

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 715 462**

(51) Int. Cl.:

C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2015 PCT/CN2015/079910**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15180642**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2015 E 15800531 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 3149008**

(54) Título: **Ciertos inhibidores proteínas quinasa**

(30) Prioridad:

28.05.2014 US 201462003626 P

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

04.06.2019

(73) Titular/es:

**SHANGHAI FOCHON PHARMACEUTICAL CO., LTD (50.0%)
Room 512, Building A No. 1289 Yishan Road
Shanghai 200233, CN y
FOCHON PHARMACEUTICALS, LTD. (50.0%)**

(72) Inventor/es:

**WANG, WEIBO;
ZHAO, XINGDONG;
LI, TONGSHUANG;
TIAN, QIANG;
ZHANG, HUAJIE;
TAN, HAOSHAN;
WANG, XIANLONG;
LIU, QIHONG;
LI, ZHIFU;
ZHANG, WEIPENG;
CHEN, ZHIFANG;
JIANG, LIHUA;
LIU, YANXIN;
LINGHU, LI;
LIN, MIN y
SUN, JING**

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 715 462 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

Ciertos inhibidores proteínas quinasa

Campo de la invención

Se proporcionan ciertos compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que pueden inhibir la actividad quinasa de CDK4/6 y pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas como el cáncer y la inflamación.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades hiperproliferativas como el cáncer y la inflamación están atrayendo a la comunidad científica para proporcionar beneficios terapéuticos. En este sentido, se han realizado esfuerzos para identificar y dirigirse a mecanismos específicos que desempeñan un papel en la proliferación de las enfermedades.

El desarrollo del tumor está estrechamente relacionado con la alteración genética y la desregulación de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) y sus reguladores, lo que sugiere que los inhibidores de las CDK pueden ser útiles como agentes terapéuticos contra el cáncer.

Las CDK son serina/treonina proteína quinasas, que son la fuerza impulsora detrás del ciclo celular y la proliferación celular. Las CDK regulan el inicio, la progresión y la finalización del ciclo celular de los mamíferos, y son fundamentales para el crecimiento celular. La mayoría de las CDK conocidas, incluidos CDK1 hasta CDK9, están involucrados directa o indirectamente en la progresión del ciclo celular. Aquellos que participan directamente en la progresión del ciclo celular, como CDK1-4 y 6, pueden clasificarse como enzimas de fase G1, S o G2M. La proliferación descontrolada es un sello distintivo de las células cancerosas y la alteración de la función CDK ocurre con alta frecuencia en muchos tumores sólidos.

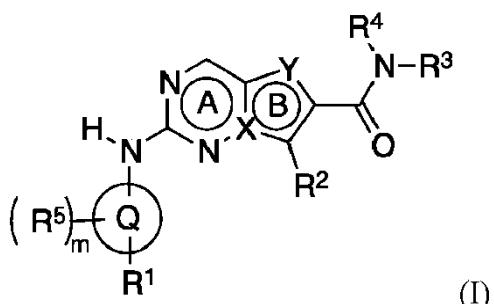
Se han descrito las funciones fundamentales de Las CDK y sus proteínas asociadas en la coordinación y el impulso del ciclo celular en células en proliferación. El desarrollo de monoterapias para el tratamiento de trastornos proliferativos, como los cánceres, que utilizan terapias dirigidas genéricamente a CDKs, o a CDKs específicas, es por lo tanto potencialmente muy deseable. Los inhibidores de CDK también podrían usarse posiblemente para tratar otras afecciones como infecciones virales, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas, entre otras. Las terapias dirigidas de CDKs también pueden proporcionar beneficios clínicos en el tratamiento de las enfermedades descritas previamente cuando se usan en terapia de combinación con agentes terapéuticos existentes o nuevos.

Por lo tanto, un compuesto que tenga una actividad inhibitoria sobre CDK será útil para la prevención o el tratamiento del cáncer. Aunque los inhibidores de CDK4/6 se divulgaron en la técnica, por ejemplo, los documentos WO2010020675 y WO2012064805, muchos sufren de tener una vida media o toxicidad cortas. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos inhibidores de CDK4/6 que tengan al menos una propiedad ventajosa seleccionada de las propiedades de potencia, estabilidad, selectividad, toxicidad y farmacodinámicas como una alternativa para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. A este respecto, se proporciona aquí una clase innovadora de inhibidores de CDK4/6.

Divulgación de la invención

Aquí se divultan ciertos derivados innovadores de anillos fusionados de 6-5 miembros y composiciones farmacéuticas de estos, y su uso como productos farmacéuticos.

En un aspecto, aquí se divulga al menos un compuesto de fórmula (I):

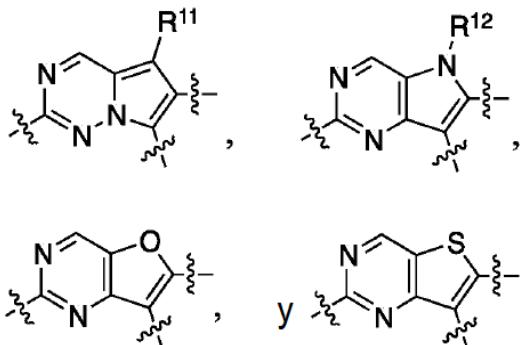


y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es C o N;

Y es CR¹¹, O, S o NR¹²;

El sistema A-B de anillos fusionados de 6-5 miembros se selecciona de:



Q se selecciona de arilo y heteroarilo;

5 R¹ se selecciona de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄alquilo, heterociclico, heterociclico-C₁₋₄alquilo, arilo, arilo-C₁₋₄alquilo, heteroarilo y heteroarilo-C₁₋₄alquilo, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterociclico están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}, y en donde arilo y heteroarilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6b};

10 R² se selecciona de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, CN, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄alquilo, heterociclico, heterociclico-C₁₋₄ alquilo, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo y heteroarilo-C₁₋₄ alquilo, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y heterociclico están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}, y cada arilo y heteroarilo no es sustituido o es sustituido con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6b};

15 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, y C₃₋₁₀ cicloalquilo; en donde alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}; o R³ y R⁴ junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos forman un anillo de 4 a 12 miembros, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y son sustituidos opcionalmente con 1 o 2 grupos R^{6a};

20 con la condición de que cuando R³ y R⁴ son ambos hidrógenos, R² no es arilo o heteroarilo;

25 cada R⁵ se selecciona independientemente de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, -OR⁸, -NR⁷S(O)R⁸, -NO₂, halógeno, -S(O)R⁷, -SR⁸, -S(O)₂OR⁷, -OS(O)₂R⁸, -S(O)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -O(CR⁹R¹⁰)NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -CO₂(CR⁹R¹⁰)CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁷, -CN, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -OC(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -CR⁷(N-OR⁸), -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃; en donde C₁₋₁₀alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, y C₃₋₁₀ cicloalquilo cada uno está sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a};

30 cada R^{6a} se selecciona independientemente de: -C₁₋₁₀ alquilo, -C₂₋₁₀ alquenilo, -C₂₋₁₀ alquinilo, -C₃₋₁₀ cicloalquilo, -OR⁸, -NR⁷S(O)R⁸, -NO₂, -halógeno, -S(O)R⁷, -SR⁸, -S(O)₂OR⁷, -OS(O)₂R⁸, -S(O)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)OR⁸, -(CR⁹R¹⁰)NR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)SR⁸, -(CR⁹R¹⁰)S(O)R⁸, -(CR⁹R¹⁰)CO₂R⁸, -(CR⁹R¹⁰)CONR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)NR⁷CO₂R⁸, -(CR⁹R¹⁰)OCOCONR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)NR⁷CONR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)NR⁷SO₂NR⁷R⁸, -O(CR⁹R¹⁰)NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, -C(O)(CR⁹R¹⁰)OR⁸, -C(O)(CR⁹R¹⁰)NR⁷R⁸, -C(O)(CR⁹R¹⁰)S(O)R⁸, -CO₂R⁸, -CO₂(CR⁹R¹⁰)CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁷, -CN, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -OC(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -CR⁷(N-OR⁸), -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃;

35 cada R^{6b} se selecciona independientemente de: R^{6a}, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo y heteroarilo-C₁₋₄ alquilo;

40 cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilo-C₁₋₄alquilo, heterociclico, heterociclico-C₁₋₄ alquilo, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo, y heteroarilo-C₁₋₄ alquilo; en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterociclico están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}, y arilo y heteroarilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6b}; o R⁷ y R⁸ junto con el átomo

o átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno y opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^{6b};

5 cada R⁹ y cada R¹⁰ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilo-C₁₋₄alquilo, heterociclico, heterociclico-C₁₋₄ alquilo, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo, y heteroarilo-C₁₋₄ alquilo; o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo o átomos de carbono al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^{6a};

10 R¹¹ se selecciona de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquiloalquilo, heterociclico, heterociclicoalquilo, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo, heteroarilo-C₁₋₄ alquilo, -OR⁷, -NR⁷S(O)R⁸, -S(O)R⁷, -SR⁷, -S(O)₂OR⁷, -OS(O)₂R⁷, -S(O)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -O(CR⁹R¹⁰)NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -CO₂(CR⁹R¹⁰)CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁷, -CN, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -OC(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃;

15 R¹² se selecciona de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, heterociclico, heterociclico-C₁₋₄ alquilo, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo, heteroarilo-C₁₋₄ alquilo, -S(O)R⁷, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -CO₂(CR⁹R¹⁰)CONR⁷R⁸, y -C(O)NR⁷R⁸;

m se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3;

cada r se selecciona independientemente de 1 y 2;

cada t se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

20 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas de estos, son útiles para modular CDK4/6 en un sistema o un sujeto que lo necesite, a los que dichos compuestos o composiciones se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz. La divulgación proporciona así al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este, o composiciones farmacéuticas de este,

25 para uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos cancerosos. La divulgación también proporciona al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus composiciones farmacéuticas, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico para uso en el tratamiento, la mejora o la prevención de trastornos hiperproliferativos cancerosos, que responden a la inhibición de CDK4/6. La presente divulgación permite así el uso de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para tratar una afección mediada por CDK4/6. En realizaciones particulares, los compuestos de la divulgación se pueden usar solos o en combinación con un segundo agente terapéutico para tratar una afección mediada por CDK4/6, en donde dicha afección es una enfermedad autoinmune, una enfermedad de trasplante, una enfermedad infecciosa o un trastorno celular proliferativo.

30 Además, la divulgación proporciona al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este, o composiciones farmacéuticas de este, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico para uso en el tratamiento de un trastorno celular proliferativo.

La presente divulgación también permite el uso de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno celular proliferativo.

40 En ejemplos particulares, los compuestos de la divulgación se pueden usar solos o en combinación con un agente quimioterapéutico para tratar un trastorno celular proliferativo, que incluye, pero no se limita a, linfoma, osteosarcoma, melanoma o un tumor de mama, riñón, próstata, colorrectal, tiroideo, ovárico, pancreático, neuronal, pulmonar, uterino o gastrointestinal.

45 En los usos divulgados de los compuestos de la divulgación, al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse a un sistema que comprende células o tejidos, o a un sujeto mamífero tal como un humano o sujeto animal.

Descripción detallada de la invención

Como se usa aquí, las siguientes definiciones son aplicables.

50 El término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. A menos que se especifique lo contrario, "alquilo" se refiere a C_{1-C₆} alquilo. Por ejemplo, C_{1-C₆}, como en "C₁₋₆ alquilo", se define para incluir grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, "C₁₋₈ alquilo" incluye, pero no se limita a metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo.

El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo cíclico alifático saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono. A menos que se especifique lo contrario, "cicloalquilo" se refiere a C₃₋₁₀ cicloalquilo. Por ejemplo, "cicloalquilo" incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, ciclopentilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo y trans-4-metilciclohexilo.

- 5 El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático, lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono a carbono. En algunas realizaciones, está presente un doble enlace carbono a carbono, y pueden estar presentes hasta cuatro dobles enlaces no aromáticos carbono carbono. Por lo tanto, "C₂₋₆ alquenilo" significa un radical alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, 2-metilbutenilo y ciclohexenilo. La porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alquenilo puede contener dobles enlaces y puede estar sustituida si se indica un grupo alquenilo sustituido.

10 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono a carbono. En algunas realizaciones, pueden estar presentes hasta tres enlaces triples carbono carbono. Por lo tanto, "C₂₋₆ alquinilo" significa un radical alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo y 3-metilbutinilo. La porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alquinilo puede contener enlaces triples y puede estar sustituida si se indica un grupo alquinilo sustituido.

15 El término "arilo" abarca: anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno; sistemas de anillos bicíclicos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y 1, 2, 3, 4-tetrahidroquinolina; y sistemas de anillos tricíclicos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno. En los casos donde el sustituyente arilo es bicíclico o tricíclico y al menos un anillo no es aromático, se entiende que la unión se realiza a través del anillo aromático.

20 Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, siempre que el punto de unión esté en el anillo carbocíclico aromático. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. El arilo, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera con heteroarilo, que se define por separado a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se fusionan con un anillo aromático heterocíclico, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no arilo, como se define aquí.

25 El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

30 El término "heteroarilo" se refiere a

35 anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 8 miembros, que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, con los átomos de anillo restantes siendo carbón; anillos bicíclicos de 8 a 12 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, con los átomos restantes del anillo siendo carbono y en donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático;

40 anillos tricíclicos de 11 a 14 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, con los átomos restantes del anillo siendo carbono y en donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

45 Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor que 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor que 1.

50 Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, (como se numeran de la posición de enlace asignada la prioridad 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 1-pirazolilo, 2,3-pirazolilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridazinilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina.

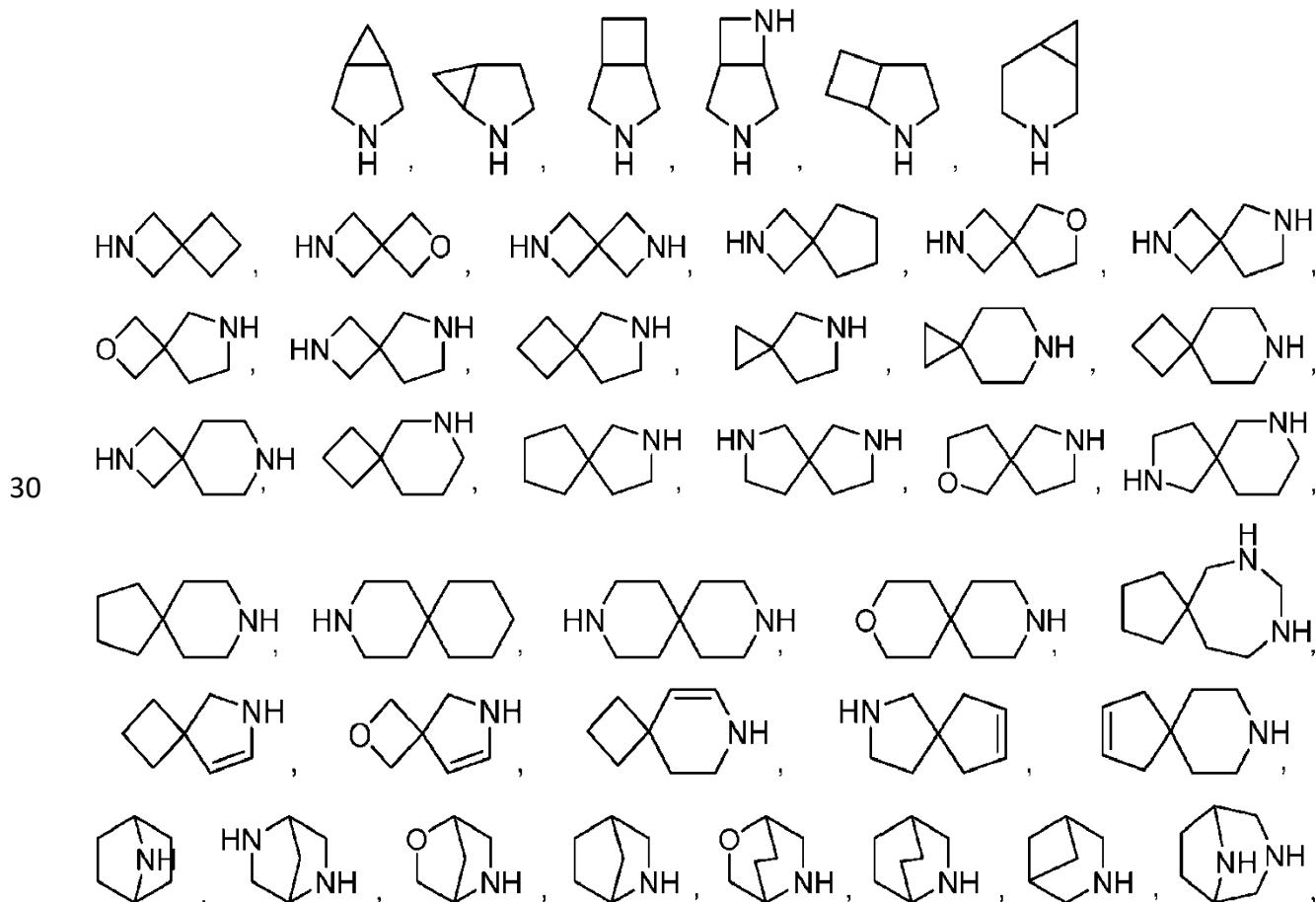
55 Los grupos heteroarilo adicionales incluyen pero no se limitan a pirrolilo, isotiazolilo, triazinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, benzotriazolilo, quinoxalinilo e isoquinolinilo. Como en la definición de heterociclo a continuación, también se entiende que "heteroarilo" incluye el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno.

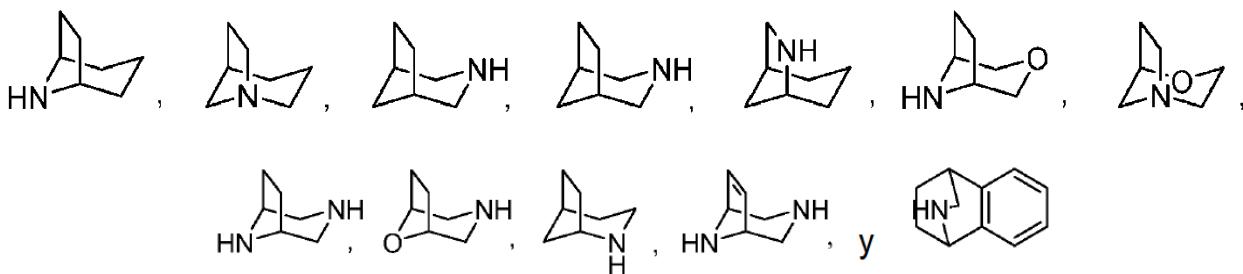
Los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" por la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del

radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. El heteroarilo no abarca o se superpone con arilo como se definió anteriormente.

En los casos donde el sustituyente heteroarilo es bicíclico o tricíclico y al menos un anillo no es aromático o no contiene heteroátomos, se entiende que la unión es a través del anillo aromático o a través del anillo que contiene heteroátomo, respectivamente.

- 5 El término "heterociclo" (y sus variaciones, como "heterocílico" o "heterociclico") se refiere en términos generales a un solo anillo alifático, generalmente con 3 a 12 átomos en el anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de uno o más, preferiblemente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores.
- 10 Alternativamente, un heterociclo como se definió anteriormente puede ser un sistema de anillo multicíclico (por ejemplo, bicíclico) en el que dos o más anillos pueden fusionarse o puentearse o formar espiro entre sí, en donde al menos uno de dichos anillos contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno. "Heterociclo" también se refiere a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S fusionados con un anillo aromático carbocíclico de 5 y 6 miembros, siempre que el punto de unión esté en el anillo heterocíclico. Los anillos pueden estar saturados o tener uno o más enlaces dobles (es decir, parcialmente insaturados). El heterociclo puede ser sustituido por oxo. El punto de la unión puede ser carbono o heteroátomo en el anillo heterocíclico, siempre que la unión dé como resultado la creación de una estructura estable. Cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo en el anillo, ya sea un heteroátomo o un átomo de carbono, siempre que se obtenga una estructura química estable. El heterociclo no se superpone con heteroarilo.
- 15
- 20
- 25 Los heterociclos adecuados incluyen, por ejemplo (como se numeran desde la posición de enlace asignada la prioridad 1), 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2,5-piperazinilo, 1,4-piperazinilo y 2,3-piridazinilo. También se contemplan grupos morfolinilo, que incluyen 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados en donde se asigna la prioridad 1 al oxígeno). El heterociclo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con una o más unidades estructurales oxo, tales como N-óxido de piperidinilo, morfolinilo-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo. Los heterociclos bicíclicos incluyen, por ejemplo:





- Como se usa aquí, "arilalquilo" se refiere a una unidad estructural alquilo sustituida con un grupo arilo. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen grupos bencilo, fenetilo y naftilmetilo. En algunas realizaciones, los grupos arilalquilo tienen de 7 a 20 o de 7 a 11 átomos de carbono. Cuando se usa en la frase "ariloC₁₋₄ alquilo", el término "C₁₋₄" se refiere a la porción alquilo de la unidad estructural y no describe el número de átomos en la porción arilo de la unidad estructural. Del mismo modo, cuando se usa en la frase "ariloC₁₋₁₀ alquilo", el término "C₁₋₁₀" se refiere a la porción alquilo de la unidad estructural y no describe el número de átomos en la porción arilo de la unidad estructural.
- Como se usa aquí, "heterocicliclalquilo" se refiere a alquilo sustituido con heterociclico. Cuando se usa en la frase "heterociclico-C₁₋₆ alquilo", el término "C₁₋₆" se refiere a la porción alquilo de la unidad estructural y no describe el número de átomos en la porción heterociclico de la unidad estructural.
- Como se usa aquí, "cicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con cicloalquilo. Cuando se usa en la frase "C₃₋₁₀ cicloalquilalquilo", el término "C₃₋₁₀" se refiere a la porción cicloalquilo de la unidad estructural y no describe el número de átomos en la porción alquilo de la unidad estructural. Cuando se usa en la frase "C₃₋₇cicloalquilalquilo", el término "C₃₋₇" se refiere a la porción cicloalquilo de la unidad estructural y no describe el número de átomos en la porción alquilo de la unidad estructural. Cuando se usa en la frase "C₃₋₈ cicloalquilalquilo", el término "C₃₋₈" se refiere a la porción cicloalquilo de la unidad estructural y no describe el número de átomos en la porción alquilo de la unidad estructural. Cuando se utiliza en la frase "cicloalquilo C₁₋₁₀ alquilo", el término "C₁₋₁₀" se refiere a la porción alquilo la unidad estructural y no describe el número de átomos en la porción cicloalquilo de la unidad estructural.
- Como se usa aquí, "heteroarylalquilo" se refiere a alquilo sustituido con heteroarilo. Cuando se usa en la frase "heteroarilo C₁₋₄ alquilo", el término "C₁₋₄" se refiere a la porción alquilo de la unidad estructural y no describe el número de átomos en la porción heteroarilo de la unidad estructural. Del mismo modo, cuando se usa en la frase "heteroarilo C₁₋₁₀ alquilo", el término "C₁₋₁₀" se refiere a la porción alquilo de la unidad estructural y no describe el número de átomos en la porción heteroarilo de la unidad estructural.
- Para evitar dudas, la referencia, por ejemplo, a la sustitución de alquilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo y/o heteroarilo se refiere a la sustitución de cada uno de esos grupos individualmente, así como a las sustituciones de combinaciones de esos grupos. Es decir, si R¹ es arilalquilo, la porción arilo puede estar no sustituida o sustituida con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6b} y la porción alquilo también puede estar no sustituida o sustituida con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}.
- El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluidas bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas se pueden seleccionar, por ejemplo, de las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganoso, potasio, sodio y zinc. Además, por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases inorgánicas pueden seleccionarse de sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en una o más estructuras cristalinas, y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse, por ejemplo, de sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N'-dibenciletileno-diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etyl morfolina, N-etyl piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina y tripropilamina, trometamina.
- Cuando el compuesto divulgado aquí es básico, las sales se pueden preparar usando al menos un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable, seleccionado de ácidos inorgánicos y orgánicos. Dicho ácido puede seleccionarse, por ejemplo, entre ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucico, nitroso, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. En algunas realizaciones, dicho ácido puede seleccionarse, por ejemplo, entre ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico.

El término "grupo protector" o "Pg" se refiere a un sustituyente que se puede emplear comúnmente para bloquear o proteger una cierta funcionalidad mientras reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, pero no están limitados a, acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxi" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxi que bloquea o protege la funcionalidad hidroxi. Los grupos protectores adecuados incluyen, pero no están limitados a, acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores de carboxi comunes incluyen -CH₂CH₂SO₂Ph, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etil, nitroetil y similares. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, ver T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

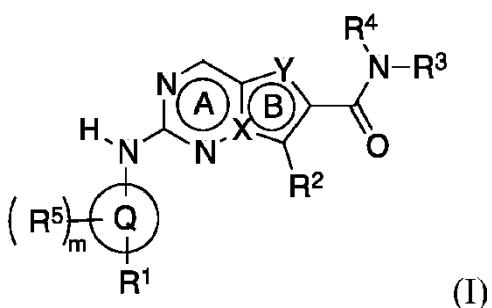
Debe entenderse que los términos "administración de" y/o "administrar" al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable significan proporcionar al menos un compuesto y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables al individuo en necesidad reconocida de tratamiento.

El término "cantidad efectiva" significa la cantidad de el al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está buscando el investigador, veterinario, médico u otro clínico.

El término "composición" tal como se usa aquí pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Dicho término en relación con una composición farmacéutica pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente o ingredientes activos y el ingrediente o ingredientes inertes que forman el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa compatible con los otros ingredientes de la formulación y no es inaceptablemente perjudicial para el receptor de esta.

Aquí se divulga al menos un compuesto de fórmula (I):



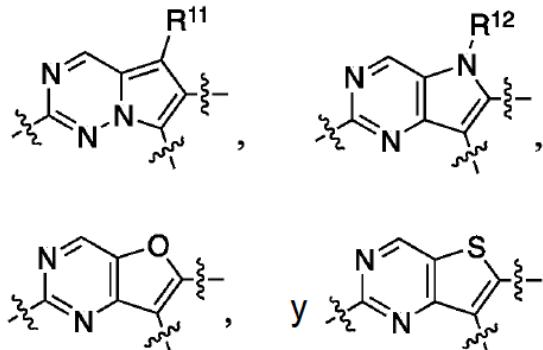
30

y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es C o N;

Y es CR¹¹, O, S o NR¹²;

El sistema A-B de anillo fusionado de 6-5 miembros se selecciona de:



Q se selecciona de arilo y heteroarilo;

5 R¹ se selecciona de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀alquinilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, heterociclico, heterociclico-C₁₋₄ alquilo, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo, y heteroarilo-C₁₋₄ alquilo, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterociclico están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente a partir de R^{6a}, y en donde arilo y heteroarilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6b};

10 R² se selecciona de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, CN, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄alquilo, heterociclico, heterociclico-C₁₋₄ alquilo, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo, y heteroarilo-C₁₋₄ alquilo, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterociclico están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}, y cada arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6b};

15 15 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, y C₃₋₁₀ cicloalquilo; en donde alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}; o R³ y R⁴ junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos forman un anillo de 4-12 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^{6a};

con la condición de que cuando R³ y R⁴ son ambos hidrógeno, R² no es arilo o heteroarilo;

20 25 cada R⁵ se selecciona independientemente de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, -OR⁸, -NR⁷(O)R⁸, -NO₂, -halógeno, -S(O)R⁷, -SR⁸, -S(O)₂OR⁷, -OS(O)₂R⁸, -S(O)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -O(CR⁹R¹⁰)NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -CO₂(CR⁹R¹⁰)CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁷, -CN, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -OC(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -CR⁷(N-OR⁸), -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃; en donde C₁₋₁₀alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, y C₃₋₁₀ cicloalquilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}.

25 30 cada R^{6a} se selecciona independientemente de: -C₁₋₁₀ alquilo, -C₂₋₁₀ alquenilo, -C₂₋₁₀ alquinilo, -C₃₋₁₀ cicloalquilo, -OR⁸, -NR⁷(O)R⁸, -NO₂, -halógeno, -S(O)R⁷, -SR⁸, -S(O)₂OR⁷, -OS(O)₂R⁸, -S(O)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)OR⁸, -(CR⁹R¹⁰)NR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)SR⁸, -(CR⁹R¹⁰)S(O)R⁸, -(CR⁹R¹⁰)CO₂R⁸, -(CR⁹R¹⁰)CONR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)NR⁷CO₂R⁸, -(CR⁹R¹⁰)OCONR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)NR⁷CONR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)NR⁷SO₂NR⁷R⁸, -O(CR⁹R¹⁰)NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, -C(O)(CR⁹R¹⁰)OR⁸, -C(O)(CR⁹R¹⁰)NR⁷R⁸, -C(O)(CR⁹R¹⁰)SR⁸, -C(O)(CR⁹R¹⁰)S(O)R⁸, -CO₂R⁸, -CO₂(CR⁹R¹⁰)CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁷, -CN, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -OC(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -CR⁷(N-OR⁸), -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃;

35 35 cada R^{6b} se selecciona independientemente de: R^{6a}, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo y heteroarilo-C₁₋₄ alquilo;

40 40 cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilo-C₁₋₄alquilo, heterociclico, heterociclico-C₁₋₄ alquilo, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo, y heteroarilo-C₁₋₄ alquilo; en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterociclico están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}, y arilo y heteroarilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6b}; o R⁷ y R⁸ junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^{6b};

cada R⁹ y cada R¹⁰ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilo-C₁₋₄alquilo, heterociclico, heterociclico-C₁₋₄ alquilo, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo, y heteroarilo-C₁₋₄ alquilo; o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo o átomos de carbono al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^{6a}.

R¹¹ se selecciona de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀cicloalquiloalquilo, heterociclico, heterociclicoalquilo, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo, heteroarilo-C₁₋₄ alquilo, -OR⁷, -NR⁷(O)R⁸, -S(O)R⁷, -SR⁷, -S(O)₂OR⁷, -OS(O)₂R⁷, -S(O)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -O(CR⁹R¹⁰)NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -CO₂(CR⁹R¹⁰)CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁷, -CN, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -OC(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃;

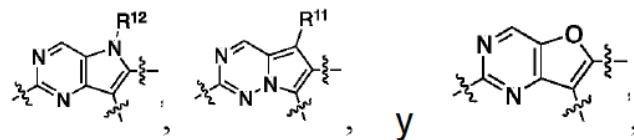
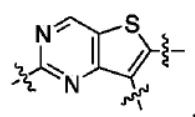
R¹² se selecciona de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, heterociclico, heterociclico-C₁₋₄ alquilo, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo, heteroarilo-C₁₋₄ alquilo, -S(O)R⁷, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -CO₂(CR⁹R¹⁰)CONR⁷R⁸, y -C(O)NR⁷R⁸;

m se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3;

15 cada r se selecciona independientemente de 1 y 2;

cada t se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

En algunas realizaciones, el sistema A-B de anillo fusionado de 6-5 miembros es



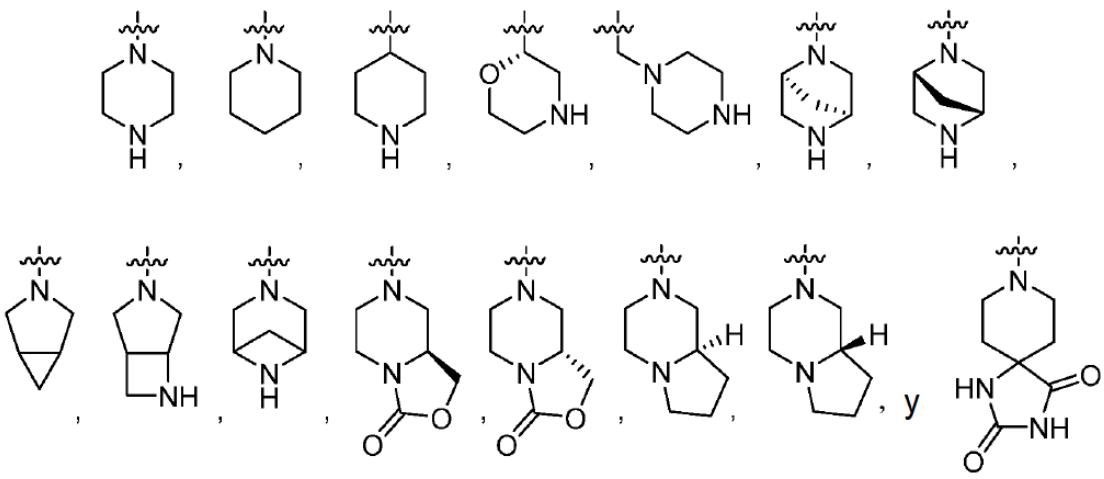
20 en donde cada R¹² y cada R¹¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno y C₁₋₁₀ alquilo. Preferiblemente, cada R¹² y cada R¹¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.

En algunas realizaciones, Q se selecciona de heteroarilo.

En algunas realizaciones, Q se selecciona de piridilo, piridazinilo y 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiimidinilo. Preferiblemente, Q se selecciona de piridin-2-ilo, piridazin-3-ilo y 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilo. Más preferiblemente, Q es piridin-2-ilo.

25 En algunas realizaciones, R¹ se selecciona de hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, heterociclico y heterociclico-C₁₋₄ alquilo, en donde heterociclico no está sustituido o está sustituido con al menos uno, tal como 1,2,3 o 4, sustituyentes seleccionados independientemente de R^{6a}, en donde cada R^{6a} se selecciona independientemente de C₁₋₁₀ alquilo, -NR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)OR⁸, -OR⁸, -C(O)R⁷, -(CR⁹R¹⁰)S(O)R⁸; en donde R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, t y r se describen como anteriormente.

30 En algunas realizaciones, Q se selecciona de piridin-2-ilo, piridazin-3-ilo, R¹ se selecciona de grupos heterociclico y heterociclico-C₁₋₄alquilo que consisten en los siguientes grupos:



en donde cada heterociclo está sin sustuir o sustituido con al menos uno, tal como 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{6a} , en donde cada R^{6a} se selecciona independientemente de C_{1-10} alquilo, - NR^7R^8 , -(CR^9R^{10}) OR^8 , - OR^8 , - $C(O)R^7$, - $C(O)NR^7R^8$, -(CR^9R^{10}) $S(O)R^8$; en donde R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , t y r se describen como anteriormente.

5

Preferiblemente, R^{6a} se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, acetilo, hidroxiacetilo, metoximetilo, metoxietilo, hidroxiacetilo, (metilsulfonil)etilo, amino, carbamoilo, metilamino y dimetilamino.

10

En algunas realizaciones, Q se selecciona de 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, R¹ se selecciona de hidrógeno, C_{1-10} alquilo.

En algunas realizaciones, R² se selecciona de C_{3-10} cicloalquilo, en donde cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con al menos uno, tal como 1,2,3 o 4, sustituyentes seleccionados independientemente de R^{6a} .

En algunas realizaciones, R² se selecciona de ciclopentilo y ciclohexilo, en donde el ciclohexilo no está sustituido o está sustituido con metilo. Preferiblemente, R² se selecciona de ciclopentilo y 4-metilciclohexilo.

15

En algunas realizaciones, R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_{1-10} alquilo y C_{3-10} cicloalquilo, con la condición de que cuando R³ y R⁴ son ambos hidrógenos, R² no es arilo o heteroarilo. Preferiblemente R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo y ciclopropilo, con la condición de que cuando R³ y R⁴ son ambos hidrógenos, R² no es arilo ni heteroarilo.

20

En algunas realizaciones, R³ y R⁴ junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos forman azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolino, en donde el anillo formado no está sustituido o está sustituido con metilo, hidroxilo y metoxi.

En algunas realizaciones, R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-10} alquilo y - $C(O)R^7$. En donde R⁷ se selecciona de metilo e hidroximetilo.

En algunas realizaciones, Q se selecciona de piridin-2-ilo, piridazin-3-ilo, R⁵ es hidrógeno.

25

En algunas realizaciones, Q se selecciona de 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-10} alquilo y - $C(O)R^7$. En donde R⁷ se selecciona de metilo e hidroximetilo.

También se proporciona al menos un compuesto, seleccionado de:

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,

30

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida,

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida,

- 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)furo[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)furo[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-N,N,5-trimetil-2-(5-(piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-N,N,5-trimetil-2-(5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 5 (S)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(3-oxotetrahidro-3*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazina-7(1*H*)-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- (R)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(3-oxotetrahidro-3*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazina-7(1*H*)-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- (R)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(morfolin-2-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 10 2-((5-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)amino)-7-ciclopentil-N,N-dimeltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-2-((5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimeltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- (S)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(metoximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimeltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 15 (S)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimeltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- (S)-7-ciclopentil-2-((5-(4-etyl-3-(metoximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimeltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 20 (S)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(hidroximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimeltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- (S)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimeltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- (S)-7-ciclopentil-2-((5-(4-etyl-3-(hidroximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimeltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 25 (R)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(metoximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimeltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- (R)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimeltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- (R)-7-ciclopentil-2-((5-(4-etyl-3-(metoximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimeltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 30 (R)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(hidroximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimeltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- (R)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimeltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- (R)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimeltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 35 (R)-7-ciclopentil-2-((5-(4-etyl-3-(hidroximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimeltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 40 2-((5-(6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-il)amino)-7-ciclopentil-N,N-dimeltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazina-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-((4-metilpiperazina-1-il)metil)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-2-((5-((4-etyl)piperazina-1-il)metil)piridin-2-il)amino)-N,N-dimeltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,

- 2-((5-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabaciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-2-il)amino)-7-ciclopentil-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabaciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 5 (R)-7-ciclopentil-2-((5-(hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- (S)-7-ciclopentil-2-((5-(hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 10 2-((5-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabaciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-2-il)amino)-7-ciclopentil-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 2-((5-(3,6-diazabaciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-2-il)amino)-7-ciclopentil-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-(6-metil-3,6-diazabaciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 15 7-ciclopentil-2-((5-(6-etyl-3,6-diazabaciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-2-((5-((7*R*,8*aR*)-7-hidroxihexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 20 7-ciclopentil-2-((5-((7*S*,8*aR*)-7-hidroxihexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-2-((5-((7*R*,8*aS*)-7-hidroxihexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 25 2-((5-(3,6-diazabaciclo[3.2.0]heptan-3-il)piridin-2-il)amino)-7-ciclopentil-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-(6-metil-3,6-diazabaciclo[3.2.0]heptan-3-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-2-((5-(6-etyl-3,6-diazabaciclo[3.2.0]heptan-3-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 30 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((6-(4-metilpiperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 2-((6-(4-acetilpiperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)-7-ciclopentil-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-2-((6-(4-(2-hidroxiacetil)piperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 35 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((6-(4-(2-(metilsulfonil)etyl)piperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-2-((5-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-2-((5-(4-(2-metoxietil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 40 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-(4-(2-(metilsulfonil)etyl)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-2-((5-(4-etyl)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-2-((5-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida

- 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-((3*S*,5*R*)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida
- 7-ciclopentil-2-((5-((3*S*,5*R*)-4-etyl-3,5-dimetilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida
- 5 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-(1-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida
- 2-((5-(4-carbamoil-4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)amino)-7-ciclopentil -*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida
- azetidin-1-il(7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metanona,
- 10 (7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona,
- (7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona,
- (7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)(piperidin-1-il)metanona,
- (7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)(4-metilpiperazina-1-il)metanona,
- (7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)(piperazina-1-il)metanona,
- 15 7-ciclopentil-*N*-ciclopropil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- (7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)(pirrolidin-1-il)metanona,
- 7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-*N*-metil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-*N*-etyl-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 20 (7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)(morfolino)metanona,
- azetidin-1-il(7-ciclopentil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metanona,
- (7-ciclopentil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona,
- (7-ciclopentil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)(piperidin-1-il)metanona,
- (7-ciclopentil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)(4-metilpiperazina-1-il)metanona,
- 25 7-ciclopentil-*N*-ciclopropil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- (7-ciclopentil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)(pirrolidin-1-il)metanona,
- 7-ciclopentil-*N*-metil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- (7-ciclopentil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)(morfolino)metanona,
- N,N*-dimetil-7-((1*r,4r*)-4-metilciclohexil)-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 30 *N,N*-dimetil-7-((1*r,4r*)-4-metilciclohexil)-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- N,N*-dimetil-7-((1*r,4r*)-4-metilciclohexil)-2-((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 35 *N,N*-dimetil-2-((6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino)-7-((1*r,4r*)-4-metilciclohexil)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 2-((6-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetil-7-((1*r,4r*)-4-metilciclohexil)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 2-((6-(2-hidroxiacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetil-7-((1*r,4r*)-4-metilciclohexil)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 40 *N,N*-dimetil-7-((1*r,4r*)-4-metilciclohexil)-2-((6-(piperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,

N,Ndimetil-7-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-2-((6-(4-metilpiperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,

2-((6-(4-acetylpirazina-1-il)piridazina-3-il)amino)-N,N-dimetil-7-((1r,4r)-4-metilciclohexil)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,

5 *2-((6-(4-(2-hidroxiacetil)piperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)-N,N-dimetil-7-(1r,4r)-4-metilciclohexil)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,*

y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En otro de sus aspectos, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores, en donde la composición está adaptada para la administración por una ruta seleccionada del grupo que consiste en administración por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposómica, por inhalación, vaginal, intraocular, local (por ejemplo, mediante catéter o cánula intraluminal), subcutánea, intraadiposa, intraarticular e intratecal.

10 La presente divulgación permite un kit que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores; e instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste en indicar un estado de enfermedad para el cual se va a administrar la composición, información de almacenamiento para la composición, información de dosificación e instrucciones sobre cómo administrar la composición. En una variación particular, el kit comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.

15 La presente divulgación también permite un artículo de fabricación que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores; y materiales de empaque. En una variación, el material de empaque comprende un recipiente para alojar el compuesto. En una variación particular, el recipiente comprende una etiqueta que indica uno o más miembros del grupo que consiste en un estado de enfermedad para el cual se va a administrar el compuesto, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones sobre cómo administrar el compuesto. En otra variación, el artículo de fabricación comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.

20 La presente divulgación también permite un método terapéutico que comprende administrar un compuesto de una cualquiera de las realizaciones anteriores y variaciones a un sujeto.

La presente divulgación también permite un método para inhibir una quinasa CDK4/6 que comprende poner en contacto la CDK4/6 con un compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores.

25 La presente divulgación también permite un método para inhibir un CDK4/6 que comprende provocar que un compuesto de cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores estén presentes en un sujeto para inhibir el CDK4/6 in vivo.

30 La presente divulgación también permite un método para inhibir CDK4/6 que comprende administrar a un sujeto un primer compuesto que se convierte in vivo en un segundo compuesto en donde el segundo compuesto inhibe la CDK4/6 in vivo, siendo el segundo compuesto un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores.

35 La presente divulgación también permite un método para tratar un estado de enfermedad para el cual un CDK4/6 posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, el método comprende causar un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores y variaciones a estar presente en un sujeto en una cantidad terapéuticamente eficaz para el estado de enfermedad.

40 La presente divulgación también permite un método para tratar un estado de enfermedad para el cual un CDK4/6 posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, el método que comprende administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte in vivo en un segundo compuesto en donde el segundo compuesto inhibe la CDK4/6 in vivo. Se observa que los compuestos de la presente invención pueden ser el primer o el segundo compuesto.

45 En una variación de cada uno de los usos anteriores, el estado de la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en trastornos hiperproliferativos cancerosos (por ejemplo, cáncer de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, riñón, ovario, próstata, colorrectal, epidermoide, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides); trastornos hiperproliferativos no cancerosos (por ejemplo, hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis e hipertrofia prostática benigna (BPH)); pancreatitis; enfermedad del riñón; dolor; prevención de la implantación de blastocitos; tratamiento de enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis (por ejemplo, angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria aguda y crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel como psoriasis, eczema y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide); asma; quimiotaxis de neutrófilos (por ejemplo, lesión por reperfusión en

- infarto de miocardio y accidente cerebrovascular y artritis inflamatoria); shock séptico; enfermedades mediadas por células T donde la supresión inmunitaria sería valiosa (por ejemplo, la prevención del rechazo de trasplantes de órganos, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, esclerosis múltiple y artritis reumatoide); aterosclerosis; inhibición de las respuestas de queratinocitos a los cócteles de factores de crecimiento; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y otras enfermedades.
- La presente divulgación también permite un método para tratar un estado de enfermedad para el cual una mutación en el gen CDK4/6 contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad que incluye, por ejemplo, melanomas, cáncer de pulmón, cáncer de colon y otros tipos de tumores.
- La presente divulgación también permite el uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores como un medicamento. La presente divulgación también permite el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores y variaciones en la fabricación de un medicamento para inhibir una CDK4/6.
- La presente divulgación también permite el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores y variaciones en la fabricación de un medicamento para tratar un estado de enfermedad para el cual una CDK4/6 posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de la enfermedad.
- Administración y composiciones farmacéuticas**
- En general, los compuestos de la divulgación se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces a través de cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y trastornos del sistema inmunológico, la dosificación requerida también variará dependiendo del modo de administración, la condición particular a tratar y el efecto deseado.
- En general, se indica que los resultados satisfactorios se obtienen sistémicamente en dosificaciones diarias de desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg por peso corporal, o particularmente, de aproximadamente 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo, humanos, pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2.000 mg, o más particularmente, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.000 mg, administrados convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral comprenden de ca. 1 a 50 mg de ingrediente activo.
- Los compuestos de la divulgación se pueden administrar como composiciones farmacéuticas por cualquier ruta convencional; por ejemplo, enteralmente, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas; parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables o suspensiones; o por vía tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en forma nasal o de suppositorio.
- Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente divulgación en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable pueden fabricarse de una manera convencional mediante procesos de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la divulgación en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable pueden fabricarse de una manera convencional mezclando con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación unitaria para administración oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg de sustancia activa.
- En una realización, las composiciones farmacéuticas son soluciones del ingrediente activo, que incluyen suspensiones o dispersiones, tales como soluciones acuosas isotónicas. Se pueden preparar dispersiones o suspensiones antes del uso en el caso de composiciones liofilizadas que comprenden el ingrediente activo solo o junto con un portador tal como manitol. Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Los conservantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, antioxidantes como el ácido ascórbico o microbicidas, tales como el ácido sóblico o el ácido benzoico. Las soluciones o suspensiones pueden comprender además agentes que aumentan la viscosidad, incluyendo, pero sin limitarse a, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinilpirrolidona, gelatinas o solubilizantes, por ejemplo. Tween 80 (monooleato de polioxietilen(20)sorbitano).
- Las suspensiones en aceite pueden comprender como el componente oleoso los aceites vegetales, sintéticos o semisintéticos habituales para fines de inyección. Los ejemplos incluyen ésteres de ácidos grasos líquidos que contienen como el componente ácido un ácido graso de cadena larga que tiene de 8 a 22 átomos de carbono, o en algunas realizaciones, de 12 a 22 átomos de carbono. Los ésteres líquidos de ácidos grasos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico o ácidos insaturados correspondientes, por ejemplo ácido oleico,

- 5 ácido eládico, ácido erúcico, ácido brassídico y ácido linoleico, y si se desea, pueden contener antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, 3-caroteno o 3,5-di-terc-butil-hidroxitolueno. El componente alcohólico de estos ésteres de ácidos grasos puede tener seis átomos de carbono y puede ser monovalente o polivalente, por ejemplo, un alcohol mono, di o trivalente. Los componentes de alcohol adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol o sus isómeros; glicol y glicerol.
- 10 Otros ésteres de ácidos grasos adecuados incluyen, pero no están limitados, etilooleato, isopropil miristato, isopropil palmitato, LABRAFIL® M 2375 (polioxietilenglicerol), LABRAFIL® M 1944 CS (glicéridos poliglicolizados insaturados preparados por alcoholisis de aceite de fruto de albaricoque y comprende glicéridos y éster de polietilenglicol), LABRASOL™ (glicéridos poliglicolizados saturados preparados por alcoholisis de TCM y comprende glicéridos y éster de polietilenglicol; todos disponibles de GaKefosse, Francia) y/o MIGLYOL® 812 (triglicérido de ácidos grasos saturados de longitud de cadena C8 a C12 de Hüls AG, Alemania) y aceites vegetales como aceite de semilla de algodón, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de soja o aceite de cacahuete.
- 15 Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con uno o más portadores sólidos, y si se desea, granular una mezcla resultante y procesar la mezcla o los gránulos mediante la inclusión de excipientes adicionales, para formar comprimidos o núcleos de comprimidos.
- 20 Los portadores adecuados incluyen, pero no están limitados a, agentes de relleno, tales como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato tricálcico o fosfato de hidrógeno y calcio, y también aglomerantes, tales como almidones, por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o patata, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona y/o, si se desea, desintegradores, tales como los almidones mencionados anteriormente, almidón de carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, ácido algínico una sal de este, tal como alginato de sodio. Los excipientes adicionales incluyen acondicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales de estos, tales como estearato de magnesio o calcio y/o polietilenglicol, o derivados de estos.
- 25 Los núcleos de los comprimidos se pueden proporcionar con recubrimientos adecuados, opcionalmente entéricos, mediante el uso de, inter alia, soluciones concentradas de azúcar que pueden comprender goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio o soluciones de recubrimiento en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmethylcelulosa. Se pueden agregar tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos, por ejemplo, con fines de identificación o para indicar diferentes dosis del ingrediente activo.
- 30 Las composiciones farmacéuticas para administración oral también pueden incluir cápsulas duras que comprenden gelatina o cápsulas de sellado blando que comprenden gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener el ingrediente activo en forma de gránulos, por ejemplo, en mezcla con agentes de relleno, como almidón de maíz, aglomerantes y/o deslizantes, tal como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente estabilizadores. En cápsulas blandas, el ingrediente activo puede disolverse o suspenderse en excipientes líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos o ésteres de ácidos grasos de etileno o propilenglicol, a los cuales también se puede añadir estabilizadores y detergentes, por ejemplo, tipo éster de ácido graso de polioxetileno sorbitán.
- 35 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal son, por ejemplo, supositorios que comprenden una combinación del ingrediente activo y una base de suppositorio. Las bases de suppositorio adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos parafínicos, polietilenglicoles o alcanoles superiores.
- 40 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral pueden comprender soluciones acuosas de un ingrediente activo en forma soluble en agua, por ejemplo, de una sal soluble en agua, o suspensiones de inyección acuosas que contienen sustancias que aumentan la viscosidad, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano y, si se desea, estabilizadores. El ingrediente activo, opcionalmente junto con excipientes, también puede estar en forma de un liofilizado y puede prepararse en una solución antes de la administración parenteral mediante la adición de disolventes adecuados. Las soluciones tales como las que se utilizan, por ejemplo, para administración parenteral también pueden emplearse como soluciones de infusión. La fabricación de preparaciones inyectables se realiza generalmente bajo condiciones estériles, como lo es el llenado, por ejemplo, en ampollas o viales, y el sellado de los recipientes.
- 45 Las compuestos de la divulgación pueden administrarse como el único ingrediente activo, o junto con otros fármacos útiles contra enfermedades neoplásicas o útiles en regímenes inmunomoduladores. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación se pueden usar de acuerdo con la divulgación en combinación con composiciones farmacéuticas eficaces en diversas enfermedades como se describió anteriormente, por ejemplo, con ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, fludarabina, gemcitabina, cisplatino, carboplatino, vincristina, vinblastina, etopósido, irinotecán, paclitaxel, docetaxel, rituxan, doxorubicina, gefitinib o imatinib; o también con ciclosporinas, rapamicinas, ascomicinas o sus análogos inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, sirolimus o everolimus, corticosteroideos, por ejemplo, prednisona, ciclofosfamida, azatiopreno, metotrexato, sales de oro, sulfasalazina, antimálaricos, brequinar,

leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato, mofetilo, 15-deoxiespergualina, anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para los receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, I CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CD154, ICOS, LFA-1, VLA-4 o sus ligandos, u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, CTLA41g.

- 5 La divulgación también proporciona combinaciones farmacéuticas, por ejemplo, un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la divulgación como se divulga aquí, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y b) al menos un coagente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

Ejemplos

- 10 Se pueden desarrollar diversos métodos para sintetizar el al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este. En los ejemplos se proporcionan métodos representativos para sintetizar el al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este. Se observa, sin embargo, que el al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden sintetizar por otras rutas sintéticas que otros pueden concebir.

- 15 Se reconocerá fácilmente que ciertos compuestos de fórmula (I) tienen átomos con uniones a otros átomos que confieren una estereoquímica particular al compuesto (por ejemplo, centros quirales). Se reconoce que la síntesis de el al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede dar como resultado la creación de mezclas de diferentes estereoisómeros (enantiómeros, diastereómeros). A menos que se especifique una estereoquímica particular, se pretende que la recitación de un compuesto abarque todos los diferentes estereoisómeros posibles.

El al menos un compuesto de fórmula (I) también se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, haciendo reaccionar la forma de base libre de el al menos un compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, puede prepararse una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de el al menos un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar la forma de ácido libre de el al menos un compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable.

- 25 Los ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) se exponen en la sección de definiciones de esta Solicitud. Alternativamente, las formas de sal de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar usando sales de los materiales iniciales o intermedios.

- 30 Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de la correspondiente forma de sal de adición de base o sal de adición de ácido. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en una forma de sal de adición de ácido se puede convertir en la base libre correspondiente de este mediante el tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y similares).

- 35 Un compuesto de fórmula (I) en forma de sal de adición de base puede convertirse en el correspondiente ácido libre de este, por ejemplo, tratando con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

Los N-óxidos de el al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por métodos conocidos por las personas de experiencia ordinaria en la técnica. Por ejemplo, los N-óxidos se pueden preparar tratando una forma no oxidada del compuesto de fórmula (I) con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido metacloroperroxibenzóico o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0 a 80 °C. Alternativamente, los N-óxidos de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir del N-óxido de un material inicial apropiado.

- 40 Los compuestos de fórmula (I) en una forma no oxidada se pueden preparar a partir de N-óxidos de compuestos de fórmula (I), por ejemplo, tratar con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenil fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro y similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso y similares) a una temperatura de 0 a 80 °C.

- 45 Derivados protegidos de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por métodos conocidos por las personas de experiencia ordinaria en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se puede encontrar en T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Tal como se usan aquí, los símbolos y convenciones utilizados en estos procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con los utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el Diario de la Sociedad Química Americana o el Diario de Química Biológica. Las abreviaturas estándar de una o tres letras se usan generalmente para designar residuos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L a menos que se indique lo contrario.

- 50 A menos que se indique lo contrario, todos los materiales iniciales se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. Por ejemplo, las siguientes abreviaturas se pueden usar en los ejemplos y a lo largo de la especificación: g (gramos); mg (miligramos); L (litros); mL (millilitros); μ L (microlitros); psi (libras por pulgada cuadrada); M (molar); mM (millimolar); i.v. (intravenoso); Hz (Hercio); MHz (megahercio); mol (moles); mmol

(milímoles); RT (temperatura ambiente); min (minutos); h (horas); mp (punto de fusión); TLC (cromatografía de capa fina); Rt (tiempo de retención); RP (fase inversa); MeOH (metanol); i-PrOH (isopropanol); TEA (triethylamina); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); DMSO (dimetil sulfóxido); EtOAc (acetato de etilo); DME (1,2-dimetoxietano); DCM (diclorometano); DCE (dicloroetano); DMF (N,N-dimetilformamida); DMPU (N,N'-dimetilpropilenourea); CDI (1,1-carbonildiimidazol); IBCF (cloroformato de isobutilo); HOAc (ácido acético); HOt (N-hidroxisuccinimida); HOBT (1-hidroxibenzotriazol); Et₂O (diethyl éter); EDCI (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida); BOC (terc-butiloxicarbonil); Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonil); DCC (díciclohexilcarbodiimida); CBZ (benziloxicarbonil); Ac (acetil); atm (atmósfera); TMSE (2-(trimetilsilil)etil); TMS (trimetilsilil); TIPS (trisopropilsilil); TBS (t-butildimetsilil); DMAP (4-dimetilaminopiridina); Me (metilo); OMe (metoxi); Et (etilo); tBu (terc-butilo); HPLC (cromatografía líquida de alta presión); BOP (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico); TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio); m-CPBA (ácido metacloroperbenzoico).

Las referencias a éter o Et₂O son a diethyl éter; salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera inerte a RT a menos que se indique lo contrario.

15 Los espectros de ¹H RMN se registraron en un Varian Mercury Plus 400. Los cambios químicos se expresan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete) y br (ancho).

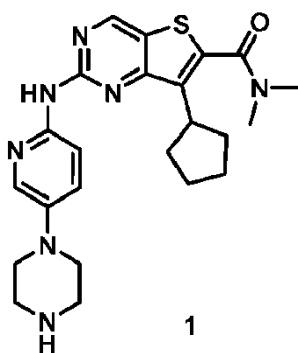
20 Los espectros de masas (MS) de baja resolución y los datos de pureza del compuesto se adquirieron en un sistema de cuadripolo simple LC/MS Shimadzu equipado con una fuente de ionización por electroaspersión (ESI), detector de UV (220 y 254 nm) y detector de dispersión de luz evaporativa (ELSD). La cromatografía de capa fina se realizó en placas de gel de sílice Merck (60F-254) de 0,25 mm, visualizadas con luz UV, ácido fosfomolibdico etanólico al 5%, solución de ninhidrina o p-anisaldehído. La cromatografía en columna instantánea se realizó en gel de sílice (malla 230-400, Merck).

25 Esquemas sintéticos

Los métodos sintéticos para preparar los compuestos de la presente invención se ilustran en los siguientes Esquemas y Ejemplos. Los materiales iniciales están disponibles comercialmente o pueden fabricarse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra aquí.

Ejemplo 1

30 7-Ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (1)



(5-Bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-il)(ciclopentil)metanol (1a)

35 Una mezcla de ácido 5-bromo-2-(metiltio)pirimidina-4-carboxílico (2,49 g, 10,0 mmol) y ciclopantanocarbaldehído (4,23 g, 43,2 mmol) en anisol (40 ml) se calentó a 140 °C durante 7 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 20-30% en hexanos para dar (5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-il)(ciclopentil)metanol (1a) como un líquido amarillo pálido (1,22 g, 40%). MS-ESI (m/z): 303 y 305 (1:1, 100%), [M+1]⁺.

(5-Bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-il)(ciclopentil)metanona (1b)

40 A una solución de 1a (1,15 g, 3,79 mmol) en DCM anhídrico (40 ml) a 0 °C se le añadió un peryodinano de Dess-Martin (2,90 g, 6,83 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10-20% en hexanos para dar (5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-il)(ciclopentil) metanona (1b) como un líquido amarillo pálido (1,10 g, 96%). MS-ESI (m/z): 301 y 303 (1:1, 100%), [M+1]⁺.

ácido 7-Ciclopentil-2-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (1c)

A una solución de 1b (73,6 mg, 0,244 mmol) y tioglicolato de metilo (27,2 mg, 0,256 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaH (60%, 19,5 mg, 0,488 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se calentó a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió NaOH 5 N (0,2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua y se añadió HCl 1 N a pH= 3~4. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los extractos se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO_4). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida para dar ácido 7-ciclopentil-2-(metiltio)tieno [3,2-d] pirimidina-6-carboxílico crudo (1c) como un sólido blanco (72,0 mg, 100%). MS-ESI (m/z): 295 (100%), $[\text{M}+1]^+$. Esto se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

10 7-Ciclopentil-N,N-dimetil-2-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (1d)

A una mezcla de 1c (71,9 mg, 0,244 mmol), clorhidrato de dimetilamina (39,8 mg, 0,488 mmol), se agregó EDCI (70,3 mg, 0,366 mmol) e hidrato de HOBT (56,0 mg, 0,366 mmol) en DMF anhídrico (2 mL) DIPEA (1,27 ml, 0,732 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos se lavaron con salmuera y se secaron (Na_2SO_4). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 50% en hexanos para dar 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (1d) como aceite incoloro (63,8 mg, 81%). MS-ESI (m/z): 322 (100%), $[\text{M}+1]^+$.

7-Ciclopentil-N,N-dimetil-2-(metilsulfonil)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (1e)

A una solución de 1d (63,0 mg, 0,196 mmol) en diclorometano (4 ml) a 0 °C se le añadió mCPBA (75%, 113 mg, 0,490 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NaHSO_3 acuoso saturado (2 ml) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos se secaron (Na_2SO_4). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida para dar 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(metilsulfonil)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (1e) en bruto como un sólido blanco (69,3 mg, 100%). MS-ESI (m/z): 354 $[\text{M}+1]^+$.

25 terc-Butil 4-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoyl)tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato (1f)

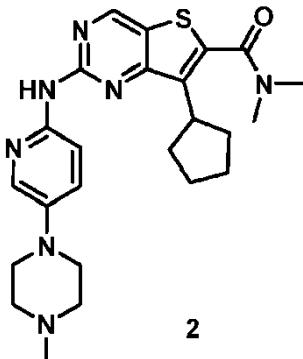
A una solución de 4-(6-formamidopiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (48,8 mg, 0,159 mmol) en DMF (0,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaH (60%, 10 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió una solución de 1e (51,2 mg, 0,145 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió metanol (3 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos se secaron (Na_2SO_4). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida para dar 4-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoyl)tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo crudo. (1f) como un sólido blanco (90 mg), que contiene algunas impurezas inseparables. MS-ESI (m/z): 552 $[\text{M}+1]^+$.

7-Ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (1)

35 A una solución de 1f crudo (80 mg) en diclorometano (3 ml) se le añadió TFA (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, se eluyó con 94:5:1 DCM/metanol/amoniaco para dar 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (1) como un sólido amarillo pálido (32,8 mg, 50%, 2 etapas). MS-ESI (m/z): 452 $[\text{M}+1]^+$.

40 Ejemplo 2

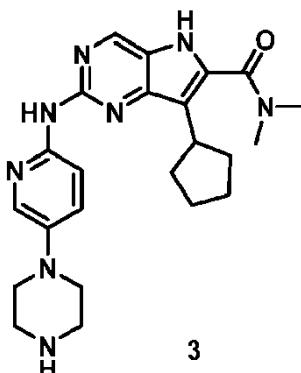
7-Ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (2)



A una solución de 1 (15,3 mg, 0,034 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió formaldehído (37% en agua, 14 mg, 0,17 mmol) seguido de NaBH(OAc)₃ (9,3 mg, 0,044 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/metanol/amoniaco 96:3:1 para dar 7-ciclopentil-N, N-dimetil-2-(5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-ilamino)tieno [3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (2) como un sólido amarillo pálido (13,5 mg, 85%). MS-ESI (m/z): 466 [M+1]⁺.

Ejemplo 3

7-Ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (3)



terc-Butilo 2-(4-(ciclopantanocarbonil)-2-(metiltio)pirimidin-5-ilamino)acetato (3a)

Una mezcla de (5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-il)(ciclopentil)metanona (1b, 752 mg, 2,50 mmol), clorhidrato de glicina t-butil éster (502 mg, 3,00 mmol), Pd₂(dba)₃ (229 mg, 0,25 mmol), xantfos (145 mg, 0,25 mmol) y CS₂CO₃ (2,61 g, 8,00 mmol) en dioxano (25 ml) se calentaron bajo nitrógeno a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Este se extrajo con acetato de etilo (2x), se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, se eluyó con 20-30% de acetato de etilo en hexanos para dar terc-butilo 2-(4-(ciclopantanocarbonil)-2-(metiltio) pirimidin-5-ilamino)acetato de (3a) como un sólido amarillo (460 mg, 52%). MS-ESI (m/z): 352 [M+1]⁺.

terc-Butilo 2-(N-(4-(ciclopantanocarbonil)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)acetamido)acetato (3b)

A una solución de 3a (272 mg, 0,775 mmol) en DCM anhídrico (8 ml) se le añadió piridina (135 mg, 1,71 mmol) y DMAP (4,7 mg, 0,04 mmol). Luego se añadió gota a gota cloruro de acetilo (183 mg, 2,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Los extractos se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 30-50% en hexanos para dar terc-butilo 2-(N-(4-(ciclopantanocarbonil)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)acetamido)acetato (3b) como un aceite amarillo pálido (298 mg, 98%). MS-ESI (m/z): 394 [M+1]⁺.

terc-Butilo 5-acetil-7-ciclopentil-7-hidroxi-2-(metiltio)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxilato (3c)

A una solución de 3b (412 mg, 1,05 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió K₂CO₃ (362 mg, 2,62 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida para dar terc-butilo 5-acetil-7-ciclopentil-7-hidroxi-2-(metiltio)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxilato crudo (3c) como un aceite amarillo (412 mg, 100%). MS-ESI (m/z): 394 [M+1]⁺. Esto se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

ácido 5-Acetyl-7-ciclopentil-7-hidroxi-2-(metiltio)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (3d)

A una solución de 3c (412 mg, 1,05 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida para dar ácido 5-acetyl-7-ciclopentil-7-hidroxi-2-(metiltio)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (3d) como aceite amarillo (353 mg, 100%). MS-ESI (m/z): 338 [M+1]⁺. Esto se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

5-Acetyl-7-ciclopentil-7-hidroxi-N,N-dimetil-2-(metiltio)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (3e)

A una mezcla de 3d (220 mg, 0,651 mmol), clorhidrato de dimetilamina (106 mg, 1,30 mmol), EDCI (187 mg, 0,977 mmol) y se añadió hidrato de HOBT (150 mg, 0,977 mmol) en DMF anhídrico (4 mL) DIPEA (567 l, 3,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). Los disolventes se evaporaron bajo presión

reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, se eluyó con 50%-100% de acetato de etilo en hexanos para dar 5-acetil-7-ciclopentil-7-hidroxi-N,N-dimetil-2-(metiltio)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (3e) como un sólido blanco (127 mg, 54%). MS-ESI (m/z): 365 [M+1]⁺.

5-Acetil-7-ciclopentil-7-hidroxi-N,N-dimetil-2-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (3f)

- 5 A una solución de 3e (169 mg, 0,465 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se le añadió mCPBA (75%, 267 mg, 1,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaHSO₃ acuoso saturado (3 ml) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida para dar 5-acetil-7-ciclopentil-7-hidroxi-N,N-dimetil-2-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (3f) cruda como un sólido blanco (184 mg, 100%). MS-ESI (m/z): 397 [M+1]⁺.

terc-Butilo 4-(6-(5-acetil-7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)pirimidin-3-il)piperazina-1-carboxilato (3g)

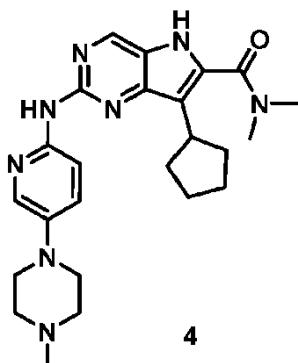
- 15 A una solución de terc-butilo 4-(6-formamidopirimidin-3-il)piperazina-1-carboxilato (69,0 mg, 0,225 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaH (60%, 15 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió una solución de 3f (85,0 mg, 0,215 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió metanol (3 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna en gel de sílice, se eluyó con 50-100% de EtOAc-hexanos y 5% de metanol en EtOAc para dar terc-butilo 4-(6-(5-acetil-7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)pirimidin-3-il)piperazina-1-carboxilato (3 g) como un sólido blanco (39,0 mg, 30%). MS-ESI (m/z): 595 [M+1]⁺.

7-Ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (3)

- 20 Se calentó a 50 °C una solución de 3 g (14,3 mg) en H₂SO₄ 0,5 M/metanol (1 ml) durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió NaHCO₃ (90 mg) y se agitó durante 10 minutos. Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, se eluyó con 94:5:1 DCM/metanol/amoniaco para dar 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (3) como un sólido amarillo pálido (3,0 mg, 29%). MS-ESI (m/z): 435 [M+1]⁺.

Ejemplo 4

7-Ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (4)



- 30
35 A una solución de 3 g (24,7 mg, 0,0416 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, se eluyó con 92:7:1 DCM-MeOH-NH₃ (28%) para dar 5-acetil-7-ciclopentil-7-hidroxi-N,N-dimetil-2-(5-(piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (4a) como un sólido amarillo pálido (7,0 mg, 34%). MS-ESI (m/z): 495 [M+1]⁺.

5-Acetil-7-ciclopentil-7-hidroxi-N,N-dimetil-2-(5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (4b)

- 40 A una solución de 4a (7,0 mg, 0,014 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,3 ml) a temperatura ambiente se le añadió formaldehído (37% en agua, 14 mg, 0,17 mmol) seguido de NaBH(OAc)₃ (4,5 mg, 0,021 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se

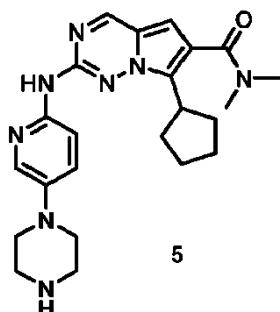
purificó por columna de gel de sílice, se eluyó con 96:3:1 DCM/metanol/amoniaco para dar 5-acetil-7-ciclopentil-7-hidroxi-N,N-dimetil-2-(5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (4b) como un sólido amarillo pálido (5,5 mg, 76%). MS-ESI (m/z): 509 [M+1]⁺.

7-Ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (4)

- 5 Una solución de 4b (5,5 mg) en H₂SO₄ 0,5 M/metanol (1 ml) se calentó a 50 °C durante 14 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió NaHCO₃ (90 mg) y se agitó durante 10 minutos. Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, se eluyó con 94:5:1 DCM/metanol/amoniaco para dar 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (4) como un sólido amarillo pálido (4,3 mg, 89%). MS-ESI (m/z): 449 [M+1]⁺.

10 Ejemplo 5

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (5)



6-metil-3-tioxo-3,4-dihidro-1,2,4-triazin-5(2H)-ona (5a)

- 15 A la solución de ácido pirúvico (18,4 g, 0,2 mol) en agua (400 ml) se le añadió tiosemicarbazida (18,4 g, 0,2 mol) a temperatura ambiente, luego la mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió cuidadosamente Na₂CO₃ (21,2 g, 0,2 mol) a la mezcla anterior en varias porciones durante 30 minutos, luego la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con ácido acético a pH 5. Esta suspensión se extrajo con EtOAc (500 ml x 2), la capa de EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente, dando un sólido amarillo pálido 6-metil-3-tioxo-3,4-dihidro-1,2,4-triazin-5(2H)-ona (5a) (23,6 g). MS-ESI (m/z): 144 [M+1]⁺.

20 6-metil-3-(metiltio)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (5b)

- 25 A la solución de 5a (23,6 g, 165 mmol) en NaOH acuoso (330 ml) se añadió gota a gota MeI (10,3 ml, 165 mmol) a temperatura ambiente, luego la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, y se acidificó con ácido acético a pH 5. Esta suspensión se filtró, se lavó con agua (500 ml x 2), se secó en vacío para dar el producto 6-metil-3-(metiltio)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (5b) (14,5 g). MS-ESI (m/z): 158 [M+1]⁺.

5-cloro-6-metil-3-(metiltio)-1,2,4-triazina (5c)

- 30 La mezcla de 5b (14,5 g, 92 mmol) en POCl₃ (120 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora, luego la mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se concentró en vacío hasta 1/5 de volumen. El residuo resultante se diluyó con DCM (500 ml), se lavó con agua fría (500 ml x 5) y salmuera (500 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó, dando un residuo negro de 5-cloro-6-metil-3-(metiltio)-1,2,4-triazina (5c) (9,6 g). MS-ESI (m/z): 176 [M+1]⁺.

6-metil-3-(metiltio)-1,2,4-triazina (5d)

- 35 A la suspensión 5c enfriada con agua helada (9,6 g, 55 mmol) en i-PrOH (210 ml) se le añadió NaBH₄ (10,5 g, 275 mmol) en varias porciones, luego la mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró, se lavó con i-PrOH enfriado (20 ml). El filtrado se concentró en vacío. Al producto crudo se le añadió DCM (300 mL) y DDQ (12,5 g, 55 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtró, el filtrado se concentró en vacío y se purificó por cromatografía en columna instantánea (eluyente: petro éter/acetato de etilo= 50:1→10:1) para dar 6-metil-3-(metiltio)-1,2,4-triazina (5d) (2,3 g). MS-ESI (m/z): 142 [M+1]⁺.

6-(bromometil)-3-(metiltio)-1,2,4-triazina (5e)

- 40 A la solución de 5d (2,3 g, 16,3 mmol) en CCl₄ (80 ml) se le añadió NBS (3,2 g, 17,9 mmol) y BPO (395 mg, 1,63 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente, se añadió NBS adicional (3,2 g, 17,9 mmol) y BPO (395 mg, 1,63 mmol) a la mezcla anterior. Esta mezcla resultante se calentó a reflujo nuevamente durante 1 hora. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con DCM (20

ml). El filtrado se combinó, se lavó con una solución saturada acuosa de Na₂SO₃ salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró en vacío y se purificó por cromatografía en columna instantánea (eluyente: petro éter/acetato de etilo= 50:1→25:1) para dar 6-(bromometil)-3-(metiltio)-1,2,4-triazina (5e) (0,88 g). MS-ESI (m/z): 220, 222 [M+1]⁺.

5 etilo 3-ciclopentil-2-((3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il)metil)-3-oxopropanoato (5f)

A la solución enfriada con agua helada de etil 3-ciclopentil-3-oxopropanoato (1,47 g, 8,0 mmol) en DMF (8,0 ml) se le añadió 60% de NaH (160 mg, 4,0 mmol), después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se volvió a enfriar a 0-5 °C, se añadió la solución de 5e (0,88 g, 4,0 mmol) en DMF (4,0 ml) a la solución anterior. Luego la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, se detuvo con una

10 solución saturada de NH₄Cl acuosa, extraído con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró en vacío y se purificó por cromatografía en columna instantánea (eluyente: petro éter/acetato de etilo= 50:1→10:1) para dar 3 ciclopentil-2-((3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il) metil)-3-oxopropanoato (5f) (0,75 g). MS-ESI (m/z): 324 [M+1]⁺.

etilo 7-ciclopentil-2-(metiltio)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato (5g)

15 La mezcla de 5f (0,75 g, 2,3 mmol) en POCl₃ (23 ml) se calentó a refluo durante 16 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se concentró en vacío, este producto crudo, etilo 7-ciclopentil-2-(metiltio)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato (5 g) fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI (m/z): 306 [M+1]⁺.

ácido 7-ciclopentil-2-(metiltio)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (5h)

20 A la mezcla de 5 g (700 mg, 2,3 mmol) en THF/MeOH/H₂O (36 ml, v:v:v = 1:1:1) se añadió LiOH·H₂O (1,45 g, 34,5 mmol), esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se acidificó con HCl 1 N acuosa a pH 2-3, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo ácido 7-ciclopentil-2-(metiltio)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (5 h) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI (m/z): 278 [M+1]⁺.

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(metiltio)pirrolo[2,1-f][1,2,f]triazina-6-carboxamida (5i)

25 La mezcla de 5h (554 mg, 2,0 mmol), HOBT (540 mg, 4,0 mmol), EDCI (575 mg, 3,0 mmol), clorhidrato de dimetilamina (489 mg, 6,0 mmol), Et₃N (1,39 mL, 10,0 mmol) y MS4Å (2,0 g) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se extrajo con agua y EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(metiltio)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (5i) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI (m/z): 305 [M+1]⁺.

30 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(metilsulfilnil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (5j)

A la solución de 5i (630 mg, 2,0 mmol) en DCM (20 ml) se añadió m-CPBA (460 mg, 2,0 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se inactivó con una solución saturada NaHCO₃ acuosa, la capa de DCM se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(metilsulfilnil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (5j) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI (m/z): 321 [M+1]⁺.

7-ciclopentil-2-((4-metoxibenzil)amino)-N,N-dimetilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (5k)

A la solución de 5j (665 mg, 2,0 mmol) en NMP (20 ml) se añadió PMBNH₂ (1,30 ml, 10,0 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con agua y EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo 7-ciclopentil-2-((4-metoxibenzil)amino)-N,N-dimetilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (5k) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI (m/z): 394 [M+1]⁺.

2-amino-7-ciclopentil-N,N-dimetilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (5l)

45 A la solución de 5k (\approx 500 mg, 1,0 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota TFA (10 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró en vacío y se basificó con amoniaco a pH 9-10, se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (eluyente: DCM/Metanol= 100:1→10:1) para dar

2-amino-7-ciclopentil-N,N-dimetilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (5l) (136 mg). MS-ESI (m/z): 274 [M+1]⁺.

terc-butilo 4-(6-((7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)amino)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato (5m)

50 Se calentó la mezcla de 5l (10 mg, 0,03663 mmol), terc-butilo 4-(6-cloropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato (22 mg, 0,07326 mmol), Pd₂dba₃ (12,8 mg, 0,01832 mmol), Xfos (21,2 mg, 0,03663 mmol) y ¹BuONa (10,5 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (0,72 ml) a 105 °C y se agitó bajo N₂ durante 16 horas. Luego, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente

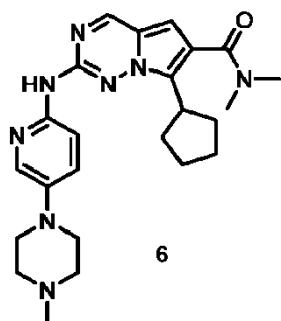
y se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un lecho de celita, el filtrado se concentró en vacío y se purificó por cromatografía en columna instantánea (eluyente: DCM/Metanol= 100:1→10:1) para dar terc-butilo 4-(6-((7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoyl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)amino)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato (5 m) (7,0 mg). MS-ESI (m/z): 535 [M+1]⁺.

- 5 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (5)

La mezcla de 5 m (7,0 mg, 0,0131 mmol) en HCl 4N/EtOAc (1 ml) se agitó durante 3 horas. Luego, la mezcla se concentró en vacío y se basificó con amoníaco a pH 9-10, se concentró en vacío nuevamente, se purificó por cromatografía en columna instantánea (eluyente: DCM/Metanol= 10:1) para dar 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazina-1-il)piridina-2-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (5) (4,6 mg). MS-ESI (m/z): 435 [M+1]⁺.

10 Ejemplo 6

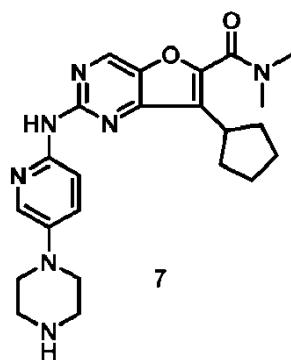
7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (6)



- 15 Se calentó la mezcla de 51 (11 mg, 0,040 mmol), 1-(6-cloropiridin-3-il)-4-metilpiperazina (15 mg, 0,071 mmol), Pd₂dba₃ (7,0 mg, 0,010 mmol), Xfos (11,6 mg, 0,020 mmol) y ^tBuONa (19,2 mg, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 mL) a 105 °C y se agitó bajo N₂ durante 16 horas. Luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un lecho de celita, el filtrado se concentró en vacío y se purificó por cromatografía en columna instantánea (eluyente: DCM/Metanol= 10:1) para dar 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (6) (5,0 mg). MS-ESI (m/z): 449 [M+1]⁺.

Ejemplo 7

- 20 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)furo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (7)



5-bromo-4-(((terc-butildimethylsilyl)oxy)(ciclopentil)metil)-2-(metiltio)pirimidina (7a)

- 25 A una solución de 1a (1,6 g, 5,28 mmol) en MeCN (26 ml) se añadió DBU (4,74 ml, 31,7 mmol) y TBSCl (3,98 g, 26,4 mmol) a 0-5 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas, luego se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con HCl 1N acuoso (20 ml), agua (25 ml), NaHCO₃ saturado acuoso (20 ml), salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (eluyente: hexano/acetato de etilo= 100:1) para dar 5-bromo-4-(((terc-butildimethylsilyl)oxy)(ciclopentil)metil)-2-(metiltio)pirimidina (7a) (2,2 g). MS-ESI (m/z): 417, 419 [M+1]⁺.

ácido (4-(((terc-butildimethylsilyl)oxy)(ciclopentil)metil)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)borónico (7b)

- 30 A la solución enfriada de 7a (2,2 g, 5,2 mmol) en THF seco (52 ml) se le añadió B(OMe)₃ (4,0 ml, 36 mmol) y n-BuLi (2,5 M en hexano, 12 ml) a -78 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 0 °C durante 2 horas, y luego se detuvo con HCl 3N acuoso (13 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en vacío para dar un residuo incoloro de ácido (4-(((terc-butildimethylsilyl)oxy)(ciclopentil)metil)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)borónico (7b).

(ciclopentil)metil)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)borónico (7b), utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI (m/z): 383 [M+1]⁺.

4-(((terc-butildimetsilsil)oxi)(ciclopentil)metil)-2-(metiltio)pirimidin-5-ol (7c)

A la mezcla de 7b (producto bruto, 5,2 mmol) en THF/H₂O (60 ml, v:v= 1:1) se añadió NaBO₃·4H₂O (2,3 g, 15 mmol) en varias porciones a 0-5 °C, luego la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas, se inactivó con HCl 1N a pH 2-3, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (eluyente: hexano/acetato de etilo= 20:1) para dar 4-(((terc-butildimetsilsil)oxi)(ciclopentil)metil)-2-(metiltio)pirimidin-5-ol (7c) (1,6 g). MS-ESI (m/z): 355 [M+1]⁺.

10 etilo 2-((4-(((terc-butildimetsilsil)oxi)(ciclopentil)metil)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)oxi)acetato (7d)

A la solución de 7c (1,6 g, 4,5 mmol) y etilo 2-bromoacetato (0,5 ml, 4,5 mmol) en DMF (23 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (2,2 g, 6,8 mmol) a temperatura ambiente, luego la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se detuvo con NH₄Cl saturado acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en vacío para dar el residuo etilo 2-((4-(((terc-butildimetsilsil)oxi)(ciclopentil)metil)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)oxi)acetato (7d). Este residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI (m/z): 441 [M+1]⁺.

15 etilo 2-((4-(ciclopentil(hidroxi)metil)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)oxi)acetato (7e)

A la solución de 7d enfriada con agua helada (producto crudo, 4,5 mmol) en MeCN (45 ml) se le añadió BF₃·Et₂O (3,0 ml) bajo N₂. Luego, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, se detuvo con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ a pH 8-9, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en vacío para dar etilo 2-((4-(ciclopentil(hidroxi)metil)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)oxi)acetato (7e) (1,1 g). MS-ESI (m/z): 327 [M+1]⁺.

20 etilo 2-((4-(ciclopantanocarbonil)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)oxi)acetato (7f)

A la solución de 7e enfriada con agua helada (490 mg, 1,5 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (1,28 g, 3,0 mmol), la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, se detuvo con NaHCO₃ saturada acuosa (10 ml), se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (eluyente: hexano/acetato de etilo= 20:1) para dar etilo 2-((4-(ciclopantanocarbonil)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)oxi)acetato (7f) (320 mg). MS-ESI (m/z): 325 [M+1]⁺.

25 ácido 7-ciclopentil-2-(metiltio)furo[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (7g)

30 A la solución de 7f enfriada con agua helada (290 mg, 0,9 mmol) en THF (11 ml) se le añadió NaH al 60% (125 mg, 3,2 mmol), la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, se detuvo con HCl IN acuoso a pH 2-3, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en vacío para dar ácido 7-ciclopentil-2-(metiltio)furo[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (7g). MS-ESI (m/z): 279 [M+1]⁺.

35 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(metiltio)furo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (7h)

La mezcla de 7 g (producto crudo, 0,90 mmol), HOBT (243 mg, 1,59 mmol), EDCI (228 mg, 1,19 mmol), clorhidrato de dimetilamina (194 mg, 2,38 mmol) y DIPEA (0,65 ml, 3,97 mmol) en DMF (16 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se inactivó con HCl 1N hasta pH 2-3, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en vacío para dar MS-ESI (m/z): 306 [M+1]⁺.

40 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(metilsulfonil)furo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (7i)

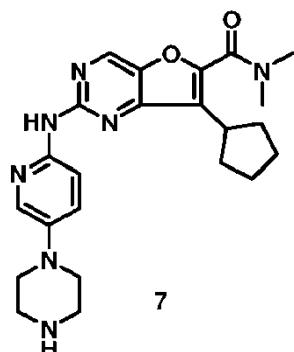
A la solución de 7 h (producto crudo) en DCM (16 ml) se añadió m-CPBA (355 mg, 1,59 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se detuvo con NaHCO₃ saturada acuosa. La capa de DCM se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (eluyente: hexano/acetona= 2:1) para dar 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(metilsulfonil)furo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (7i) (69 mg). MS-ESI (m/z): 338 [M+1]⁺.

45 terc-butilo 4-(6-((7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato (7j)

50 A la solución de 7i enfriada con agua helada (33,7 mg, 0,1 mmol) y terc-butilo 4-(6-formamidopiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato (30,6 mg, 0,1 mmol) en DMF (2 ml) se añadió NaH al 60% (8,0 mg, 0,2 mmol), la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, se detuvo con NH₄Cl saturado acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (eluyente: DCM/Metanol =50:1) para dar terc-butilo 4-(6-((7-

ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)furo[3,2-d]pirimidina-2-il)piridina-3-il)piperazina-1-carboxilato (7j) (5,3 mg). MS-ESI (m/z): 536 [M+1]⁺.

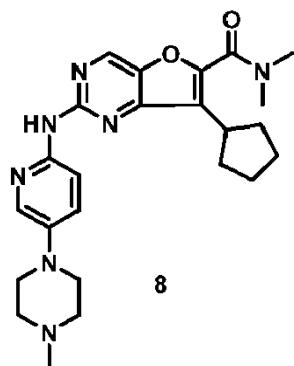
7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)furo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (7)



- 5 A la solución de 7j (5,3 mg, 0,01 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió TFA (0,5 ml) a temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó durante 40 minutos y se concentró en vacío, se basificó con amoniaco a pH 9-10 y se concentró en vacío nuevamente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (eluyente: DCM/MeOH= 10:1) para dar 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)furo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (7) (2,8 mg). MS-ESI (m/z): 436 [M+1]⁺.

10 Ejemplo 8

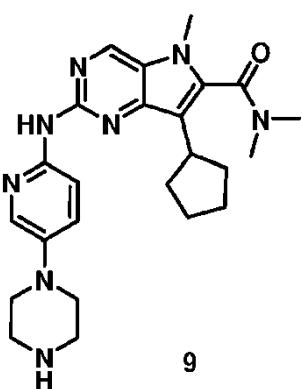
7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)furo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (8)



- 15 A la solución de 7i enfriada con agua helada (33,7 mg, 0,1 mmol) y N-(5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)formamida (22,0 mg, 0,1 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 60% de NaH (8,0 mg, 0,2 mmol), la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, se detuvo con NH₄Cl saturado acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (eluyente: DCM/Metanol= 10:1) para dar 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)furo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (8) (2,4 mg). MS-ESI (m/z): 450 [M+1]⁺.

Ejemplo 9

- 20 7-Ciclopentil-N,N,5-trimetil-2-(5-(piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (9)



terc-Butilo 4-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato (9a)

A una solución de 3 (11,2 mg) en DCM (0,5 ml) se añadió Boc₂O (6,1 mg) seguido de TEA (5,4 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, se eluyó con 95:5 DCM/metanol para dar terc-butilo 4-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato (9a) como un sólido amarillo pálido (12,0 mg, 87%). MS-ESI (m/z): 535,5 [M+1]⁺.

terc-Butilo 4-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato (9b)

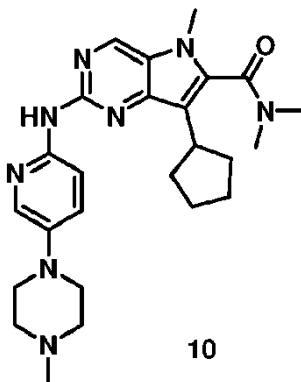
10 A una solución de 9a (12,0 mg, 0,0225 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió NaH (60%, 2,0 mg, 0,050 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió una solución de MeI (3,2 mg, 0,0225 mmol) en THF (0,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH al 3% en DCM y luego con DCM-MeOH-NH₃ 92:7:1 (28%) para dar terc-butilo 4-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato (9b) como un sólido amarillo pálido (7,9 mg, 64%). MS-ESI (m/z): 549,5 [M+1]⁺.

7-Ciclopentil-N,N,5-trimetil-2-(5-(piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (9)

A una solución de 9b (7,8 mg) en DCM (0,5 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, se eluyó con 91:8:1 DCM-MeOH-NH₃ (28%) para dar 7-ciclopentil-N,N,5-trimetil-2-(5-(piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (9) como un sólido amarillo pálido (6,4 mg, 100%). MS-ESI (m/z): 449,4 [M+1]⁺.

Ejemplo 10

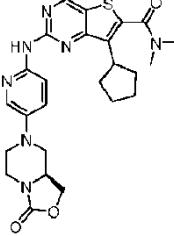
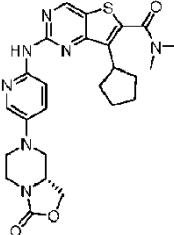
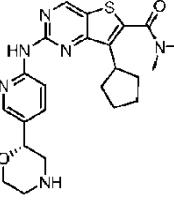
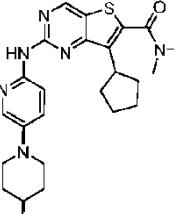
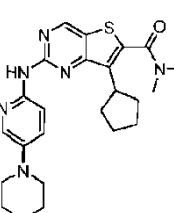
7-Ciclopentil-N,N,5-trimetil-2-(5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (10)

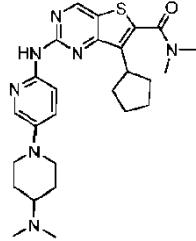
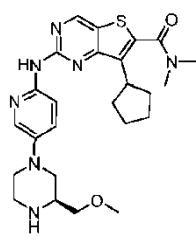
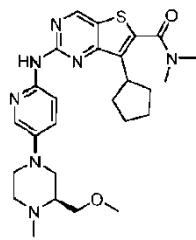
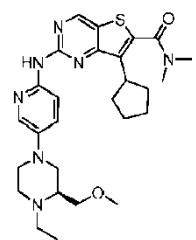
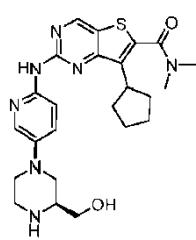


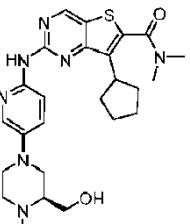
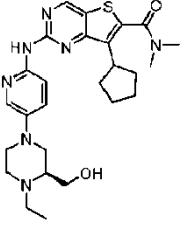
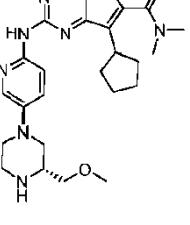
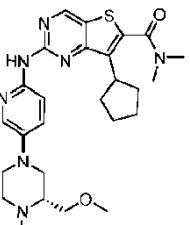
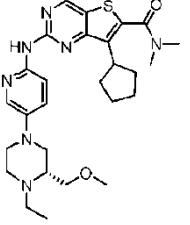
25 A una solución de 9 (3,9 mg, 0,0087 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,3 mL) a temperatura ambiente se le añadió formaldehído (37% en agua, 9,2 mg, 0,11 mmol) seguido de NaBH(OAc)₃ (2,4 mg, 0,011 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (1 ml) y se extrajo con DCM (2 x 1 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, se eluyó con 95:4:1 DCM/metanol/amoniaco para dar 7-ciclopentil-N,N,5-trimetil-2-(5-(4-metilpiperazina-1-il)piridina-2-ilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (10) como un sólido amarillo pálido (2,6 mg, 65%). MS-ESI (m/z): 463,4 [M+1]⁺.

30 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos descritos para los Ejemplos 1, los Ejemplos 11-64 enumerados en la Tabla 1 se prepararon reemplazando terc-butilo 4-(6-formamidopiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato con las correspondientes aminopiridinas o aminopiridazinas y modificaciones secuenciales según sea necesario, como la acilación y la aminación reductiva, o el uso de estrategias o métodos sintéticos similares. Las estructuras y nombres de los Ejemplos 11-64 se dan en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
11		(S)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(3-oxotetrahidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazina-7(1H)-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): + 508 [M+1] ⁺
12		(R)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(3-oxotetrahidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazina-7(1H)-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): + 508 [M+1] ⁺
13		(R)-7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(morfolin-2-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): + 453 [M+1] ⁺
14		2-((5-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)amino)-7-ciclopentil-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): + 466 [M+1] ⁺
15		7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): + 480 [M+1] ⁺

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
16		7-ciclopentil-2-((5-(4-(dimethylamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimethylthieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 494 [M+1] ⁺
17		(S)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(metoximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimethylthieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 496 [M+1] ⁺
18		(S)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimethylthieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 510 [M+1] ⁺
19		(S)-7-ciclopentil-2-((5-(4-etil-3-(metoximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimethylthieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): + 524 [M+H] ⁺
20		(S)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(hidroximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimethylthieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 482 [M+1] ⁺

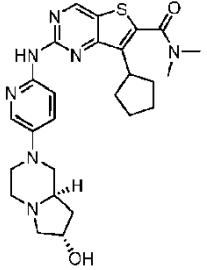
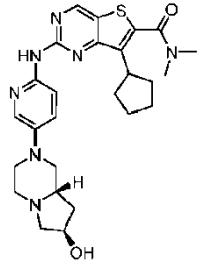
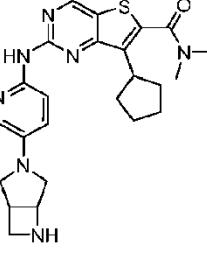
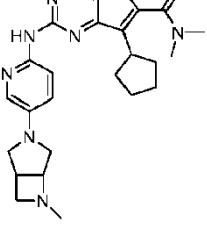
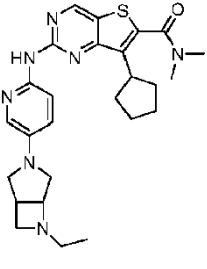
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
21		(S)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 496 [M+1] ⁺
22		(S)-7-ciclopentil-2-((5-(4-etil-3-(hidroximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 510 [M+1] ⁺
23		(R)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(metoximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 496 [M+1] ⁺
24		(R)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 510 [M+1] ⁺
25		(R)-7-ciclopentil-2-((5-(4-etil-3-(metoximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 524 [M+1] ⁺

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
26		(<i>R</i>)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(hidroximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 482 [M+1] ⁺
27		(<i>R</i>)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 496 [M+1] ⁺
28		(<i>R</i>)-7-ciclopentil-2-((5-(4-etil-3-(hidroximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 510 [M+1] ⁺
29		7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 451 [M+1] ⁺
30		7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 465 [M+1] ⁺

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
31		2-((5-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pyridin-2-il)amino)-7-cyclopentyl-N,N-dimethylthieno[3,2-d]pyrimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 464 [M+1] ⁺
32		7-cyclopentyl-N,N-dimethyl-2-((5-(piperazine-1-ylmethyl)pyridin-2-il)amino)thieno[3,2-d]pyrimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 466 [M+1] ⁺
33		7-cyclopentyl-N,N-dimethyl-2-((5-((4-methylpiperazine-1-yl)methyl)pyridin-2-il)amino)thieno[3,2-d]pyrimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 480 [M+1] ⁺
34		7-cyclopentyl-2-((5-((4-ethylpiperazine-1-yl)methyl)pyridin-2-il)amino)-N,N-dimethylthieno[3,2-d]pyrimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 494 [M+1] ⁺
35		2-((5-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pyridin-2-il)amino)-7-cyclopentyl-N,N-dimethylthieno[3,2-d]pyrimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 464 [M+1] ⁺

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
36		7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 478 [M+1] ⁺
37		(<i>R</i>)-7-ciclopentil-2-((5-(hexahidropirrolo[1,2- <i>a</i>]pirazin-2(1 <i>H</i>)-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2- <i>d</i>]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 492 [M+1] ⁺
38		(<i>S</i>)-7-ciclopentil-2-((5-(hexahidropirrolo[1,2- <i>a</i>]pirazin-2(1- <i>H</i>)-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2- <i>d</i>]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 492 [M+1] ⁺
39		2-((5-((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-2-il)amino)-7-ciclopentil-N,N-dimetiltieno[3,2- <i>d</i>]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 464 [M+1] ⁺

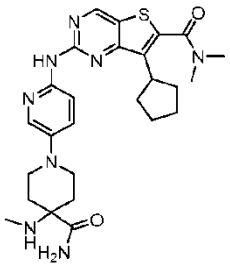
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
40		2-((5-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-2-il)amino)-7-ciclopentil-N,N-dimethylthieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 464 [M+1] ⁺
41		7-ciclopentil-N,N-dimethyl-2-((5-(6-methyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-2-il)amino)thieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 478 [M+1] ⁺
42		7-ciclopentil-2-((5-(6-ethyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimethylthieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 492 [M+1] ⁺
43		7-ciclopentil-2-((5-((7R,8aR)-7-hydroxihexahidropirrolo[1,2-a]pirazina-2(1H)-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimethylthieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 508 [M+1] ⁺

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
44		7-ciclopentil-2-((5-((7S,8aR)-7-hidroxihexahidropirrolo[1,2-a]pirazina-2(1H)-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 508 [M+1] ⁺
45		7-ciclopentil-2-((5-((7R,8aS)-7-hidroxihexahidropirrolo[1,2-a]pirazina-2(1H)-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 508 [M+1] ⁺
46		2-((5-(3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)piridin-2-il)amino)-7-ciclopentil-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 464 [M+1] ⁺
47		7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(6-metil-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 478 [M+1] ⁺
48		7-ciclopentil-2-((5-(6-etil-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 491 [M+1] ⁺

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
49		7-cyclopentyl-N,N-dimethyl-2-((6-(piperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 453 [M+1] ⁺
50		7-cyclopentyl-N,N-dimethyl-2-((6-(4-metilpiperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 467 [M+1] ⁺
51		2-((6-(4-acetilpiperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)-7-cyclopentyl-N,N-dimethyltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 495 [M+1] ⁺
52		7-cyclopentyl-2-((6-(4-(2-hidroxiacetil)piperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)-N,N-dimethyltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 511 [M+1] ⁺
53		7-cyclopentyl-N,N-dimethyl-2-((6-(4-(2-(metilsulfonil)ethyl)piperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 559 [M+1] ⁺

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
54		7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 423 [M+1] ⁺
55		7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 437 [M+1] ⁺
56		7-ciclopentil-2-((5-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): + 496 [M+1] ⁺
57		7-ciclopentil-2-((5-(4-(2-metoxietil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 510 [M+1] ⁺
58		7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 558 [M+1] ⁺

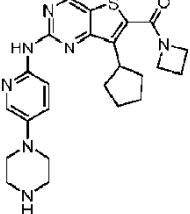
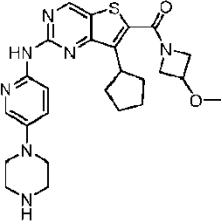
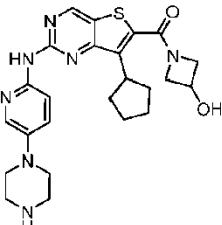
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
59		7-ciclopentil-2-((5-(4-ethylpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 480 [M+1] ⁺
60		7-ciclopentil-2-((5-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 480 [M+1] ⁺
61		7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 494 [M+1] ⁺
62		7-ciclopentil-2-((5-((3S,5R)-4-etil-3,5-dimetilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 508 [M+1] ⁺
63		7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-((1-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 549 [M+1] ⁺

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
64		2-((5-(4-carbamoyl-4-(methylamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)amino)-7-cyclopentyl-N,N-dimethylsulfanyl[3,2-d]pyrimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 523 [M+1] ⁺

Los Ejemplos 65-76 enumerados en la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 1, reemplazando el clorhidrato de dimetilamina con la amina correspondiente, mientras que los Ejemplos 77-84 se prepararon de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 2. Las estructuras y nombres de los Ejemplos 65-84 se dan en la Tabla 2.

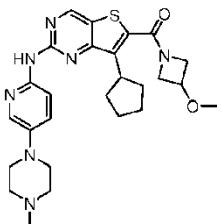
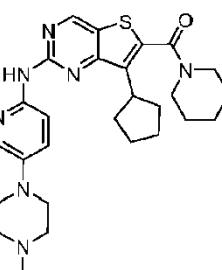
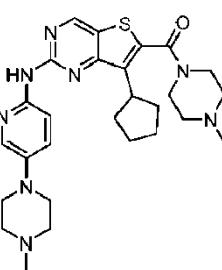
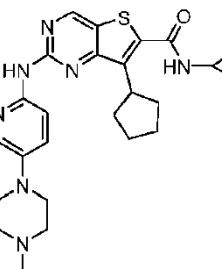
5

Tabla 2

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
65		azetidin-1-il(7-cyclopentyl-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanona	MS-ESI (m/z): 464 [M+1] ⁺
66		(7-cyclopentyl-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona	MS-ESI (m/z): 494 [M+1] ⁺
67		(7-cyclopentyl-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona	MS-ESI (m/z): 480 [M+1] ⁺
68		(7-cyclopentyl-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(piperidin-1-il)metanona	MS-ESI (m/z): 492 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
69		(7-cyclopentyl-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(4-metilpiperazina-1-il)metanona	MS-ESI (m/z): 507 [M+1] ⁺
70		(7-cyclopentyl-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(piperazina-1-il)metanona	MS-ESI (m/z): 493 [M+1] ⁺
71		7-ciclopentil-N-ciclopropil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 464 [M+1] ⁺
72		(7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(pirrololidin-1-il)metanona	MS-ESI (m/z): 478 [M+1] ⁺

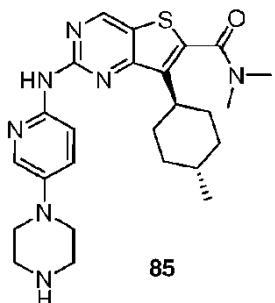
EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
73		7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 424 [M+1] ⁺
74		7-ciclopentil-N-metil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 438 [M+1] ⁺
75		7-ciclopentil-N-etil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 452 [M+1] ⁺
76		(7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(morpholino)metanona	MS-ESI (m/z): 494 [M+1] ⁺
77		azetidin-1-il(7-ciclopentil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanona	MS-ESI (m/z): 478 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
78		(7-ciclopentil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona	MS-ESI (m/z): 508 [M+1] ⁺
79		(7-ciclopentil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(piperidin-1-il)metanona	MS-ESI (m/z): 506 [M+1] ⁺
80		(7-ciclopentil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	MS-ESI (m/z): 521 [M+1] ⁺
81		7-ciclopentil-N-ciclopropil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 478 [M+1] ⁺
82		(7-ciclopentil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(pirrolidin-1-il)metanona	MS-ESI (m/z): 492 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
83		7-ciclopentil-N-metil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 452 [M+1] ⁺
84		(7-ciclopentil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(morfolino)metanona	MS-ESI (m/z): 508 [M+1] ⁺

Ejemplo 85

N,N-dimetil-7-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-yl)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (85)



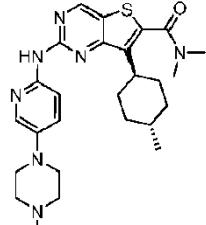
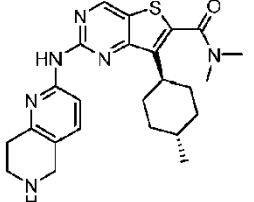
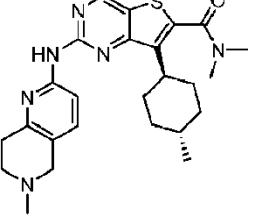
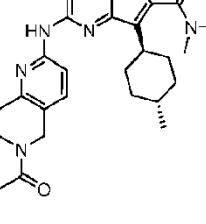
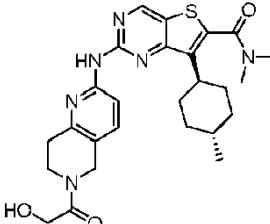
5

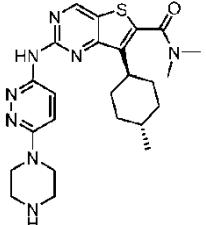
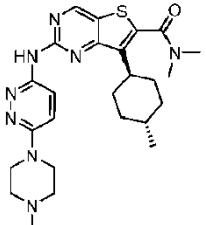
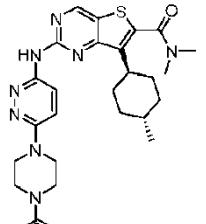
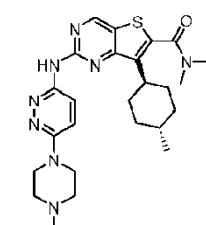
El compuesto del título (Ejemplo 85) (10 mg, 98%) se preparó utilizando el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando el ciclopantanocarbaldehído con (1r,4r)-4-metilciclohexano-1-carbaldehído. MS-ESI (m/z): 480 [M+1]⁺.

10 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos resumidos para los Ejemplos 85, los Ejemplos 86-94 enumerados en la Tabla 3 se prepararon reemplazando terc-butilo 4-(6-formamidopiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato

con las correspondientes aminopiridinas o aminopiridazinas y modificaciones secuenciales como fuera necesario, como la acilación y la aminación reductiva. Las estructuras y nombres de los Ejemplos 86-94 se dan en la Tabla 3.

Tabla 3

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
86		<i>N,N</i> -dimetil-7-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-metilciclohexil)-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 494 [M+1] ⁺
87		<i>N,N</i> -dimetil-7-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-metilciclohexil)-2-((5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-il)amino)tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 451 [M+1] ⁺
88		<i>N,N</i> -dimetil-2-((6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino)-7-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-metilciclohexil)tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 465 [M+1] ⁺
89		2-((6-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-il)amino)- <i>N,N</i> -dimetil-7-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-metilciclohexil)tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 493 [M+1] ⁺
90		2-((6-(2-hidroxiacetil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-il)amino)- <i>N,N</i> -dimetil-7-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-metilciclohexil)tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidina-6-carboxamida	MS-ESI (m/z): 509 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
91		<i>N,N</i> -dimethyl-7-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-methylcyclohexyl)-2-((6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridazin-3-yl)amino)thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidina-6-carboxamide	MS-ESI (m/z): 481 [M+1] ⁺
92		<i>N,N</i> -dimethyl-7-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-methylcyclohexyl)-2-((6-(4-acetylpyrazin-1-yl)pyridazin-3-yl)amino)thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidina-6-carboxamide	MS-ESI (m/z): 495 [M+1] ⁺
93		2-((6-(4-acetylpyrazin-1-yl)pyridazin-3-yl)amino)- <i>N,N</i> -dimethyl-7-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-methylcyclohexyl)thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidina-6-carboxamide	MS-ESI (m/z): 523 [M+1] ⁺
94		2-((6-(4-(2-hydroxyacetil)piperazin-1-yl)pyridazin-3-yl)amino)- <i>N,N</i> -dimethyl-7-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-methylcyclohexyl)thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidina-6-carboxamide	MS-ESI (m/z): 539 [M+1] ⁺

Ensayos de proliferación celular

Para investigar si un compuesto es capaz de inhibir la actividad de CDK4/6 en células, se desarrolló un ensayo con base en un mecanismo que utiliza células COLO-205. En este ensayo, la inhibición de CDK4/6 se detectó por la inhibición de la proliferación de células COLO-205. Las células COLO-205 se cultivaron en matraces de cultivo a 40-80% de confluencia en RPMI-1640 más suero fetal bovino al 10%. Las células se recolectaron y se sembraron en placas de 96 pozos a la densidad celular deseada (2.000 células/pozo). Las placas se incubaron durante la noche a 37 °C, con CO₂ al 5% para adherir. Los compuestos se agregaron a las placas, las concentraciones finales del compuesto fueron 10.000, 3333,3, 1111,1, 270,4, 123,5, 41,2, 13,7, 4,6 y 1,5 nM. Las placas se colocaron a 37 °C, con CO₂ al 5% durante 48 horas. Después de eliminar el medio, se agregaron a cada pozo 20 µl de solución de mezcla de medio MTS/100 µl y las placas se incubaron durante exactamente 1,5 horas. La reacción se detuvo al agregar 25 µl de SDS al 10% por pozo. La absorbancia fue medida a 490 nm y 650 nm (longitud de onda de referencia). El IC₅₀ se calculó utilizando GraphPad Prism 5.0.

5

Las células BE(2)-C se sembraron en placas de 96 pozos con 150 µl de medio de cultivo a una densidad celular de 5.000 células/pozo. Dilución de compuestos: solución madre 20 mM de todos los compuestos en DMSO. El día del tratamiento, los compuestos se diluyeron en fresco desde la solución madre hasta una solución de trabajo (4 veces las concentraciones finales) en medio de cultivo. Se agregaron 50 µl de mezclas de compuestos a pozos duplicados junto con 150 µl de células. 24 horas después de la siembra en placas de las células BE(2)-C, se agregaron compuestos de prueba. La proliferación celular se midió mediante un ensayo MTS siguiendo las instrucciones del fabricante después del tratamiento con compuesto durante 72 horas.

Los compuestos seleccionados preparados como se describe anteriormente se ensayaron de acuerdo con los procedimientos biológicos descritos aquí. Los resultados se dan en la Tabla 4.

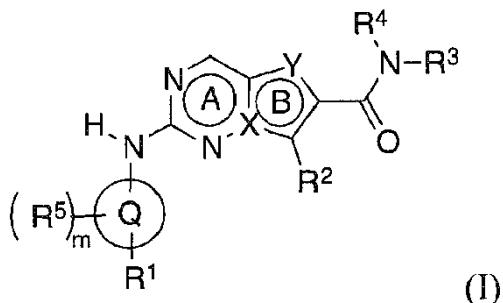
10

Tabla 4

Ejemplo	COLO205 IC ₅₀ (nM)	BE(2)-C IC ₅₀ (nM)
1	1106	38,5
2	339	24,1
5	517	601
7	711	/
73	624	/
87	450	
88	855	/
89	389	/
90	270	/
91	223	/

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

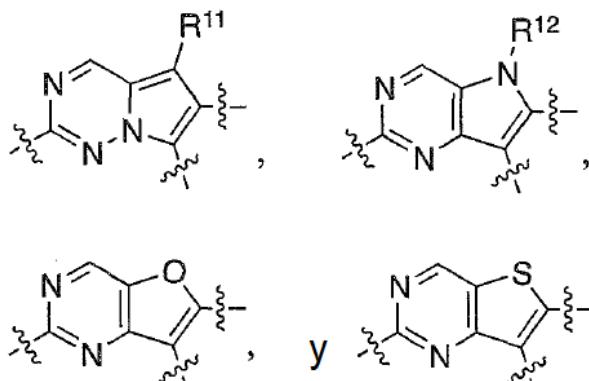


o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

5 X es C o N;

Y es CR¹¹, O, S o NR¹²;

El sistema A-B de anillo fusionado de 6-5 miembros se selecciona de:



Q se selecciona de arilo y heteroarilo;

10 R¹ se selecciona de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄alquilo, heterociclico, heterociclico-C₁₋₄alquilo, arilo, aril-C₁₋₄alquilo, heteroarilo y heteroaril-C₁₋₄alquilo, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterociclico están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}, y en donde arilo y heteroarilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6b};

15 R² se selecciona de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, CN, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄alquilo, heterociclico, heterociclico-C₁₋₄ alquilo, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo y heteroarilo-C₁₋₄ alquilo, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y heterociclico están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}, y cada arilo y heteroarilo no es sustituido o es sustituido con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6b};

20 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, y C₃₋₁₀ cicloalquilo; en donde alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}; o R³ y R⁴ junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos forman un anillo de 4 a 12 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y sustituidos opcionalmente con 1 o 2 grupos R^{6a};

25 con la condición de que cuando R³ y R⁴ son ambos hidrógenos, R² no es arilo o heteroarilo;

30 cada R⁵ se selecciona independientemente de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, -OR⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸, -NO₂, halógeno, -S(O)₂R⁷, -SR⁸, -S(O)₂OR⁷, -OS(O)₂R⁸, -S(O)₂NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -O(CR⁹R¹⁰)₂NR⁷R⁸,

-C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -CO₂(CR⁹R¹⁰)CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁷, -CN, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -OC(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -CR⁷(N-OR⁸), -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃; en donde C₁₋₁₀alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, y C₃₋₁₀ cicloalquilo cada uno está sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a};

- 5 cada R^{6a} se selecciona independientemente de: -C₁₋₁₀ alquilo, -C₂₋₁₀ alquenilo, -C₂₋₁₀ alquinilo, -C₃₋₁₀ cicloalquilo, -OR⁸, -NR⁷S(O)R⁸, -NO₂, -halógeno, -S(O)R⁷, -SR⁸, -S(O)₂OR⁷, -OS(O)R⁸, -S(O)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)OR⁸, -(CR⁹R¹⁰)NR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)SR⁸, -(CR⁹R¹⁰)S(O)R⁸, -(CR⁹R¹⁰)CO₂R⁸, -(CR⁹R¹⁰)CONR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)NR⁷CO₂R⁸, -(CR⁹R¹⁰)OCOCONR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)NR⁷CONR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)NR⁷SO₂NR⁷R⁸, -O(CR⁹R¹⁰)NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, -C(O)(CR⁹R¹⁰)OR⁸, -C(O)(CR⁹R¹⁰)NR⁷R⁸, -C(O)(CR⁹R¹⁰)SR⁸, -C(O)(CR⁹R¹⁰)S(O)R⁸, -CO₂R⁸, -CO₂(CR⁹R¹⁰)CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁷, -CN, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -OC(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -CR⁷(N-OR⁸), -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃;

cada R^{6b} se selecciona independientemente de: R^{6a}, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo y heteroarilo-C₁₋₄ alquilo;

- 15 cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilo-C₁₋₄alquilo, heterociclico, heterociclico-C₁₋₄ alquilo, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo, y heteroarilo-C₁₋₄ alquilo; en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterociclico están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}, y arilo y heteroarilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6b}; o R⁷ y R⁸ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno y opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^{6b};

- 20 cada R⁹ y cada R¹⁰ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilo-C₁₋₄alquilo, heterociclico, heterociclico-C₁₋₄ alquilo, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo, y heteroarilo-C₁₋₄ alquilo; o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo o átomos de carbono al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^{6a};

- 25 R¹¹ se selecciona de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquiloalquilo, heterociclico, heterociclicoalquilo, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo, heteroarilo-C₁₋₄ alquilo, -OR⁷, -NR⁷S(O)R⁸, -S(O)R⁷, -SR⁷, -S(O)₂OR⁷, -OS(O)R⁷, -S(O)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -O(CR⁹R¹⁰)NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -CO₂(CR⁹R¹⁰)CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁷, -CN, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -OC(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃;

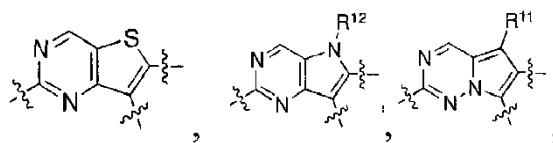
- 30 R¹² se selecciona de: hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, heterociclico, heterociclico-C₁₋₄ alquilo, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo, heteroarilo-C₁₋₄ alquilo, -S(O)R⁷, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -CO₂(CR⁹R¹⁰)CONR⁷R⁸, y -C(O)NR⁷R⁸;

m se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3;

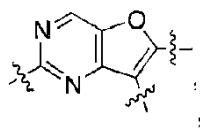
- 35 cada r se selecciona independientemente de 1 y 2;

cada t se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el sistema A-B de anillo fusionado de 6-5 miembros es



- 40 y

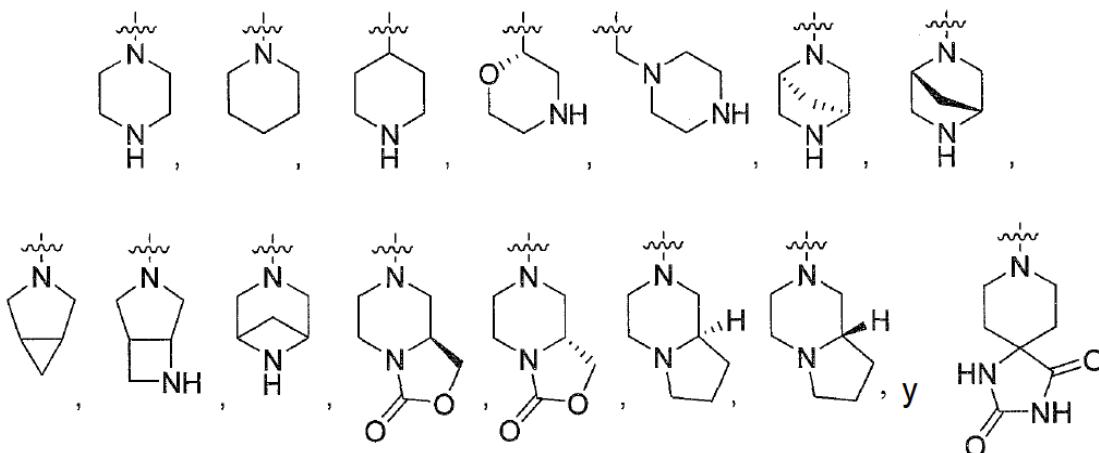


en donde cada R¹² y cada R¹¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno y C₁₋₁₀ alquilo, por ejemplo, cada R¹² y cada R¹¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.

- 45 3. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q se selecciona de heteroarilo; por ejemplo, Q se selecciona de piridil, piridazinil y 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinil; por ejemplo, Q se selecciona de piridin-2-il, piridazin-3-il y 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il.

4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹ se selecciona de hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, heterociclico y heterociclico-C₁₋₄ alquilo, en donde heterociclico no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R^{6a}, en donde cada R^{6a} se selecciona independientemente de C₁₋₁₀alquilo, -NR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)OR⁸, -OR⁸, -C(O)R⁷, -(CR⁹R¹⁰)S(O)R⁸; en donde R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, t y r se describen como en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que Q se selecciona de piridin-2-il, piridazin-3-il, y R¹ se selecciona de grupos heterociclico y heterociclico-C₁₋₄alquilo que consisten en los siguientes grupos:



10 cada heterociclico está sin sustituir o sustituido con al menos uno, tal como 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{6a}, en donde cada R^{6a} se selecciona independientemente de C₁₋₁₀ alquilo, -NR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)OR⁸, -OR⁸, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)S(O)R⁸; en donde R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, t y r se describen como en la reivindicación 1.

15 6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{6a} se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxiacetilo, metoximetilo, metoxietilo, acetilo, hidroxiacetilo, (metilsulfonil)etilo, amino, carbamoil, metilamino y dimetilamino.

20 7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R² se selecciona de C₃₋₁₀ cicloalquilo, en donde cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R^{6a}, R^{6a} se describe como en la reivindicación 1; por ejemplo, R² se selecciona de ciclopentil y ciclohexil, en donde ciclohexil no está sustituido o está sustituido con metil.

8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una de las sales farmacéuticamente aceptables de este, en donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo y ciclopropilo.

25 9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R³ y R⁴ junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos forman azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinailo y morfolino, en donde el anillo formado es no sustituido o sustituido con metilo, hidroxilo y metoxi.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo y -C(O)R⁷, en donde R⁷ se selecciona de metilo e hidroximetilo.

30 11. Un compuesto seleccionado de 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,

35 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida,

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida,

7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)furo[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,

- 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)furo[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 7-ciclopentil-*N,N*,5-trimetil-2-(5-(piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5*H*-pirrolo[3, 2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 7-ciclopentil-*N,N*,5-trimetil-2-(5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 5 (*S*)-7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-(3-oxotetrahidro-3*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazina-7(1*H*)-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 (*R*)-7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-(3-oxotetrahidro-3*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazina-7(1*H*)-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 (*R*)-7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-(morfolin-2-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 10 2-((5-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)amino)-7-ciclopentil-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 7-ciclopentil-2-((5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 (*S*)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(metoximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 15 (*S*)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 (*S*)-7-ciclopentil-2-((5-(4-ethyl-3-(metoximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 20 (*S*)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 (*S*)-7-ciclopentil-2-((5-(4-ethyl-3-(hidroximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 25 (*R*)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(metoximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 (*R*)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 (*R*)-7-ciclopentil-2-((5-(4-ethyl-3-(metoximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 30 30 (*R*)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(hidroximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 (*R*)-7-ciclopentil-2-((5-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 35 35 (*R*)-7-ciclopentil-2-((5-(4-ethyl-3-(hidroximetil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 2-((5-(6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-2-il)amino)-7-ciclopentil-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 40 40 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-(piperazina-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-((4-metilpiperazina-1-il)metil)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 7-ciclopentil-2-((5-((4-ethylpiperazina-1-il)metil)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
 2-((5-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-2-il)amino)-7-ciclopentil-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,

- 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-((1*S,4S*)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- (*R*)-7-ciclopentil-2-((5-(hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 5 (*S*)-7-ciclopentil-2-((5-(hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 2-((5-((1*R,4R*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-2-il)amino)-7-ciclopentil-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 10 2-((5-(3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-2-il)amino)-7-ciclopentil-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-(6-metil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-2-((5-(6-etil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 15 7-ciclopentil-2-((5-((7*R,8aR*)-7-hidroxihexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-2-((5-((7*S,8aR*)-7-hidroxihexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 20 7-ciclopentil-2-((5-((7*R,8aS*)-7-hidroxihexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxarnide,
- 2-((5-(3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)piridin-2-il)amino)-7-ciclopentil-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-(6-metil-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 25 7-ciclopentil-2-((5-(6-etil-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((6-(piperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((6-(4-metilpiperazina-1-il)piridazina-3-il)ainino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 2-((6-(4-acetilpiperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)-7-ciclopentil-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 30 7-ciclopentil-2-((6-(4-(2-hidroxiacetil)piperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((6-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 35 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-2-((5-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-2-((5-(4-(2-metoxietil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 40 7-ciclopentil-2-((5-(4-etylpirerazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,
- 7-ciclopentil-2-((5-((3*S,5R*)-3,5-dimetilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-*N,N*-dimetiltieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida
- 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-((3*S,5R*)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida

- 7-ciclopentil-2-((5-((3S,5R)-4-etil-3,5-dimetilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida
- 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(1-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida
- 5 2-((5-(4-carbamoil-4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)amino)-7-ciclopentil-N,N-dimetiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida
 azetidin-1-il(7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanona,
 (7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona,
 (7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona,
- 10 7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(piperidin-1-il)metanona,
 (7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(4-metilpiperazina-1-il)metanona,
 (7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(piperazina-1-il)metanona,
 7-ciclopentil-N-ciclopropil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,
 (7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(pirrolidin-1-il)metanona,
- 15 7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,
 7-ciclopentil-N-metil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,
 7-ciclopentil-N-etil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,
 (7-ciclopentil-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(morfolino)metanona,
 azetidin-1-il(7-ciclopentil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanona,
- 20 7-ciclopentil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona,
 (7-ciclopentil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(piperidin-1-il)metanona,
 (7-ciclopentil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(4-metilpiperazina-1-il)metanona,
 7-ciclopentil-N-ciclopropil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,
 (7-ciclopentil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(pirrolidin-1-il)metanona,
- 25 7-ciclopentil-N-metil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,
 (7-ciclopentil-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(morfolino)metanona,
 N,N-dimetil-7-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-2-((5-(piperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,
 N,N-dimetil-7-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-2-((5-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,
- 30 N,N-dimetil-7-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-2-((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,
 N,N-dimetil-2-((6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino)-7-((1r,4r)-4-metilciclohexil)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,
 2-((6-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino)-N,N-dimetil-7-((1r,4r)-4-metilciclohexil)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,
- 35 2-((6-(2-hidroxacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino)-N,N-dimetil-7-((1r,4r)-4-metilciclohexil)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,
 N,N-dimetil-7-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-2-((6-(piperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,
- 40 N,N-dimetil-7-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-2-((6-(4-metilpiperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida,

2-((6-(4-acetilpiperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)-N,N-dimetil-7-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,

2-((6-(4-(2-hidroxiacetil)piperazina-1-il)piridazina-3-il)amino)-N,N-dimetil-7-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

10 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable este, o una composición farmacéutica de este como se reivindica en la reivindicación 12, para uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos cancerosos.

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se reivindica en la reivindicación 12, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para uso en el tratamiento, mejora o prevención de trastornos hiperproliferativos cancerosos, que responden a la inhibición de la quinasa 4/6 dependiente de ciclina.

15 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este como se reivindica en la reivindicación 12, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo celular.