcarbonil]-*N*-2-fluoro-4-yodofenil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina

Se trató con ácido trifluoroacético (5 mL) una disolución de *Intermedio 32* (199 mg, 0,33 mmol) en DCM (5 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se eliminaron en vacío los disolventes y se disolvieron en MeOH los residuos, se basificaron hasta pH 10 con NH₃ acuoso al 28% y se concentraron en vacío sobre SiO₂. La cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ acuoso al 28% 93:6:3:0,7) proporcionó el *compuesto del título*, que se liofilizó en acetonitrilo/agua para dar un polvo de color amarillo pálido (138 mg, 83%). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,32 (1H, dd, *J* 4,5, 1,1 Hz), 7,88 (1H, m), 7,68 (1H, dd, *J* 10,5, 2,1 Hz), 7,49-7,52 (1H, m), 7,35 (1H, dd, *J* 8,1, 4,7 Hz), 7,23 (1H, dd, *J* 8,7, 8,7 Hz), 4,32 (1H, m), 4,05 (1H, m), 3,64-3,71 (2H, m), 3,07-3,20 (3H, m), 2,88-2,94 (1H, m). T. r. en LCMS 1,58 minutos, (ES⁺) 495,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

15 *trans*-(4,7)-6-({2-[(2-Fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]oxazin-2(1*H*)-ona

Se trató con CDI (13 mg, 0,08 mmol) *Intermedio 35* (38 mg, 0,07 mmol) en DMF (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se diluyó con acetato de etilo la mezcla de reacción y se lavó con salmuera la disolución orgánica, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. La cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH 97:3) proporcionó el *compuesto del título*, que se liofilizó en acetonitrilo/agua para dar un polvo blanco (18 mg, 44%). δ_H (DMSO-*d*₆) 9,27 (1H, s), 8,33-8,35 (1H, m), 7,78-7,84 (1H, m), 7,69-7,73 (2H, m), 7,51-7,53 (1H, m), 7,36 (1H, dd, *J* 7,9, 4,7 Hz), 7,16 (1H, dd, *J* 8,7, 8,7 Hz), 4,37 (1H, m), 4,16-4,23 (1H, m), 3,38-3,59 (3H, m), 3,09-3,24 (2H, m), 2,18-2,27 (1H, m). T. r. en LCMS 2,18 minutos, (ES⁺) 539,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

25 *N*-(2-Fluoro-4-yodofenil)-3-[*cis*-(3,6)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-ilcarbonil]tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina

Se calentó a 50°C, durante 7,5 horas *Intermedio 38* (301 mg, 0,47 mmol) en ácido trifluoroacético, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró en vacío. Se disolvió en metanol el residuo, se basificó con NH₃ acuoso al 28%, y se evaporó sobre SiO₂ en vacío. La cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH 97:3) proporcionó el *compuesto del título*, que se liofilizó en acetonitrilo/agua para dar un polvo de color amarillo pálido (205 mg, 86%). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,35 (1H, dd, *J* 4,5, 1,5 Hz), 7,81 (1H, dd, *J* 8,1, 1,3 Hz), 7,68 (1H, dd, *J* 10,5, 1,9 Hz), 7,49 (1H, ddd, *J* 8,5, 1,9, 0,9 Hz), 7,35 (1H, dd, *J* 8,1, 4,7 Hz), 7,16 (1H, dd, *J* 8,7, 8,7 Hz), 3,63-3,68 (1H, m), 3,43-3,53 (2H, m), 3,26-3,31 (2H, m), 2,75 (2H, t, *J* 6,6 Hz), 2,65 (1H, m), 1,71-1,82 (1H, m), 1,40-1,50 (1H, m). T. r. en LCMS 1,62 minutos, (ES⁺) 509,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

35 *meso*-*N*-(2-Fluoro-4-yodofenil)-3-[(3*aR**,6*aS**)-tetrahydro-5*H*-espiro[1,3-dioxolo[4,5-*c*]pirrol-2,4'-piperidin]-5-ilcarbonil]tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina

Se suspendió *Intermedio 18* (200 mg, 0,40 mmol) en tolueno anhidro (5 ml) y se añadieron secuencialmente 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc.*-butilo (159 mg, 0,8 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (152 mg, 0,8 mmol). Se hizo refluir la mezcla de reacción durante 4 horas y después se enfrió hasta t. a. Se eliminó en vacío tolueno, dando como resultado un aceite de color amarillo pálido, que se repartió entre EtOAc y una disolución saturada de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente para proporcionar un sólido de color casi blanco. Se agitó este en Et₂O (5 ml) durante 2 horas para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido blanco (120 mg, 52%). δ_H (CDCl₃) 8,38-8,34 (1H, m), 7,83 (1H, dd, *J* 7,9, 1,1 Hz), 7,68 (1H, dd, *J* 10,1, 1,7 Hz), 7,49 (1H, d, *J* 8,1 Hz), 7,36 (1H, dd, *J* 8,1, 4,7 Hz), 7,20 (1H, t, *J* 8,7 Hz), 4,7 (2H, d, *J* 1,7 Hz), 3,85-3,72 (2H, m), 3,32-3,20 (4H, m), 2,65-2,58 (2H, m), 2,48 (1H, s ancho), 1,50-1,42 (4H, m). T. r. en LCMS 1,69 minutos, (ES⁻) 581 (M-H)⁻, (ES⁺) 579 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

meso-(3*aR**,6*aS**)-5-({2-[(2-Fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)tetrahydro-3*aH*-[1,3,2]dioxafosfolo[4,5-*c*]pirrol-2-ol 2-óxido

50 Se añadieron secuencialmente *N,N*-diisopropiletilamina (70 µl, 0,4 mmol) y diclorofosfato de metilo (26 µl, 0,2 mmol) a una disolución de *Intermedio 18* (100 mg, 0,2 mmol) en THF (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a 50°C y después se añadió más diclorofosfato de metilo (26 µl, 0,2 mmol). Al cabo de 18 horas a 50°C se eliminó el THF, y se purificó el aceite remanente mediante el empleo de HPLC preparativa. De la mezcla en acetonitrilo/agua resultante se aisló por liofilización el compuesto, para proporcionar la sal de amonio del *compuesto del título* en

forma de un polvo blanco fino (15 mg, 13%). δ_{H} (CDCl_3) 10,90 (1H, s ancho), 8,27-8,23 (1H, m), 7,75 (1H, s ancho), 7,70 (1H, dd, J 10,2, 1,7 Hz), 7,57-7,51 (1H, m), 7,34-7,15 (3H, m), 4,80-4,69 (2H, m), 4,77-4,67 (2H, m), 3,41-3,35 (2H, m). T. r. en LCMS 1,56 minutos, (ES^-) 560 (M-H) $^-$, (ES^+) 562 (M+H) $^+$.

Ejemplo 12

5 *N*-(2-Fluoro-4-yodofenil)-3-[[*cis*-(3,6)-2-metil-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-*d*]imidazol-5(1*H*)-il]carbonil]tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina

Se añadió *Intermedio 5* (159 mg, 0,38 mmol) en DMF (2 mL) a una disolución de *Intermedio 44* (95 mg, 0,75 mmol) y DIPEA (0,39 mL, 2,26 mmol) en DMF (4 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, en cuyo momento se evaporó en vacío la mezcla. Se diluyó con EtOAc (15 mL) el residuo y se lavó con salmuera (3 x 15 mL), se realizó una contraextracción del material acuoso con EtOAc (2 x 50 mL) y MeOH al 10%/DCM (3 x 30 mL), y se secaron (Na_2SO_4) los materiales orgánicos combinados y se concentraron en vacío. Se purificó mediante cromatografía (SiO_2 ; DCM/MeOH/ NH_3 acuoso al 28% 95:4,5:0,5 \rightarrow 90:9:1) el producto bruto para obtener el *compuesto del título*, que se liofilizó en acetonitrilo/agua para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (58 mg, 29%). δ_{H} (DMSO-d_6) 8,35 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Hz), 7,74 (1H, dd, J 1,5, 8,1 Hz), 7,68 (1H, dd, J 1,9, 10,5 Hz), 7,50 (1H, ddd, J 0,9, 2,1, 8,5 Hz), 7,36 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Hz), 7,16 (1H, dd, J 8,7, 8,7 Hz), 4,27-4,35 (2H, m), 3,55-3,68 (2H, m), 3,34-3,45 (2H, m), 1,72 (3H, s). T. r. en LCMS 1,58 minutos, (ES^+) 522 (M+H) $^+$.

Ejemplo 13

cis-(3,6)-5-[2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-hexahidropirrol[3,4-*d*]imidazol-2-ona

A una disolución de *Intermedio 46* (46 mg, 0,36 mmol) y DIPEA (0,68 mL, 3,87 mmol) en DMF (3 mL) se añadió *Intermedio 5* (150 mg, 0,36 mmol) en DMF (4 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 56 horas, en cuyo momento se evaporó en vacío la mezcla. Se diluyó con EtOAc (30 mL) el residuo y se lavó con salmuera (3 x 30 mL), se realizó una contraextracción del material acuoso con EtOAc (100 mL), y se secaron (Na_2SO_4) los materiales orgánicos combinados y se concentraron en vacío. Se purificó mediante cromatografía (SiO_2 ; DCM/MeOH/ NH_3 acuoso al 28% 95:4,5:0,5 \rightarrow 92,5:6,75:0,75) para obtener el *compuesto del título* en forma de un sólido amarillo (65 mg, 34%). δ_{H} (DMSO-d_6) 8,88-9,45 (1H, m), 8,36 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Hz), 7,80 (1H, dd, J 1,5, 8,1 Hz), 7,69 (1H, dd, J 1,9, 10,4 Hz), 7,49-7,54 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Hz), 7,16 (1H, dd, J 8,7, 8,7 Hz), 6,41 (2H, s), 4,11-4,19 (2H, m), 3,53-3,71 (2H, m), 3,30-3,45 (2H, m). T. r. en LCMS 1,75 minutos, (ES^+) 524 (M+H) $^+$.

Ejemplo 14

30 [(3*aS*, 6*aR*)-2-Amino-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-*d*]tiazol-5-il]-[2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-metanona

Se añadió DIPEA (60 mg, 0,460 mmol) a una disolución de *Intermedio 49* (140 mg, 0,383 mmol) en DMF (5 mL), antes de tratarla con *Intermedio 5* (160 mg, 0,38 mmol). Transcurrida 1 hora, se añadió salmuera a la mezcla de reacción y se formó un precipitado amarillo. Se separó este por filtración y se purificó mediante cromatografía (SiO_2 ; MeOH al 5% en DCM) para proporcionar el *compuesto del título* (78 mg, 38%). δ_{H} (DMSO-d_6) 9,23 (1H, s), 8,35 (1H, d, J 4,5 Hz), 7,80 (1H, m), 7,68 (1H, m), 7,50 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J 4,7, 8,0 Hz), 7,17 (1H, dd, J 8,5, 8,5 Hz), 6,42 (2H, s), 4,69 (1H, m), 4,20 (1H, m), 3,84-3,45 (4H, m). T. r. en LCMS 2,27 minutos, (ES^+) 540 (M+H) $^+$.

Ejemplo 15

[(3*aS*,6*aR*)-2-(Ciclopropilamino)-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-*d*]tiazol-5-il]-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-metanona

40 Se añadió DIPEA (75 mg, 0,57 mmol) a una disolución de *Intermedio 52* (73 mg, 0,57 mmol) en DMF (5 mL), antes de tratarla con *Intermedio 5* (200 mg, 0,51 mmol). Transcurrida 1 hora, se añadió salmuera a la mezcla de reacción y se formó un precipitado pálido. Se separó este por filtración y se purificó mediante cromatografía (SiO_2 ; MeOH al 5% en DCM) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un polvo blanco (98 mg, 33%). δ_{H} (DMSO-d_6) 9,23 (1H, s), 8,35 (1H, d, J 4,7 Hz), 7,80 (1H, d, J 7,9 Hz), 7,68 (1H, m), 7,50 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J 4,7, 7,9 Hz), 7,17 (1H, dd, J 8,6, 8,6 Hz), 7,08 (1H, s), 4,71 (1H, m), 4,20 (1H, m), 3,84-3,45 (5H, m), 0,54 (2H, m), 0,37 (2H, m). T. r. en LCMS 2,65 minutos, (ES^+) 580 (M+H) $^+$.

Ejemplo 16

[(3*aS*,6*aR*)-2-Amino-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-5-il]-[2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-metanona

50 Se añadió DIPEA (429 mg, 3,33 mmol) a una disolución de *Intermedio 55* (219 mg, 1,10 mmol) en DMF (5 mL), antes de tratarla con *Intermedio 5* (400 mg, 0,96 mmol). Transcurridas 18 horas, se separó la mezcla de reacción entre salmuera y acetato de etilo. Se extrajo el material acuoso con acetato de etilo adicional (50 mL) y se combinaron los materiales orgánicos, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar un residuo anaranjado. Se purificó este mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 ; MeOH al 15% en DCM) para proporcionar el *compuesto del*

título en forma de un polvo blanco (25 mg, 5%). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,23 (1H, s), 8,35 (1H, d, J 4,7 Hz), 7,77 (1H, d, J 7,9 Hz), 7,68 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J 4,7, 7,9 Hz), 7,18 (1H, m), 5,94 (2H, s), 4,95 (2H, m), 4,42 (1H, m), 3,87 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,32 (2H, m). T. r. en LCMS 1,70 minutos, (ES⁺) 524,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

5 [2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-[(3a*S*,6a*R*)-2-tioxo-hexahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-5-il]-metanona

Se añadió DIPEA (210 mg, 1,62 mmol) a una disolución de *Intermedio 57* (98 mg, 0,544 mmol) en DMF (5 mL), antes de tratarla con *Intermedio 5* (285 mg, 0,68 mmol). Transcurridas 5 horas, se añadió salmuera a la mezcla de reacción y se formó un precipitado pálido. Se separó este por filtración y se purificó mediante cromatografía (SiO₂; MeOH al 5% en DCM) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un polvo blanco (110 mg, 38%). δ_{H} (DMSO- d_6) 10,02 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,35 (1H, d, J 4,7 Hz), 7,70-7,68 (2H, m), 7,50 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J 4,7, 8,0 Hz), 7,20 (1H, dd, J 8,6, 8,6 Hz), 5,42 (1H, m), 4,54 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,77 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,15 (1H, m). T. r. en LCMS 2,47 minutos, (ES⁺) 541,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

N-(2-Fluoro-4-yodofenil)-3-[*cis*-(4,7)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-ilcarbonil]tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina

15 Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL) a una disolución de *Intermedio 58* (133 mg, 0,21 mmol) en MeOH (10 mL), y se agitó la reacción durante 5 horas a t. a. y después se concentró en vacío. Se disolvió en MeOH el residuo, se basificó con NH₃ acuoso al 28% y se evaporó sobre SiO₂ en vacío. La cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ acuoso al 28% 95:4,5:0,5) proporcionó el *compuesto del título*, que se liofilizó en acetonitrilo/agua para proporcionar un polvo de color crema (88 mg, 79%). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,22 (1H, s ancho), 8,36 (1H, dd, J 4,5, 1,5 Hz), 7,82 (1H, dd, J 8,1, 1,5 Hz), 7,67 (1H, dd, J 10,5, 1,9 Hz), 7,49 (1H, ddd, J 8,3, 1,9, 0,9 Hz), 7,37 (1H, dd, J 8,1, 4,7 Hz), 7,13 (1H, dd, J 8,7, 8,7 Hz), 3,47-3,13 (5H, m), 2,78-2,74 (1H, m), 2,45-2,39 (1H, m), 2,07 (1H, m), 1,53-1,24 (4H, m). T. r. en LCMS 1,64 minutos, (ES⁺) 523,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

cis-(3,6)-5-({2-[(2-Fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-2(1*H*)-ona

25 Se trató con *Intermedio 5* (152 mg, 0,37 mmol) una mezcla de *Intermedio 61* (46 mg, 0,37 mmol) y DIPEA (0,1 mL, 0,55 mmol) en DMF (3 mL), y se agitó a t. a. durante 5 horas. Se diluyó con acetato de etilo la mezcla de reacción y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. La cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ acuoso al 28% 95:4,5:0,5) proporcionó el *compuesto del título*, que se liofilizó en acetonitrilo/agua para proporcionar un polvo blanco (123 mg, 65%). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,20 (1H, s ancho), 8,35 (1H, dd, J 4,5, 1,5 Hz), 7,79 (1H, dd, J 8,1, 1,5 Hz), 7,68 (1H, dd, J 10,4, 1,9 Hz), 7,64 (1H, s), 7,50 (1H, ddd, J 8,5, 1,9, 0,9 Hz), 7,36 (1H, dd, J 8,1, 1,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J 8,7, 8,7 Hz), 4,10-4,06 (1H, m), 3,63-3,56 (1H, m), 3,48 (2H, m), 3,36-3,33 (1H, m), 2,95-2,83 (1H, m), 2,41 (1H, dd, J 17,0, 8,5 Hz), 1,95 (1H, dd, J 17,0, 1,9 Hz). T. r. en LCMS 1,82 minutos, (ES⁺) 523,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

35 *cis*-(4,7)-6-({2-[(2-Fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]oxazin-2(1*H*)-tiona

Se trató con 1,1'-tiocarbonildiimidazol (35 mg, 0,20 mmol) *Intermedio 31* (91 mg, 0,18 mmol) en DMF (4 mL), y se agitó a t. a. durante 6 horas. Se diluyó con acetato de etilo la mezcla de reacción y se lavó con salmuera la disolución orgánica, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. La purificación mediante el empleo de HPLC preparativa proporcionó el *compuesto del título*, que se suspendió en acetonitrilo/agua y se liofilizó para proporcionar un polvo gris (33 mg, 33%). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,60 (1H, s ancho), 8,97 (1H, s ancho), 8,35 (1H, dd, J 4,5, 1,3 Hz), 7,81-7,78 (1H, m), 7,69 (1H, dd, J 10,4, 1,7 Hz), 7,55-7,51 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J 7,9, 4,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J 8,7, 8,7 Hz), 4,31 (1H, dd, J 11,5, 3,2 Hz), 4,18-4,14 (1H, m), 3,94-3,89 (1H, m), 3,60-3,54 (3H, m), 3,40-3,35 (1H, m), 2,83-2,80 (1H, m). T. r. en LCMS 1,98 minutos, (ES⁺) 555,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

N-(2-Fluoro-4-yodofenil)-3-[(2-metil-4,6-dihidropirrol[3,4-*d*]imidazol-5(1*H*)-il)carbonil]tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina

Se añadió *Intermedio 5* (159 mg, 0,38 mmol) en DMF (4 mL) a una disolución de *Intermedio 63* (47 mg, 0,39 mmol) y DIPEA (0,40 mL, 2,29 mmol) en DMF (4 mL). Se agitó la reacción a t. a. durante 18 horas, en cuyo momento se evaporó en vacío la mezcla. Se diluyó con EtOAc (30 mL) el residuo y se lavó con salmuera (3 x 30 mL). Se realizó una contraextracción del material acuoso con EtOAc (100 mL) y MeOH al 10%/DCM (3 x 100 mL), y se secaron (Na₂SO₄) los materiales orgánicos combinados y se concentraron en vacío. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ acuoso al 28% 95:4,5:0,5) y posterior HPLC preparativa el producto bruto, para obtener el *compuesto del título*, que se liofilizó en acetonitrilo/agua para dar un sólido blanco (9,4 mg, 5%). δ_{H} (DMSO- d_6) 11,82-11,66 (1H, m), 8,42-8,37 (1H, m), 8,38-8,34 (1H, m), 7,83 (1H, dd, J 1,5, 8,3 Hz), 7,64 (1H, dd, J 1,9, 10,5 Hz),

7,49-7,44 (1H, m), 7,38-7,32 (1H, m), 7,16 (1H, dd, *J* 8,7, 8,7 Hz), 4,57-4,27 (4H, m), 2,26 (3H, s). T. r. en LCMS 1,61 minutos, (ES⁺) 520 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

5 *N*-(2-Fluoro-4-yodofenil)-3-[[*cis*-(3,6)-2-fenil-3a,4,6,6a-tetrahidropirrolol[3,4-*d*]imidazol-5(1*H*)-il]carbonil]tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina

Se añadió *Intermedio 5* (87 mg, 0,21 mmol) en DMF (3 mL) a una disolución de *Intermedio 65* (52 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (0,24 mL, 1,39 mmol) en DMF (4 mL). Se agitó la reacción a t. a. durante 18 horas, en cuyo momento se evaporó en vacío la mezcla. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ acuoso al 28% 95:4,5:0,5 → 92,5:6,75:0,75) el producto bruto para obtener el *compuesto del título*, que se liofilizó en acetonitrilo/agua para dar un sólido de color amarillo pálido (83 mg, 68%). δ_H (CDCl₃) 9,07-8,92 (1H, m), 8,33 (1H, dd, *J* 1,7, 5,7 Hz), 7,74 (1H, dd, *J* 1,5, 8,1 Hz), 7,74-7,60 (2H, m), 7,47-7,27 (5H, m), 7,23-7,16 (2H, m), 4,86-4,53 (2H, m), 4,28-3,96 (2H, m), 3,63-3,42 (2H, m). T. r. en LCMS 1,83 minutos, (ES⁺) 584 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

15 *N*-(2-Fluoro-4-yodofenil)-3-[[*cis*-(3,6)-2-isopropil-3a,4,6,6a-tetrahidropirrolol[3,4-*d*]imidazol-5(1*H*)-il]carbonil]tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina

Se añadió *Intermedio 5* (94 mg, 0,23 mmol) en DMF (3 mL) a una disolución de *Intermedio 67* (69 mg, 0,45 mmol) y DIPEA (0,24 mL, 1,35 mmol) en DMF (3 mL). Se agitó la reacción a t. a. durante 18 horas, en cuyo momento se evaporó en vacío la mezcla. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ acuoso al 28% 95:4,5:0,5 → 92,5:6,75:0,75) el producto bruto para obtener el *compuesto del título*, que se liofilizó en acetonitrilo/agua para dar un sólido de color amarillo pálido (85 mg, 69%). δ_H (DMSO-*d*₆) 8,35 (1H, dd, *J* 1,7, 4,7 Hz), 7,77 (1H, dd, *J* 1,3, 8,1 Hz), 7,68 (1H, dd, *J* 1,9, 10,5 Hz), 7,53-7,47 (1H, m), 7,34 (1H, dd, *J* 4,7, 8,1 Hz), 7,18 (1H, dd, *J* 8,7, 8,7 Hz), 4,29 (2H, s), 3,73-3,56 (2H, m), 3,44-3,29 (2H, m), 2,38-2,26 (1H, m), 0,99 (3H, s), 0,97 (3H, s). T. r. en LCMS 1,73 minutos, (ES⁺) 550 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

25 3-[[*cis*-(3,6)-2-(*terc.*-Butil)-3a,4,6,6a-tetrahidropirrolol[3,4-*d*]imidazol-5(1*H*)-il]carbonil]-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina

Se añadió *Intermedio 5* (80 mg, 0,19 mmol) en DMF (3 mL) a una disolución de *Intermedio 69* (69 mg, 0,39 mmol) y DIPEA (0,20 mL, 1,16 mmol) en DMF (2 mL). Se agitó la reacción a t. a. durante 18 horas, en cuyo momento se evaporó en vacío la mezcla. Se purificó mediante cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ acuoso al 28% 95:4,5:0,5 → 92,5:6,75:0,75) el producto bruto, y después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa, para obtener el *compuesto del título*, que se liofilizó en acetonitrilo/agua para dar un sólido de color amarillo pálido (16 mg, 15%). δ_H (DMSO-*d*₆) 9,47-8,87 (1H, m), 8,34 (1H, dd, *J* 1,5, 4,7 Hz), 7,77 (1H, d, *J* 7,9 Hz), 7,68 (1H, dd, *J* 1,9, 10,5 Hz), 7,54-7,48 (1H, m), 7,34 (1H, dd, *J* 4,7, 8,1 Hz), 7,25-7,14 (1H, m), 4,39-4,21 (2H, m), 3,75-3,55 (2H, m), 3,49-3,29 (2H, m), 1,02 (9H, s). T. r. en LCMS 1,82 minutos, (ES⁺) 565 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

(4a*S*,7a*R*)-6-[2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-hexahidropirrolol[3,4-*b*][1,4]oxazin-3-ona

Se trató con DIPEA (0,15 mL, 0,86 mmol), seguido de la adición de *Intermedio 5* (0,36 g, 0,86 mmol), una disolución agitada de *Intermedio 72* (0,12 g, 0,86 mmol) en DCM (10 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas la disolución resultante. La eliminación de los materiales volátiles en vacío, seguida de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂; DCM/MeOH 97,5:2,5) proporcionó un sólido de color amarillo pálido. Una segunda purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ 85,5:9,5:5) proporcionó el *compuesto del título* (0,12 g, 26%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (DMSO-*d*₆) 9,27 (1H, s), 8,37 (1H, d, *J* 3,1 Hz), 8,13 (1H, s ancho), 7,81 (1H, d, *J* 7,9 Hz), 7,70 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 7,49 (1H, d, *J* 8,3 Hz), 7,36 (1H, dd, *J* 4,7, 3,4 Hz), 7,14 (1H, t ancho), 4,24 (1H, s ancho), 4,01 (2H, d, *J* 2,2 Hz), 3,81-3,77 (2H, m), 3,57 (1H, s ancho), 3,40-3,22 (2H, m). LCMS (ES⁺) 539 (M+H)⁺, t. r. 1,18 minutos (pH 10).

Ejemplo 26

[2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-[(4a*S*,7a*R*)-hexahidro-pirrolol[3,4-*b*][1,4]oxazin-6-il]-metanona

Se trató con CsF (0,28 g, 1,86 mmol) una disolución agitada de *Intermedio 79* (0,40 g, 0,58 mmol) en DMF (15 mL), y se agitó a 95°C. Se controló la reacción mediante cromatografía en capa fina (MeOH/EtOAc 1:1). Cuando se hubo completado la reacción, se añadió MeOH (1 mL) y se concentró en vacío la mezcla. La purificación mediante cromatografía de gradiente en columna (SiO₂; EtOAc → MeOH/EtOAc 1:1) proporcionó un sólido blanco. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el *compuesto del título* (90 mg). δ_H (DMSO-*d*₆) 9,50-8,70 (1H, ancho), 8,35 (1H, dd, *J* 1,5, 3,2 Hz), 7,80 (1H, d, *J* 6,9 Hz), 7,66 (1H, dd, *J* 1,8, 8,7 Hz), 7,47 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,37

(1H, dd, *J* 4,7, 3,4 Hz), 7,11 (1H, t, *J* 8,6 Hz), 3,86 (1H, s), 3,66 (1H, d, *J* 10,9 Hz), 3,49 (2H, m), 3,48-2,45 (6H, m). LCMS (ES+) 525 (M+H)⁺, t. r. 1,632 minutos (pH 3).

Ejemplo 27

5 Éster *terc.*-butílico de ácido 5-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2-carboxílico

Se añadieron éster *terc.*-butílico de ácido hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2-carboxílico (500 mg, 2,35 mmol) y diisopropilamina (410 µL, 2,35 mmol) a una disolución de *Intermedio 5* (977 mg, 2,35 mmol) en DMF (10 mL). Se agitó la mezcla a t. a. durante 18 horas. Se eliminaron en vacío los disolventes, y se disolvió en acetato de etilo (100 mL) el residuo y se lavó con salmuera tres veces. Se secó sobre sulfato de sodio la fase orgánica, se filtró y se eliminaron en vacío los disolventes. Se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; gradiente de acetato de etilo/diclorometano) el material bruto, para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido amarillo (850 mg, 60%).
 10 δ_H (DMSO-*d*₆) 9,26 (1H, s), 8,35 (1H, dd, *J* 1,6, 4,6 Hz), 7,83 (1H, dd, *J* 1,6, 8,1 Hz), 7,62 (1H, dd, *J* 1,6, 10,5 Hz), 7,47 (1H, d, *J* 8,5 Hz), 7,35 (1H, dd, *J* 4,7, 8,1 Hz), 7,11 (1H, dd, *J* 8,7, 8,7 Hz), 3,57-3,53 (2H, m), 3,39-3,35 (2H, m), 3,21-3,17 (2H, m), 3,02-2,95 (2H, m ancho), 2,82-2,78 (2H, m), 1,39 (9H, s). T. r. en LCMS (ES⁺) 2,69 minutos (método a pH 3), 609 (M+H)⁺; pureza 99% según UV.

Ejemplo 28

Dihidrocloruro de [2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-(hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2-il)-metanona

Se disolvió *Ejemplo 27* (750 mg, 1,23 mmol) en MeOH (10 mL) y DCM (10 mL). Se añadió HCl anhidro en 1,4-dioxano (4,0 M, 25 mL) y se agitó la mezcla a t. a. durante 18 horas. Se eliminó en vacío el disolvente y se redisolvió en agua (5 mL) el sólido amarillo pegajoso resultante, y se liofilizó para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido amarillo (700 mg, 97%). δ_H (DMSO-*d*₆) 9,42 (2H, s ancho), 9,28 (1H, s), 8,35 (1H, dd, *J* 1,6, 4,7 Hz), 7,86 (1H, dd, *J* 1,5, 8,1 Hz), 7,70 (1H, dd, *J* 1,9, 10,4 Hz), 7,52 (1H, dd, *J* 1,0, 8,4 Hz), 7,38 (1H, dd, *J* 4,7, 8,1 Hz), 7,21 (1H, dd, *J* 8,6, 8,6 Hz), 5,30 (intercambio H₃O⁺), 3,71-3,57 (2H, m), 3,51-3,46 (2H, m), 3,42-3,32 (2H, m), 3,00-2,95 (4H, m). T. r. en LCMS (ES⁺) 1,56 minutos (método a pH 3), 509 (M+H)⁺; pureza 99,7% según UV.

Ejemplo 29

3-[(2,2-Dimetiltetrahydro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pirrol-5-il)carbonil]-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina

Se suspendió *Intermedio 18* (96 mg, 0,18 mmol) en tolueno anhidro (2 ml) y se añadieron secuencialmente 2,2-dimetoxipropano (47 mL, 0,40 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (152 mg, 0,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción en condiciones ambientales durante 4 horas, después se añadió Na₂SO₄ (0,5 g) y se agitó la mezcla de reacción durante 72 horas más. Se filtró la reacción y se eliminó el disolvente para proporcionar un aceite transparente. La trituración con dietiléter proporcionó el *compuesto del título* en forma de un sólido blanco (90 mg, 92%). δ_H (DMSO-*d*₆) 9,12 (1H, s), 8,37 (1H, dd, *J* 4,7, 1,5 Hz), 7,86 (1H, dd, *J* 7,9, 1,5 Hz), 7,69 (1H, dd, *J* 10,5, 1,9 Hz), 7,50 (1H, m), 7,38 (1H, dd, *J* 8,1, 4,5 Hz), 7,20 (1H, t, *J* 8,7 Hz), 4,70 (2H, d, *J* 1,7 Hz), 3,83-3,72 (2H, m), 3,30-3,18 (2H, m), 1,27 (3H, s), 1,19 (3H, s). T. r. en LCMS 2,55 minutos, (ES⁻) 538 (M-H)⁻, (ES⁺) 540 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

1-[(3*aS*,6*aR*)-5-[2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-2,2-(dimetil)tetrahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-3-il]etanona

Se disolvió *Intermedio 81* (263 mg, 0,53 mmol) en DCM (10 mL), y se añadieron secuencialmente DIPEA (92 µl, 0,58 mmol) y cloruro de acetilo (38 µl, 0,58 mmol). Transcurrida 1 hora, se desactivó la reacción mediante la adición de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y después se extrajo con DCM (50 mL). Se separó la capa orgánica, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se eliminó en vacío el disolvente para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. Se suspendió el sólido en tolueno (10 mL) y se calentó a 110°C. Después se añadieron ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (catalítico) y 2,2-dimetoxipropano (124,2 µl, 1,1 mmol), y se agitó la reacción durante 2 horas. Después se eliminó el tolueno bajo presión reducida, y se distribuyó el sólido remanente entre EtOAc (50 mL) y NaHCO₃ (acuoso). Se separó la capa orgánica, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se eliminó en vacío el disolvente para proporcionar el aminal bruto. La purificación mediante el empleo de cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el *compuesto del título* (135 mg, 45%). δ_H (DMSO-*d*₆) 9,23 (1H, s), 8,37 (1H, dd, *J* 4,7, 1,5 Hz), 7,84 (1H, dd, *J* 7,9, 1,3 Hz), 7,68 (1H, dd, *J* 10,5, 1,9 Hz), 7,52-7,45 (1H, m), 7,37 (1H, dd, *J* 7,9, 4,5 Hz), 7,18 (1H, t, *J* 8,7 Hz), 4,70-4,65 (1H, m), 4,59-4,52 (1H, m), 3,85-3,43 (4H, m), 1,93 (3H, s), 1,45 (3H, s), 1,39 (3H, s). T. r. en LCMS 2,24 minutos, (ES⁻) 579 (M-H)⁻, (ES⁺) 581 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

5-[2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1,3-diona

Se añadieron *Intermedio 5* (300 mg, 0,72 mmol) y DIPEA (102 mg, 0,79 mmol) a una disolución de *Intermedio 82* (100 mg, 0,71 mmol) en DMF (20 mL), y se agitó la mezcla a t. a. durante 2 horas. Tras este tiempo, se añadió agua (5 mL) hasta que se formó un precipitado de color beis. Se separó por filtración el precipitado, y se lavó con agua y dietiléter para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido beis (135 mg, 35%). δ_{H} (DMSO- d_6) 11,25 (1H, s), 9,26 (1H, m), 8,34 (1H, dd, *J* 1,4, 4,5 Hz), 7,68 (2H, m), 7,49 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 7,34 (1H, dd, *J* 4,7, 8,1 Hz), 7,17 (1H, dd, *J* 8,6, 8,6 Hz), 3,89 (2H, m), 3,55 (2H, m), 3,40 (2H, m). T. r. en LCMS 1,97 minutos, (ES⁺) 537 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

10 [(3a*S*,6a*R*)-2-(Etilamino)-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-5-il]-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-metanona

Se añadió DAST (0,1 mL, 0,74 mmol) a una disolución de *Intermedio 85* (420 mg, 0,74 mmol) en DCM (50 mL), enfriada a -78°C, y se agitó la mezcla durante 60 minutos antes de dejarla calentar hasta la t. a. Transcurridas 18 horas, se diluyó con DCM (50 mL) la mezcla de reacción y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL). Tras el secado (Na₂SO₄) y la filtración, se evaporaron en vacío los materiales orgánicos, para proporcionar un aceite amarillo que fue sometido después a purificación mediante cromatografía (SiO₂; EtOH al 5% en DCM) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un aceite amarillo (120 mg, 29%). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,21 (1H, s), 8,35 (1H, dd, *J* 1,5, 4,6 Hz), 7,70 (2H, m), 7,50 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,35 (1H, dd, *J* 4,7, 8,1 Hz), 7,19 (1H, dd, *J* 8,7, 8,7 Hz), 6,31 (1H, s), 4,96 (1H, dd, *J* 4,9, 7,2 Hz), 4,41 (1H, dd, *J* 6,3, 6,3 Hz), 3,95 (2H, m), 3,55 (2H, m), 2,94 (2H, q, *J* 6,9 Hz), 0,96 (3H, t, *J* 6,9 Hz). T. r. en LCMS 2,14 minutos, (ES⁺) 552 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

[2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-[(3a*S*,6a*R*)-2-(metilamino)-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-*d*]tiazol-5-il]-metanona

Se añadió DAST (0,1 mL, 0,74 mmol) a una disolución de *Intermedio 88* (400 mg, 0,72 mmol) en DCM (50 mL), enfriada en un baño de acetona/hielo seco, y se agitó la mezcla durante 60 minutos antes de dejar que se calentase hasta la t. a. Transcurridas 18 horas, se diluyó con DCM (50 mL) la mezcla de reacción y se lavó con disolución de bicarbonato de sodio (50 mL). Tras el secado (Na₂SO₄) se evaporaron en vacío los materiales orgánicos para proporcionar un aceite bruto amarillo. La separación mediante cromatografía (SiO₂; EtOH al 5% en DCM) proporcionó el *compuesto del título* en forma de un aceite amarillo (63 mg, 16%). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,17 (1H, s), 8,35 (1H, dd, *J* 1,5, 4,6 Hz), 7,80 (1H, dd, *J* 1,3, 8,0 Hz), 7,66 (1H, dd, *J* 1,8, 10,5 Hz), 7,48 (1H, d, *J* 8,5 Hz), 7,35 (1H, dd, *J* 4,7, 8,1 Hz), 7,17 (1H, dd, *J* 8,6, 8,6 Hz), 6,66 (1H, s), 4,71 (1H, dd, *J* 7,2, 7,2 Hz), 4,22 (1H, m), 3,70 (2H, m), 3,55 (2H, m), 2,66 (3H, s). LCMS RT 2,14 minutos, (ES⁺) 554 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

35 [2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-[(3a*S*,6a*R*)-1-metil-2-(tioxo)hexahidropirrol[3,4-*d*]imidazol-5-il]-metanona

Obtenido en forma de subproducto de la reacción descrita en el *Ejemplo 33*. La separación de los compuestos mediante cromatografía en columna (SiO₂; EtOH al 5% en DCM) proporcionó el *compuesto del título* en forma de un aceite amarillo (44 mg, 12%). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,14 (1H, s), 8,35 (1H, dd, *J* 1,5, 4,6 Hz), 7,72 (1H, s), 7,67 (1H, dd, *J* 1,9, 10,5 Hz), 7,52 (1H, d, *J* 9,3 Hz), 7,33 (1H, dd, 4,6, 8,1 Hz), 7,17 (1H, dd, *J* 8,7, 8,7 Hz), 4,44 (1H, m), 4,33 (1H, m), 3,93 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,32 (2H, m), 2,86 (3H, s). T. r. en LCMS 2,14 minutos, (ES⁺) 554 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

[2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-[(3a*S*,6a*R*)-2-imino-3-(metil)hexahidropirrol[3,4-*d*]tiazol-5-il]-metanona

Se trató *Intermedio 94* (80 mg, 0,10 mmol) con una disolución de morfolina al 40% en DCM (10 mL), y se agitó durante una noche a t. a. Tras este tiempo, se diluyó con acetato de etilo (25 mL) la mezcla de reacción y después se lavó con salmuera (2 x 50 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó en vacío para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un polvo blanco (39 mg, 70%). δ_{H} (DMSO- d_6) 9,24 (1H, s), 8,41 (1H, dd, *J* 1,4, 4,6 Hz), 7,85 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,52 (1H, d, *J* 9,3 Hz), 7,41 (1H, dd, *J* 4,7, 8,1 Hz), 7,21 (1H, dd, *J* 8,6, 8,6 Hz), 4,28 (1H, m), 4,18 (1H, m), 3,80 (1H, m), 3,66-3,32 (3H, m), 2,73 (3H, s). T. r. en LCMS 2,00 minutos, (ES⁺) 554 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 36

(3a*S*,6a*R*)-5-[2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-3-(morfolin-4-ilmetil)hexahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-2-ona

5 Se trató con morfolina (695 mg, 8,0 mmol, 15 equiv.) y formaldehído (157 μ L, 1,57 mmol, 3 equiv.) *Ejemplo 2* (280 mg, 0,53 mmol) en etanol (3 mL), y después se calentó a 100°C durante 3 horas. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se cromatografió (NH₂-sílice con una elución en gradiente de DCM/acetato de etilo; 0-100% de acetato de etilo) el residuo para proporcionar el *compuesto del título* (15 mg). δ_{H} (DMSO-*d*₆) 9,37 (1H, s), 8,38 (1H, dd, *J* 4,7, 1,7 Hz), 7,68 (1H, dd, *J* 8,1, 1,5 Hz), 7,52 (2H, m), 7,40 (1H, m), 7,33 (1H, dd, *J* 8,1, 4,7 Hz), 5,08 (1H, m), 4,50 (1H, dd, *J* 7,3, 5,3 Hz), 4,12 (2H, m), 3,91 (1H, s), 3,69 (5H, m), 3,54 (1H, dd, *J* 13,8, 5,1 Hz), 3,37 (1H, dd, *J* 13,4, 5,5 Hz), 2,52 (4H, m). LCMS (ES⁺) 624 (M+H)⁺, t. r. 1,99 minutos (pH 3), 2,00 minutos (pH 10).

Ejemplo 37

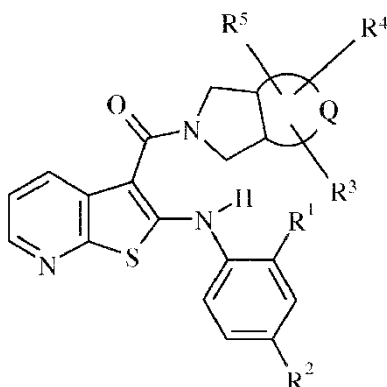
(3a*S*,6a*R*)-5-[2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-3-(metil)hexahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-2-ona

15 Se trató con *Intermedio 5* (734 mg, 1,79 mmol) y DIPEA (460 mg, 3,57 mmol) *Intermedio 97* (290 mg, 1,62 mmol) en DMF (5 mL), y se agitó a t. a. durante una noche. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, se evaporó azeotrópicamente con heptano, se disolvió en DCM, se lavó con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró en vacío. Se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; acetato de etilo) el residuo bruto para proporcionar el *compuesto del título* (225 mg). δ_{H} (DMSO-*d*₆) 9,25 (1H, s), 8,36 (1H, dd, *J* 4,7, 1,5 Hz), 7,70 (2H, m), 7,51 (1H, ddd, *J* 8,5, 1,9, 0,9 Hz), 7,36 (1H, dd, *J* 8,1, 4,7 Hz), 7,21 (1H, t, *J* 8,7 Hz), 5,03 (1H, m), 4,28 (1H, dd, *J* 7,5, 4,7 Hz), 3,93 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,83-3,49 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,66 (3H, s). LCMS (ES⁺) 539 (M+H)⁺, t. r. 2,04 minutos (pH 3), 2,05 minutos (pH 10).

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o *N*-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde

5 Q representa el residuo de un anillo heterocíclico de tres, cuatro, cinco o seis eslabones que contiene opcionalmente uno o dos enlaces dobles, en donde el anillo heterocíclico comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo;

R¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆, trifluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆;

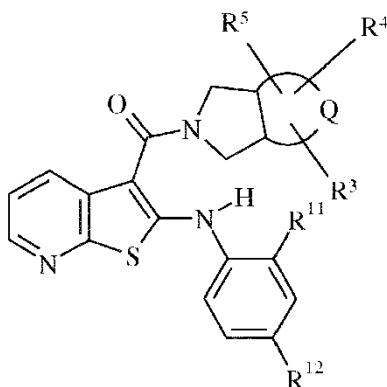
10 R² representa halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alquínilo C₂₋₆, hidroxi-alquilo(C₁₋₆) o formilo;

R³ y R⁴, si están presentes, representan de manera independiente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alcoxi(C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆-alquilo(C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxi, hidroxialquilo(C₁₋₆), aminoalquilo(C₁₋₆), nitroalquilo(C₁₋₆), halógeno, ciano, trifluorometilo, arilo, aril-alquilo(C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo(C₁₋₆), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C₁₋₆), oxo, tioxo, imino, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₂₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquil(C₁₋₆)amino, bis[hidroxialquil(C₁₋₆)]amino, alquilamino C₁₋₆-alquilamino(C₁₋₆), cicloalquilamino C₃₋₇, arilamino, heteroarilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcoxycarbonilamino C₂₋₆, alcoxycarbonil(C₂₋₆)-alquilamino(C₁₋₆), [alcoxycarbonil(C₂₋₆)]alquil(C₁₋₆)amino, bis[alcoxycarbonil(C₂₋₆)-alquil(C₁₋₆)]amino, alcoxycarbonilamino C₂₋₆-alquilo(C₁₋₆) o aminocarbonilo; o

20 R³ y R⁴, cuando ambos están unidos al mismo átomo de carbono, representan, cuando se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos ambos, cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, pudiendo estar cualquiera de los dos grupos opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C₁₋₆, hidroxi y amino y

R⁵, si está presente, representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

25 2. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIA), y sales, solvatos y *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables del mismo:



(IIA)

en donde

Q, R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido en la reivindicación 1;

R¹¹ representa halógeno y

R¹² representa halógeno, nitro, ciano, alquino C₂₋₆, hidroxialquilo(C₁₋₆) o formilo.

- 5 3. Un compuesto según la reivindicación 2 en donde R¹¹ representa fluoro o cloro.
4. Un compuesto según la reivindicación 2 o la reivindicación 3 en donde R¹² representa yodo.
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anillo heterocíclico del cual Q es el residuo es un anillo heterocíclico de cuatro, cinco o seis eslabones.
- 10 6. Un compuesto según la reivindicación 5 en donde el anillo heterocíclico del cual Q es el residuo se selecciona de azetidino, pirrolidino, dioxolano, oxazolidino, tiazolidino, imidazolidino, dioxafosfolano, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, imidazolilo, piperidino y tetrahidrooxazinilo.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R³ y R⁴, si están presentes, representan de manera independiente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, arilo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo(C₁₋₆), oxo, tioxo, imino, alquilcarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonilo C₂₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y cicloalquilamino C₃₋₇.
- 15 8. Un compuesto según la reivindicación 7 en donde R³ representa hidrógeno, metilo, isopropilo, *terc.*-butilo, hidroxilo, fenilo, morfolinilmetilo, oxo, tioxo, imino, acetilo, *terc.*-butoxicarbonilo, amino, metilamino, etilamino o ciclopropilamino.
9. Un compuesto según la reivindicación 7 o la reivindicación 8 en donde R⁴ representa hidrógeno, metilo, hidroxilo u oxo.
- 20 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R⁵ representa hidrógeno.
11. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de lo siguiente:
- 5-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-3-metil-hexahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-2-ona;
- (3a*S*,6a*R*)-5-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-hexahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-2-ona;
- (3a*R*,6a*S*)-5-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-tetrahidro[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pirrol-2-ona;
- 25 (3a*R*,6a*S*)-5-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-hexahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-2-ona;
- [2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-[(3a*S*,6a*R*)-2-fenil-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-5-il]-metanona;
- cis*-(4,7)-6-({2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]oxazin-2(1*H*)-ona;
- 30 3-[*cis*-(1,5)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-3-ilcarbonil]-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina;
- trans*-(4,7)-6-({2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}(carbonil)-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]oxazin-2(1*H*)-ona;
- N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-[*cis*-(3,6)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il-carbonil]tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina;
- 35 *meso-N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-[(3a*R*^{*},6a*S*^{*})-tetrahidro-5*H*-espiro[1,3-dioxolo[4,5-*c*]pirrol-2,4'-piperidin]-5-ilcarbonil]tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina;
- meso*-(3a*R*^{*},6a*S*^{*})-5-({2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-carbonil)tetrahidro-3a*H*-[1,3,2]dioxafosfolo[4,5-*c*]pirrol-2-ol 2-óxido;
- N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-[[*cis*-(3,6)-2-metil-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-*d*]imidazol-5(1*H*)-il]carbonil]tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina;
- 40 *cis*-(3,6)-5-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-hexahidropirrol[3,4-*d*]imidazol-2-ona;
- [(3a*S*,6a*R*)-2-amino-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-*d*]tiazol-5-il]-[2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-metanona;
- [(3a*S*,6a*R*)-2-(ciclopropilamino)-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-*d*]tiazol-5-il]-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-metanona;

- [(3a*S*,6a*R*)-2-amino-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-5-il]-[2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-metanona;
- [2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-[(3a*S*,6a*R*)-2-tioxo-hexahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-5-il]-metanona;
- N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-[*cis*-(4,7)-octahidro-6*H*-pirrol[3,4-*b*]piridin-6-il-carbonil]tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina;
- 5 *cis*-(3,6)-5-({2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-2(1*H*)-ona;
- cis*-(4,7)-6-({2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]oxazin-2(1*H*)-tiona;
- N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-[(2-metil-4,6-dihidropirrol[3,4-*d*]imidazol-5(1*H*)-il]carbonil]tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina;
- 10 *N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-{{*cis*-(3,6)-2-fenil-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-*d*]imidazol-5(1*H*)-il}carbonil}tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina;
- N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-{{*cis*-(3,6)-2-isopropil-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-*d*]imidazol-5(1*H*)-il}carbonil}tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina;
- 3-{{*cis*-(3,6)-2-(*terc.*-butil)-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-*d*]imidazol-5(1*H*)-il}carbonil}-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina;
- 15 (4a*S*,7a*R*)-6-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-hexahidropirrol[3,4-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- [2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-[(4a*S*,7a*R*)-hexahidro-pirrol[3,4-*b*][1,4]oxazin-6-il]-metanona;
- éster *terc.*-butílico de ácido 5-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2-carboxílico;
- [2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-(hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2-il)-metanona;
- 20 3-[(2,2-dimetiltetrahidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pirrol-5-il)carbonil]-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina;
- 1-[(3a*S*,6a*R*)-5-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-2,2-(dimetil)tetrahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-3-il]etanona;
- 5-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]tetrahidropirrol-[3,4-*c*]pirrol-1,3-diona;
- 25 [(3a*S*,6a*R*)-2-(etilamino)-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-5-il]-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-metanona;
- [2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-[(3a*S*,6a*R*)-2-(metilamino)-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-*d*]tiazol-5-il]-metanona;
- [2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-[(3a*S*,6a*R*)-1-metil-2-(tioxo)hexahidropirrol[3,4-*d*]imidazol-5-il]-metanona;
- 30 [2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-il]-[(3a*S*,6a*R*)-2-imino-3-(metil)hexahidropirrol[3,4-*d*]tiazol-5-il]-metanona;
- (3a*S*,6a*R*)-5-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-3-(morfolin-4-ilmetil)hexahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-2-ona y
- (3a*S*,6a*R*)-5-[2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-3-(metil)hexahidropirrol[3,4-*d*]oxazol-2-ona.
- 35 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.
13. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.
- 40 14. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos para los cuales está indicada la administración de un inhibidor selectivo de MEK.
15. El uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos para los cuales está indicada la administración de un inhibidor selectivo de MEK.