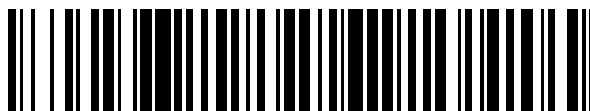


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 268**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2014 PCT/IN2014/000770**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016 WO16092556**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2014 E 14841337 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3230289**

54 Título: **Derivados de 7-(morfolinil)-2-(N-piperazinil)metiltieno[2,3-c]piridina como fármacos contra el cáncer**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.03.2020

73 Titular/es:

**NATCO PHARMA LIMITED (100.0%)
Natco House, Road No:2, Banjara Hills
Telangana, Hyderabad 500034, IN**

72 Inventor/es:

**KONAKANCHI, DURGA PRASAD;
PULA, SUBBA RAO;
PILLI, RAMA KRISHNA;
MADDULA, LAKSHMANA VISWA VENKATA
PAVAN KUMAR;
KONDURI, SRINIVASA KRISHNA MURTHY;
RAVI, JANAKI RAMA RAO;
VUPPALAPATI, NAGA VASANTA SRINIVASU;
THOOTA, SANDEEP KUMAR;
MUDDASANI, PULLA REDDY;
ADIBHATLA, KALI SATYA BHUJANGA RAO y
NANNAPANENI, VENKAIAH CHOWDARY**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 750 268 T3

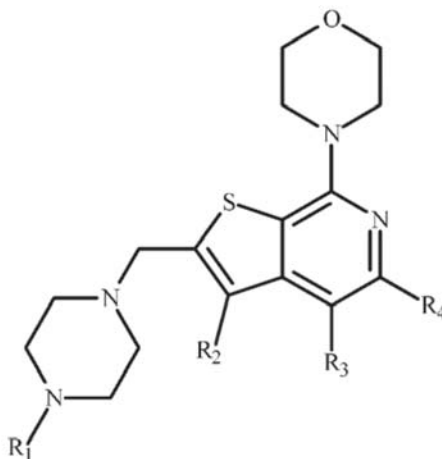
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 7-(morfolinil)-2-(*N*-piperazinil)metiltieno[2,3-*c*]piridina como fármacos contra el cáncer

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una serie de nuevas 7-(morfolinil)-2-(*N*-piperazinil)-metiltieno[2,3-*c*]piridinas sustituidas que son útiles en el tratamiento de diferentes cánceres de cerebro, mama, pulmón, páncreas y próstata, y similares. La presente invención proporciona una serie de nuevas 7-(morfolinil)-2-(*N*-piperazinil)-metiltieno[2,3-*c*]piridinas sustituidas de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas,



Fórmula I

15 En la que

R1 puede ser -H, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, -C(O)R5, -S(O)₂R5, -C(O)₂R5, alquilo C1-C6 sustituido con R6, cicloalquilo C3-C6 sustituido con R6, -arilo, -arilo sustituido con R6, grupos -heteroarilo sustituidos con R6;

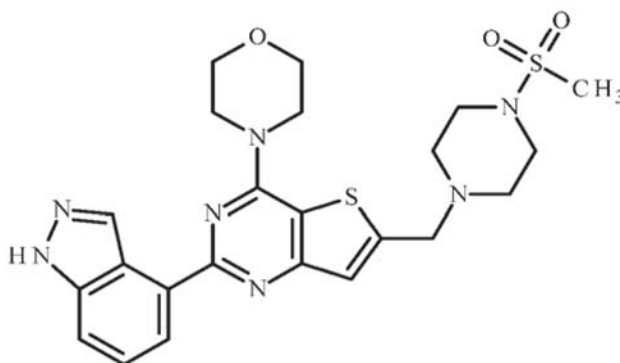
20 R2, R3 y R4 son cada uno independientemente -H, -OH, -SH, halo, amino, ciano, nitro, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, arilo, -C(O)R5, -S(O)₂R5, -C(O)₂R5, -C=C(H)-R6, aminocarbonilo sustituido con R6, grupo alquilamino sustituido bien con R6 y que contiene opcionalmente -cicloalquilo C3-C6, alquilaminocarbonilo, heteroarilo sustituido opcionalmente con H o amino, heteroarilo bicíclico o tricíclico condensado que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o arilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroxilalquilo, amino, aminoalquilo, amino-carbonilo, ciano, halógeno, ariloxi o R6;

R5 es H, alquilo, amino, -arilo sustituido con R6, heteroarilo sustituido con R6, heteroarilo condensado sustituido con R6, -trifluorometilo;

30 R6 es -H, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C1-C6.

Antecedentes de la invención

35 La Solicitud PCT WO 2007/122410 desvela ciertos compuestos de tieno[2,3-*c*]pirimidina que funcionan mediante el mecanismo de las PI 3-quinasas y que son útiles en el tratamiento de diferentes trastornos proliferativos de cerebro, mama, pulmón etc. La estructura del compuesto candidato GDC-0941, denominado ahora Pictilisib, se da a continuación:

**Pictilisib****Ciertas tino[2,3-c]piridinas como PI 3-quinasas**

5 El documento WO2009071901A1 describe una clase de derivados de triazol y tiofeno tricíclicos condensados como inhibidores de las PI 3-quinasas, que son beneficiosos en el tratamiento de trastornos inflamatorios, autoinmunitarios, cardiovasculares, neurodegenerativos, metabólicos, oncológicos, nociceptivos u oftálmicos.

10 La solicitud de patente de EE.UU. n.º 20090247567A1, describe ciertas tieno[2,3-c]piridinas, benzopirano condensado y benzoxipen condensado como inhibidores de las PI 3-quinasas.

El documento US8653089 describe un preparado de compuestos heterocíclicos como inhibidores selectivos de las isoformas p110 delta de PI 3-quinasa para tratar la inflamación, enfermedades inmunitarias y ciertas formas de cáncer.

15 **Tieno[2,3-c]piridinas para otras aplicaciones**

El documento US3579526A describe una serie de compuestos de tienopiridinas como productos intermedios colorantes, insecticidas, herbicidas, pesticidas y aditivos de aceites lubricantes útiles.

20 El documento GB2010249A describe ciertas tieno[2,3-c]-[3.2-c]piridinas y sus aplicaciones terapéuticas como inhibidores de la inflamación.

25 El documento GB2031428A describe nuevos derivados de tieno[2,3-c]piridina y sus aplicaciones terapéuticas como compuestos antiinflamatorios.

El documento EP0292051A2 describe la preparación de 2-[(tienopiridinilmetil)tio]bencimidazoles como agentes antiulcerosos. Estos derivados de bencimidazol y tienopiridina son excelentes agentes antiulcerosos.

30 Los documentos WO2000075145A1 y US6232320 describen la preparación de tienopiridinas y tienopirimidinas como compuestos antiinflamatorios inhibidores de la adhesión celular.

35 El documento WO2005110410A2 describe la preparación de heterocíclicos condensados como inhibidores de quinazinas. La presente invención proporciona compuestos o sales farmacéuticamente aceptables como inhibidores de quinazinas, en particular, de COT o MK2 quinazinas.

Presente invención

40 El objetivo principal de la presente invención es proporcionar una serie de nuevas 7-(morfolinil)-2-(N-piperazinil)-metiltieno[2,3-c]piridinas sustituidas de fórmula general I definida anteriormente, o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

45 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una serie de nuevas 7-(morfolinil)-2-(N-piperazinil)-metiltieno[2,3-c]piridinas sustituidas de fórmula general I definida anteriormente y sus sales farmacéuticamente aceptables que son inhibidores potentes y selectivos de las PI 3-quinasas y que, por lo tanto, son beneficiosos en el tratamiento y en la prevención de diferentes enfermedades humanas tales como el cáncer.

50 Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una nueva serie de 7-(morfolinil)-2-(N-piperazinil)-metiltieno[2,3-c]piridinas sustituidas de fórmula general I definida anteriormente y sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen excelente actividad *in vivo* contra tumores sólidos tales como de pulmón, páncreas, etc.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de una serie de nuevas 7-(morfolinil)-2-(N-piperazinil)-metiltieno[2,3-c]piridinas sustituidas de fórmula general I definida anteriormente y sus

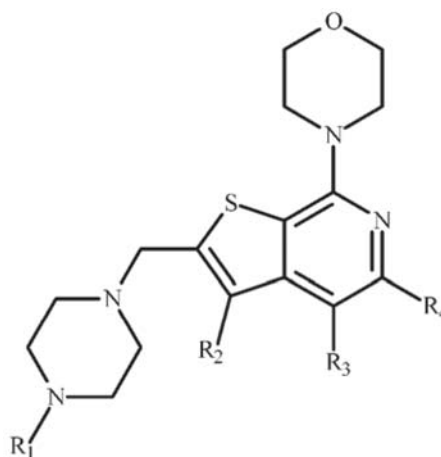
sales farmacéuticamente aceptables.

Descripción detallada de la invención

5 Los compuestos de acuerdo con la presente invención, al ser inhibidores de las PI 3-quinasas potentes y selectivos, son beneficiosos en el tratamiento y en la prevención de diferentes enfermedades humanas tales como el cáncer.

10 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que pueden prepararse mediante cualquier proceso conocido por ser aplicable a los compuestos relacionados químicamente.

La invención se refiere a nuevas 7-(morfolinil)-2-(N-piperazinil)metiltieno[2,3-c]piridinas sustituidas de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas,



(I)

15 En la que

20 R1 es -H, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, -C(O)R5, -S(O)2R5, -C(O)2R5, alquilo C1-C6 sustituido con R6, cicloalquilo C3-C6 sustituido con R6, -arilo, -arilo sustituido con R6, grupos -heteroarilo sustituidos con R6;

25 R2, R3 y R4 son cada uno independientemente H, -OH, -SH, halo, amino, ciano, nitro, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, arilo, -C(O)R5, -S(O)2R5, -C(O)2R5, -C=C(H)-R6, aminocarbonilo sustituido con R6, grupo alquilamino opcionalmente sustituido con H o amino, heteroarilo bicíclico o tricíclico condensado que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o arilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroxilalquilo, amino, aminoalquilo, amino-carbonilo, ciano, halógeno, ariloxi o R6;

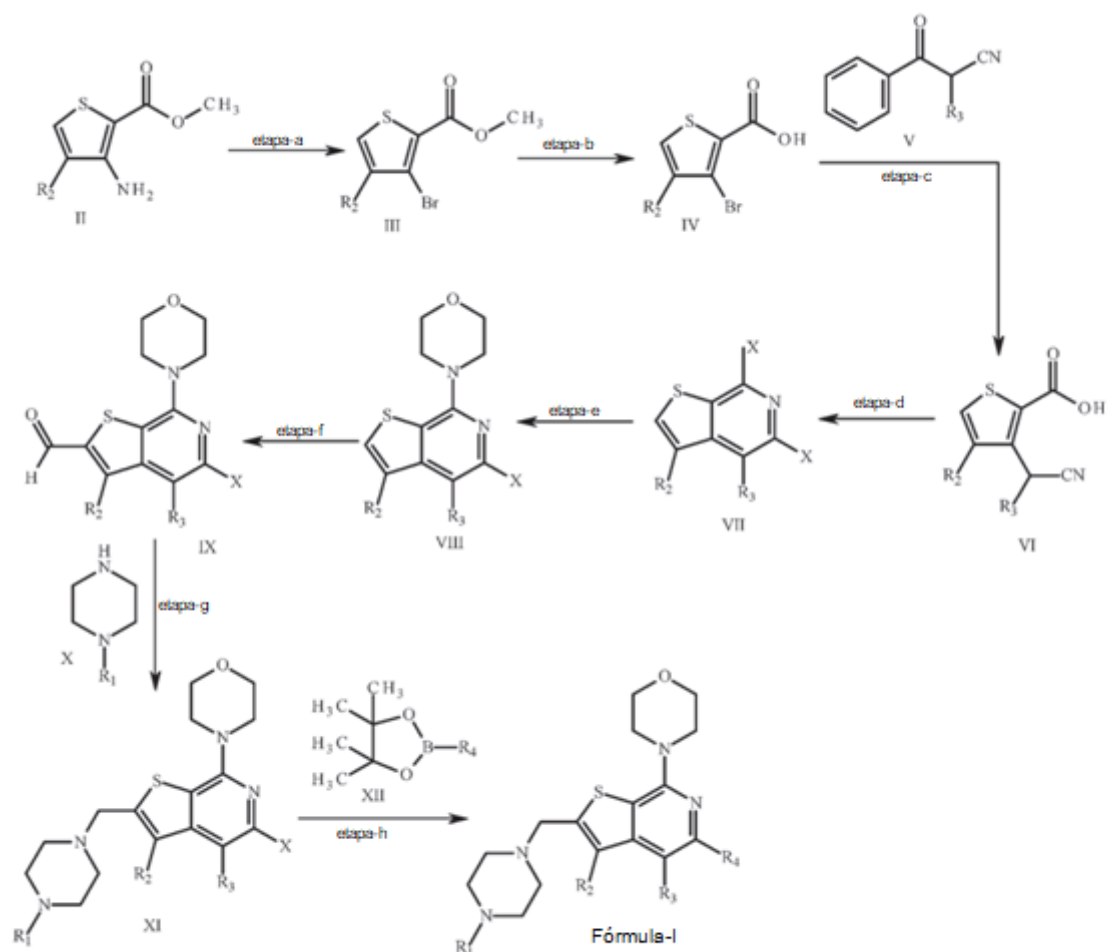
30 R5 es H, alquilo, amino, arilo sustituido con R6, heteroarilo sustituido con R6, heteroarilo condensado sustituido con R6, -trifluorometilo;

R6 es H, hidroxil, halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C1-C6.

35 Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse mediante cualquier proceso conocido por ser aplicable a los compuestos relacionados químicamente.

40 En general, los compuestos activos pueden prepararse a partir de los compuestos de 7-(morfolinil)-2-(N-piperazinil)metil-tieno[2,3-c]piridina sustituidos apropiados derivados de los derivados de tieno[2,3-c]piridinas sustituidos precursores.

Los compuestos activos de la presente invención se pueden preparar mediante el siguiente Esquema-I sintético.

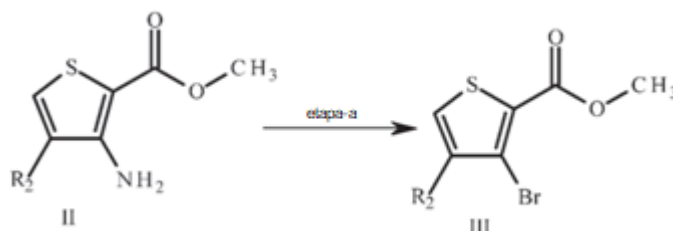


Esquema-1

En el que R1, R2, R3 y R4 se definen como anteriormente.

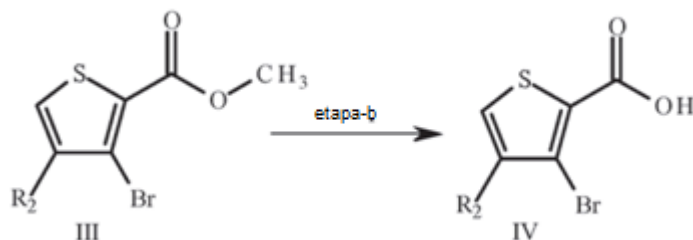
5 **Diversos compuestos de fórmula I se preparan mediante los siguientes métodos**

a) Preparación de fórmula-III



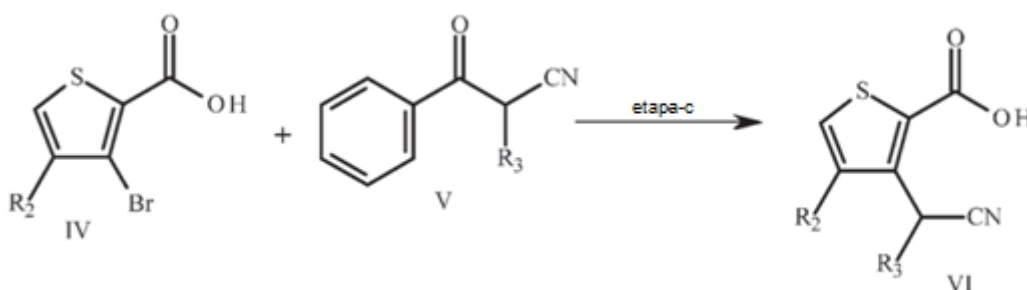
10 Se trató el compuesto II con solución de nitrito de sodio, en presencia de ácido bromhídrico, y se añadió lentamente solución diazotada al bromuro de cobre (I) obtenido, obteniéndose la fórmula III. En la que R₂ se define como anteriormente. El agente halogenante puede ser ácido bromhídrico acuoso, ácido bromhídrico en ácido acético, ácido clorhídrico. La reacción se puede realizar bien sin ningún disolvente o con ácido bromhídrico, agua DM, etc. La temperatura de la reacción se mantuvo entre -5 °C y 110 °C, preferentemente, la temperatura de reflujo del reactivo halogenante.

b) Preparación de la fórmula-IV



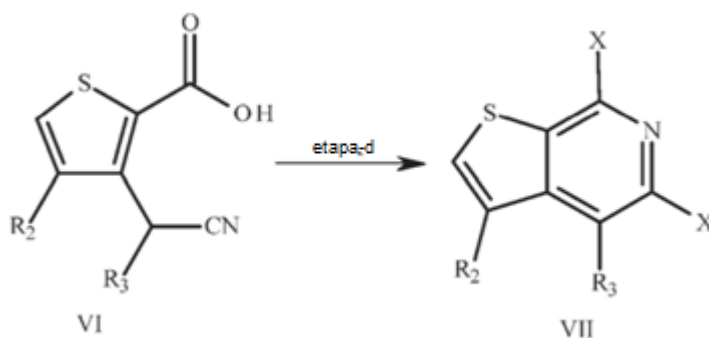
Se hidrolizó el grupo éster de compuestos de fórmula-III a derivados de ácido carboxílico de compuestos de fórmula III. Los compuestos de fórmula III se trataron con solución de hidróxido de sodio en presencia de tetrahidrofurano, metanol y agua. Finalmente, se acidificó con ácido clorhídrico, obteniéndose la fórmula IV (en la que R2 se define como anteriormente). La temperatura de la reacción se mantuvo entre 5 °C y 110 °C, preferentemente, entre 25 °C y 35 °C.

c) Preparación de la fórmula-VI



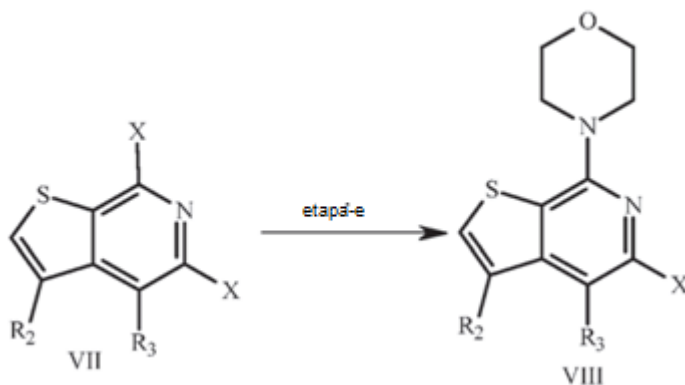
Con agentes cianurantes tales como acetonitrilo de benzoilo sustituido en presencia de alcóxido de sodio y alcohol inferior como disolvente, o en presencia de agua, ácido clorhídrico, etc., y los compuestos de fórmula-IV se convirtieron en derivados de cianometilo de tiofeno de fórmula-VI (en la que R2 se define como anteriormente). La temperatura de la reacción se mantuvo entre 5 °C y 110 °C, preferentemente, la temperatura de reflujo del disolvente.

d) Preparación de la fórmula-VII



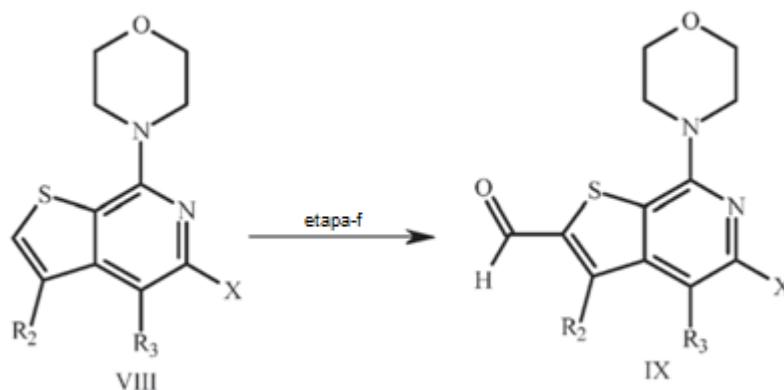
Los compuestos de fórmula VI se trataron con trihaluro de fósforo, con cantidad catalítica de dimetilformamida, pura o en presencia de disolventes tales como arilo o alcanos halogenados, obteniéndose compuestos de fórmula-VII (en la que R2, R3 y X se definen como anteriormente). La temperatura de la reacción se mantuvo entre 25 °C y 180 °C, preferentemente, de 120 °C a 125 °C.

e) Preparación de la fórmula-VIII



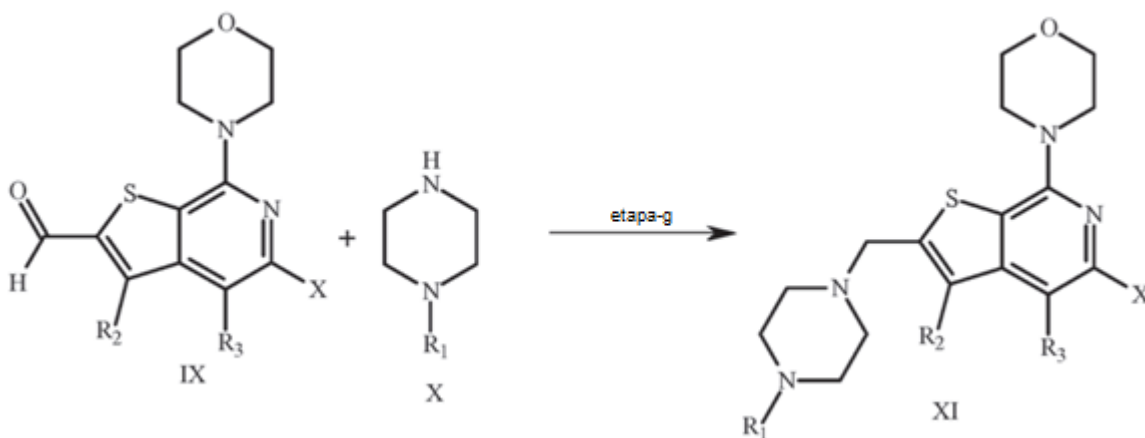
5 Los compuestos de fórmula VII se trataron con morfolina y etanol, obteniéndose compuestos de fórmula VIII (en la que R₂, R₃ y X se definen como anteriormente). La temperatura de la reacción se mantuvo entre 25 °C y 140 °C, preferentemente, de 105 °C a 110 °C.

f) Preparación de la fórmula-IX



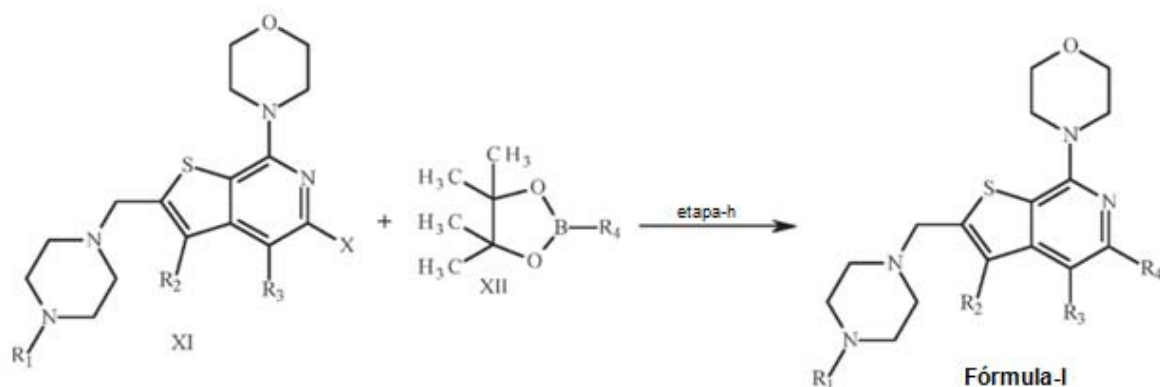
10 Los compuestos de fórmula-VIII se trataron con *n*-butil-litio en hexano y dimetilformamida, obteniéndose compuestos de fórmula IX (en la que R₂, R₃ y X se definen como anteriormente). La temperatura de la reacción se mantuvo entre -80 °C y 0 °C, preferentemente, de -60 °C a -70 °C.

15 g) Preparación de la fórmula-XI



20 Los compuestos de fórmula IX se trataron con la fórmula X y ortoformiato de trimetilo, triacetoxi-borohidruro de sodio, obteniéndose compuestos de fórmula XI (en la que R₁, R₂, R₃, y X se definen como anteriormente). La temperatura de la reacción se mantuvo entre 0 °C y 110 °C, preferentemente, de 25 °C a 35 °C.

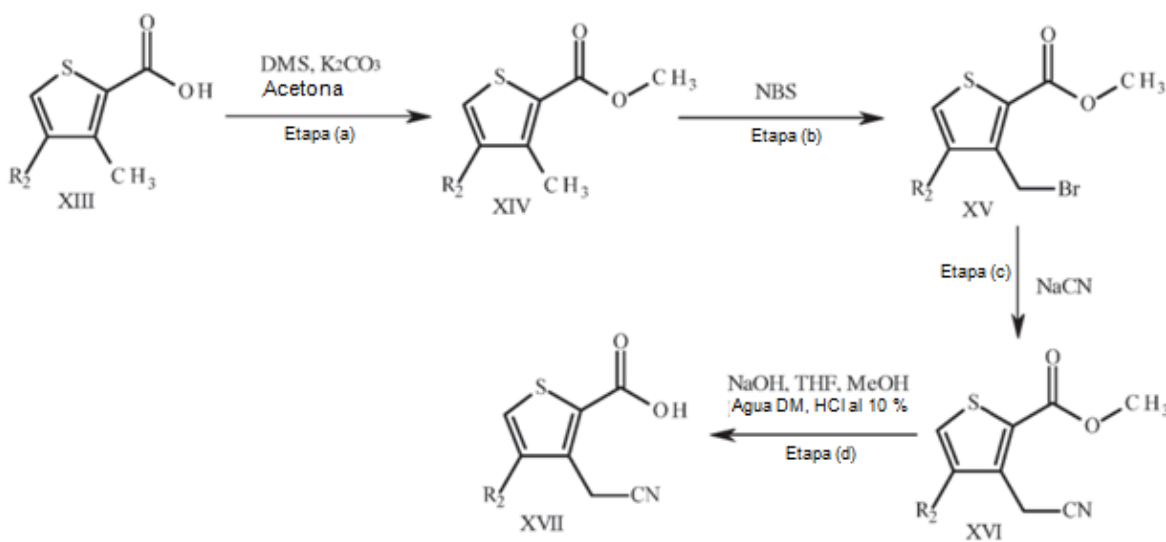
h) Preparación de la fórmula-I



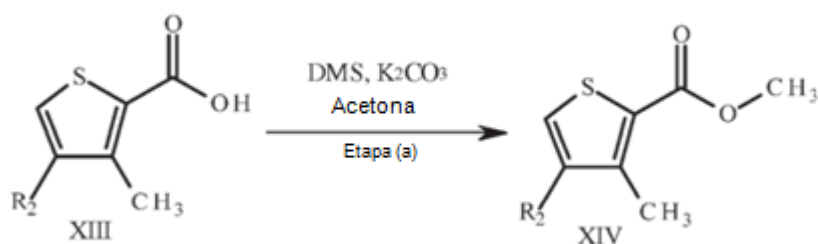
5 Los compuestos de fórmula XI se trataron con la fórmula XII de ésteres borónicos o ácidos borónicos en presencia de dicloruro de bis-trifenilfosfina (II), solución acuosa de carbonato de sodio, y tolueno y etanol, obteniéndose los compuestos de fórmula I (en la que R1, R2, R3 y R4 se definen como anteriormente). La temperatura de la reacción se mantuvo entre 0 °C y 160 °C, preferentemente, de 115 °C a 120 °C.

10 Como alternativa, los compuestos de fórmula-XVII pueden prepararse mediante el siguiente Esquema-II:

Esquema - II



i) Preparación de compuestos de fórmula XIV

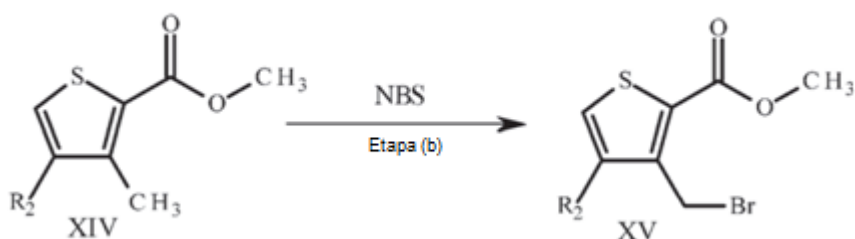


15

Se trataron los ácidos 3-metil-2-tiéfeno-carboxílicos sustituidos (de fórmula-XIII) con sulfato de dimetil y carbonato de potasio en disolvente acetona, obteniéndose compuestos de fórmula-XIV. La temperatura de la reacción se mantuvo entre 15 °C y 55 °C, preferentemente, de 25 °C a 30 °C.

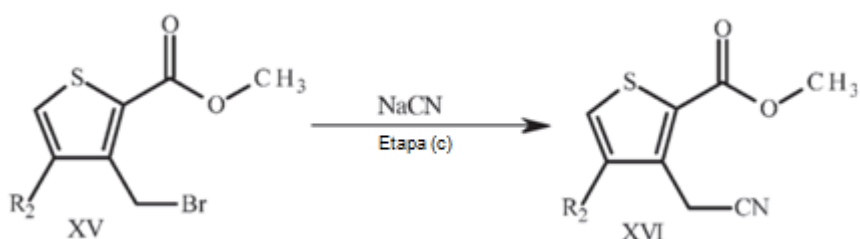
20

j) Preparación de compuestos de fórmula-XV



5 Se trataron los compuestos de fórmula-XIV con *N*-bromosuccinimida y peróxido de benzoilo en disolvente tetracloruro de carbono, obteniéndose compuestos de fórmula-XV. La temperatura de la reacción se mantuvo entre 25 °C y 110 °C, preferentemente, de 40 °C a 80 °C y, más preferentemente, de 75 °C a 80 °C.

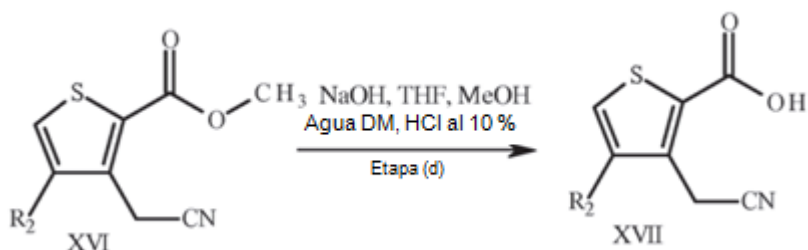
k) Preparación de compuestos de fórmula-XVI



10

Se trataron los compuestos de fórmula XV con cianuro de sodio en agua, obteniéndose compuestos de fórmula XVI. La temperatura de la reacción se mantuvo entre 25 °C y 90 °C, preferentemente, de 50 °C a 55 °C.

15 **l) Preparación de compuestos de fórmula-XVII**

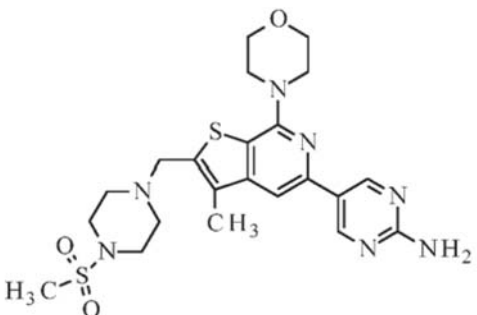
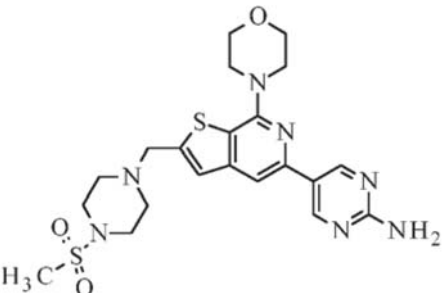
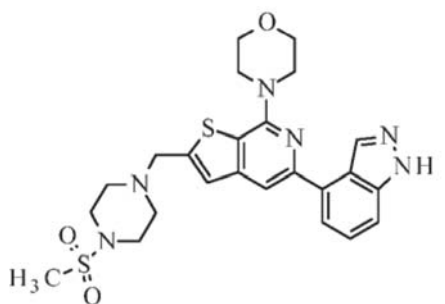
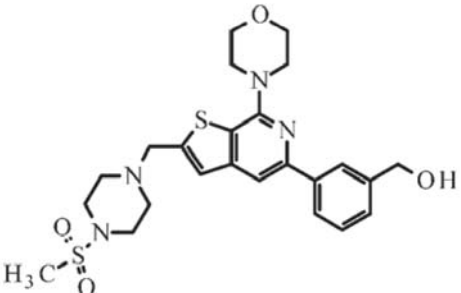
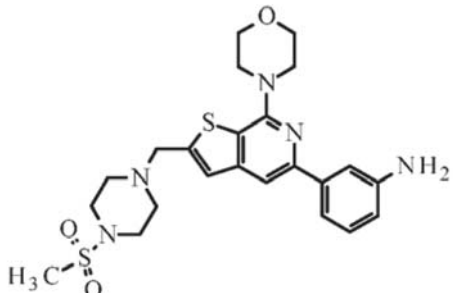


20

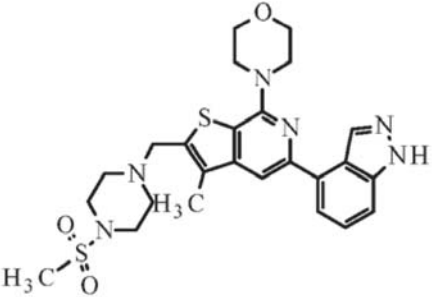
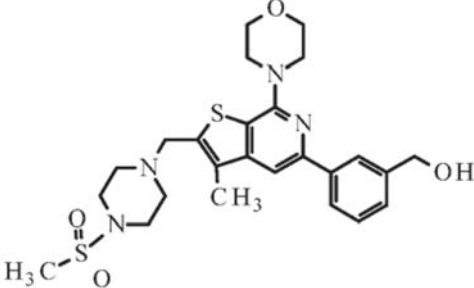
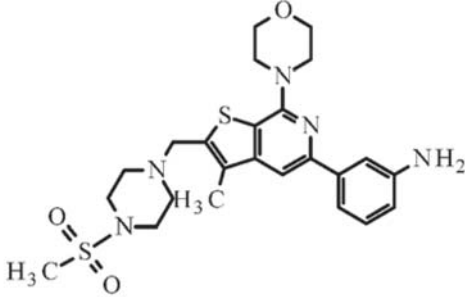
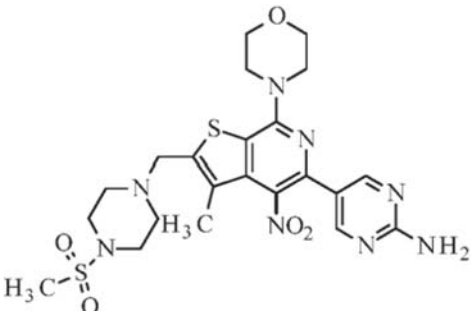
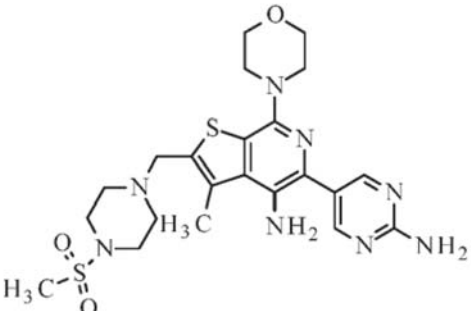
Se trataron los compuestos de fórmula XVI con una solución de hidróxido de sodio en presencia de tetrahidrofurano y metanol, y finalmente, se acidificaron con una solución de ácido clorhídrico obtenida, obteniéndose la Fórmula-XVII. La temperatura de la reacción se mantuvo entre 25 °C y 60 °C, preferentemente, de 25 °C a 30 °C.

La invención se refiere más particularmente a nuevos derivados de piridina condensados sintetizados como fármacos contra el cáncer.

25

N.º de serie	Número de compuesto	Estructura	Nombre químico
1.	Compuesto-1		5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2-amina
2.	Compuesto-2		5-[2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2-amina
3.	Compuesto-3		4-[5-(1 <i>H</i> -indazol-4-il)-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina
4.	Compuesto-4		[3-[2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]fenil]metanol
5.	Compuesto-5		3-[2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]anilina

(continuación)

N.º de serie	Número de compuesto	Estructura	Nombre químico
6.	Compuesto-6		4-[5-(1 <i>H</i> -indazol-4-il)-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina
7.	Compuesto-7		[3-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]fenil]metanol
8.	Compuesto-8		3-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]anilina
9.	Compuesto-9		5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-4-nitro-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2-amina
10.	Compuesto-10		5-(2-amino-pirimidin-5-il)-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-4-amina

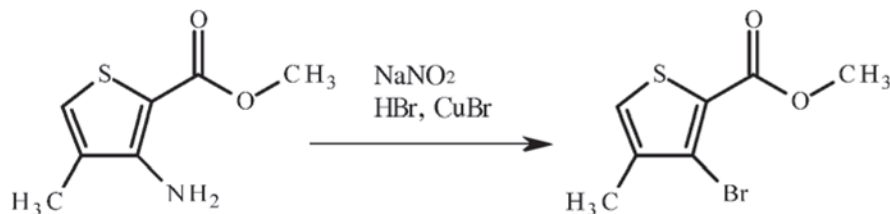
(continuación)

N.º de serie	Número de compuesto	Estructura	Nombre químico
11.	Compuesto-11		5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-4-nitro-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2,4-diamina
12.	Compuesto-12		5-[4-amino-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidina-2,4-diamina

Los detalles de la invención se proporcionan en los ejemplos que se proporcionan a continuación, que se proporcionan solo a modo de ilustración y, por lo tanto, estos ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

5

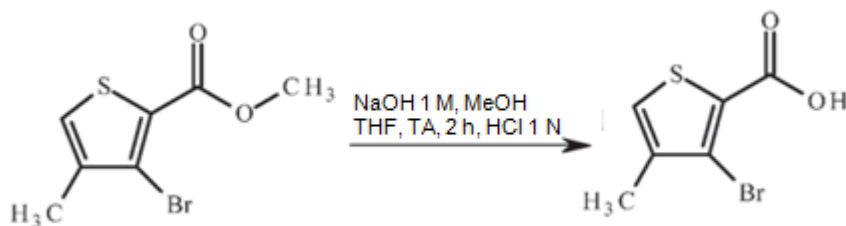
Ejemplo-1: preparación de 3-bromo-4-metil-2-tiofen-carboxilato metílico



- 10 A una solución agitada de 50 g (0,292 mol) de 3-amino-4-metiltiofen-2-carboxilato metílico en 110 ml de ácido bromhídrico, se añadieron gota a gota 21,17 g (0,306 mol) de nitrito de sodio en 50 ml de agua, mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a 0-5 °C enfriando en baño de agua con hielo. Una vez completada la adición, se agitó la solución a 0-5 °C durante 60 min. Se añadió la solución diazotada gota a gota a una solución de 44,0 g (0,306 mol) de bromuro de cobre (I) en 130 ml de ácido bromhídrico, mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a 0-5 °C enfriando en baño de agua con hielo. Una vez completada la adición, se agitó la solución a 0-5 °C durante 30 min y luego se calentó la mezcla de reacción en un baño a temperatura constante a 65 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con 600 ml de agua, mientras se mantenía a 25-30 °C mediante enfriamiento, y se extrajo con dos porciones de 400 ml de acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo, se lavaron dos veces con porciones de 400 ml de agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el acetato de etilo por destilación al vacío a 60 °C, dando 3-bromo-4-metil-2-tiofen-carboxilato metílico, 65,5 g (95,3 %) en forma de un sólido de color amarillo, punto de fusión de 73 °C a 76,5 °C con 86 % de pureza según la HPLC. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) Valor de δ (ppm): 2,21 (d, CH₃, 3H), 3,82 (s, O-CH₃, 3H), 7,759-7,761 (d, 1H). RMN de ¹³C (400 MHz, DMSO-d₆) Valor de δ (ppm): 15,80(1C), 52,13(1C), 119,21(1C), 126,37(1C), 128,38 (1C), 138,98 (1C), 160,38(1C). Masa: 237,0 [M+2], 235,0 [M].

25

Ejemplo-2: preparación de ácido 3-bromo-4-metiltiofen-2-carboxílico

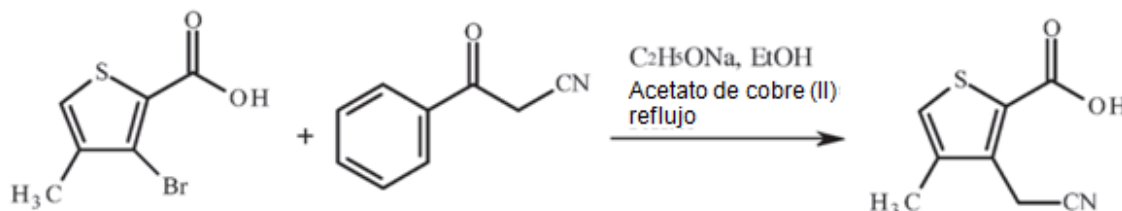


Se disolvió 3-bromo-4-metil-2-tiofenocarboxilato metílico (64,0 g, 0,272 mol) en una mezcla de metanol (288 ml) y tetrahidrofurano (288 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (420 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, dando 35,5 g (59,0 %) de ácido 3-bromo-4-metil-2-tiofenocarboxílico en forma de un sólido blanquecino, punto de fusión de 227 °C a 229 °C con 97,3 % de pureza según la HPLC.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) Valor de δ (ppm): 2,21 (d, CH₃, 3H), 7,692-7,794 (d, 1H), 13,30 (s, OH, 1H) RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) Valor de δ (ppm): 15,98(1C), 118,45(1C), 127,70(1C), 128,24 (1C), 138,96(1C), 161,54(1C).

Masa: 221,0 [M].

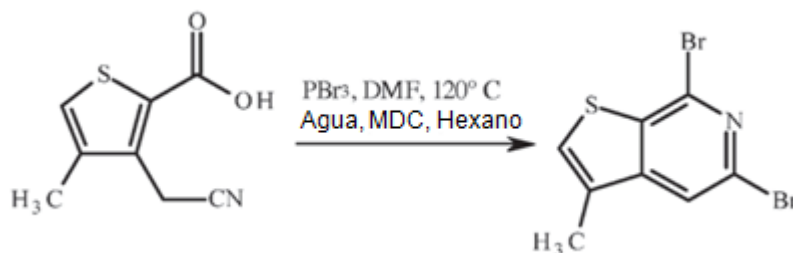
Ejemplo-3: Síntesis de ácido 3-(cianometil)-4-metil-tiofen-2-carboxílico



Se añadió acetonitrilo de benzoílo (73,8 g, 0,508 mol) a una solución enfriada de etóxido de sodio (preparada disolviendo 19,5 g de 0,847 mol de metal de sodio en 1125 ml de etanol). Se añadió ácido 3-bromo-4-metil-tiofen-2-carboxílico (75,0 g, 0,339 mol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron 4,5 g (0,0247 mol, 0,07 meq) de acetato de cobre (II) anhidro y se hirvió la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se añadieron 4,5 g (0,0247 mol, 0,07 meq) de acetato de cobre (II) anhidro, y se hirvió la mezcla a reflujo durante 8 h. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se filtró la masa. Se eliminó el etanol por destilación al vacío a una temperatura de 60 °C. Se diluyó la mezcla de reacción con 750 ml de agua mientras se mantenía a 25-30 °C enfriando, y se acidificó la solución con ácido clorhídrico y se extrajo con dos porciones de 750 ml de acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo y se extrajeron dos veces con porciones de 750 ml de solución de carbonato de sodio al 5 %. Se combinaron los extractos acuosos de carbonato de sodio, se acidificó la solución con ácido clorhídrico y se extrajo con dos porciones de 325 ml de acetato de etilo. Se eliminó el acetato de etilo por destilación al vacío, dando un producto en bruto, y la recristalización del producto en bruto en éter isopropílico, dando 35,10 g (57,14 %) de sólido amarillo, punto de fusión de 140 °C a 143 °C con 94,1 % de pureza según la HPLC.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) Valor de δ (ppm): 2,24 (s, CH₃, 3H), 4,25 (s, CH₂, 2H), 7,58 (d, 1H), 13,65 (s, OH, 1H). RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) Valor de δ (ppm): 14,05(1C), 117,46 (1C), 128,10(1C), 130,18 (2C), 135,58 (1C), 138,55 (1C), 163,02 (1C). Masa: 180,1 [M-1]

Ejemplo-4: preparación de 5,7-dibromo-3-metilieno[2,3-c]piridina

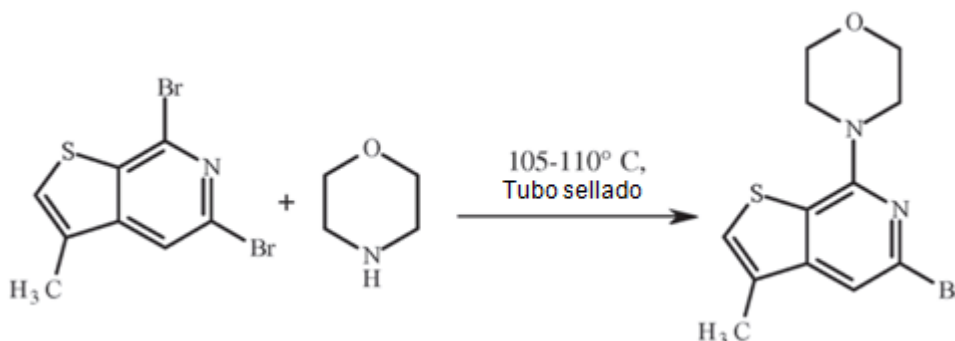


Se hizo reaccionar ácido 3-(cianometil)-4-metil-2-tiofenocarboxílico (56,0 g, 0,309 mol) en tribromuro de fósforo (371 ml) y dimetilformamida (35 ml) a 120-125 °C, por 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Bajo enfriamiento, se añadió la mezcla de reacción al agua helada (3.920 ml), dando un producto en bruto sólido. Se disolvió el producto en bruto en cloruro de metileno (560 ml), y se lavó con 560 ml de agua, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el cloruro de metileno por destilación al vacío y se trituró el sólido con hexano, dando 67,7 g

(71,2 %) en forma de un sólido marrón claro, punto de fusión de 148 °C a 150 °C, con 94,3 % de pureza según la HPLC.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) Valor de δ (ppm): 2,41(d, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,76 (s, 1H) RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) Valor de δ (ppm):13,78 (1C), 119,46(1C), 130,03 (1C), 132,37(1C), 133,31(1C), 134,06 (1C), 138,68 (1C), 148,18 (1C). Masa: 308,12 [M+1].

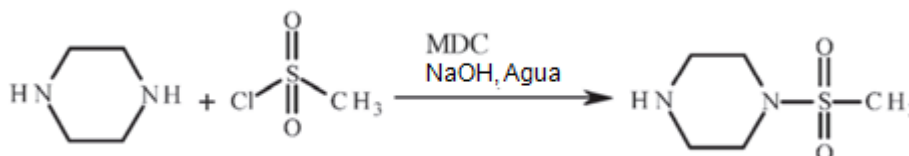
Ejemplo-5: preparación de 4-(5-bromo-3-metiltieno-[2,3-c]piridin-7-il)-morfolina



Se calentó una solución de 100 g (0,325 mol) de 5,7-dibromo-3-metiltieno[2,3-c]piridina disuelta en 275 ml de etanol y 284,4 g (3,271 mol) de morfolina en un tubo sellado, a temperatura constante a 105-110 °C durante 4 h. Se eliminaron el etanol y el exceso de morfolina por destilación al vacío, se disolvió el producto en bruto en cloruro de metileno (2.000 ml) y se lavó con cuatro porciones de 600 ml de agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el cloruro de metileno por destilación al vacío y se trituro el sólido con éter diisopropílico, dando 61,17 g (60,0 %) de un sólido marrón claro, con 97,4 % de pureza según la HPLC.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) Valor de δ (ppm): 2,36 (d, CH_3 , 3H), 3,71-3,73 (t, 4H, 2 CH_2), 3,86-3,88 (t, 4H, 2 CH_2), 7,19-7,20 (d, 1H), 7,27 (s, 1H). RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) Valor de δ (ppm): 13,65 (1C), 48,08 (2C), 66,82 (2C), 112,11 (2C), 122,07(1C), 126,13(1C), 130,78 (1C), 133,93 (1C), 149,74 (1C), 154,95 (1C). Masa: 313,21 [M]

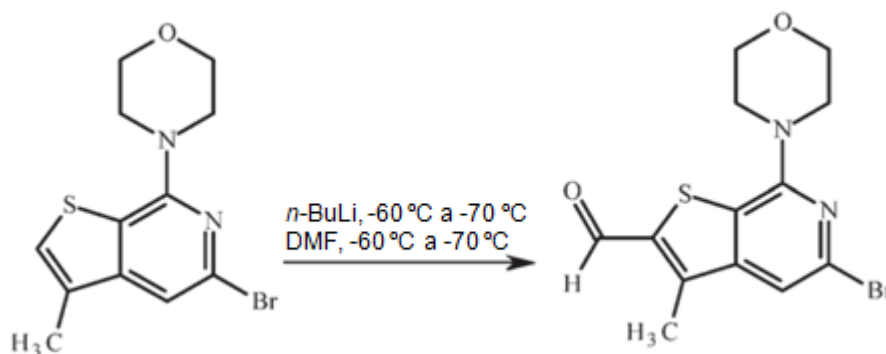
Ejemplo-6: preparación de 1-metano-sulfonilpiperazina



A una solución agitada de 100,0 g (1,16 mol) de piperazina disuelta en 2.000 ml de cloruro de metileno, se añadieron gota a gota 133,2 g (1,16 mol) de cloruro de metanosulfonilo a 25-30 °C. Cuando se completó la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 16 h y se basificó la masa con hidróxido de sodio acuoso al 25 % p/v. Se filtró la masa de reacción y se lavó con 800 ml de agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el cloruro de metileno por destilación al vacío, dando 81,2 g (42,5 %) en forma de un sólido blanquecino con 98,3 % de pureza mediante ensayo químico.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) Valor de δ (ppm): 1,64 (s, NH, 1H), 2,77 (s, CH_3 , 3H), 2,95-2,98 (t, 4H, 2 CH_2), 3,18-3,21 (t, 4H, 2 CH_2). RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) Valor de δ (ppm): 33,85 (1C), 45,34 (2C), 46,54 (2C). Masa: 165,1 [M+1]

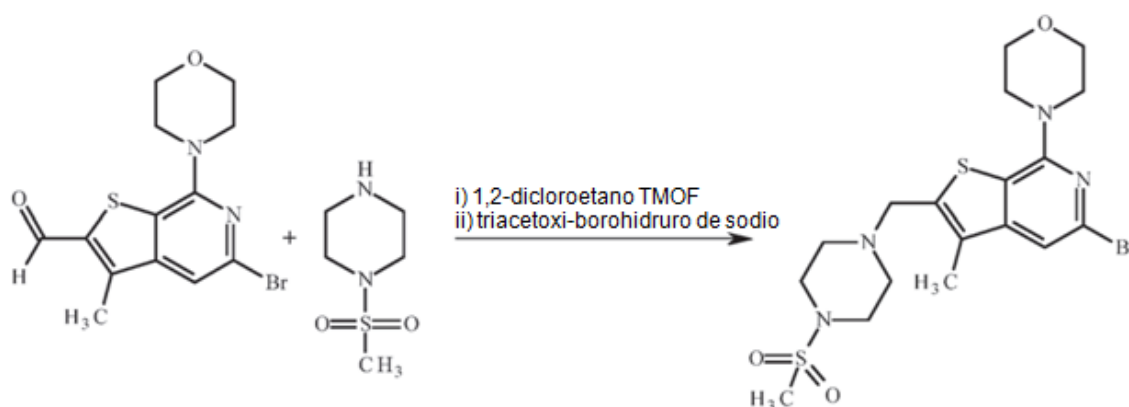
Ejemplo-7: preparación de 5-bromo-3-metil-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridina



A una solución agitada de 50 g (0,1597 mol) de 4-(5-bromo-3-metil-tieno[2,3-c]piridina-7-il)-morfolina en un tetrahidrofurano seco (750 ml) a de -60 °C a -70 °C, se añadieron 120 ml (0,192 mol) de *n*-butil-litio 1,6 M en hexano.

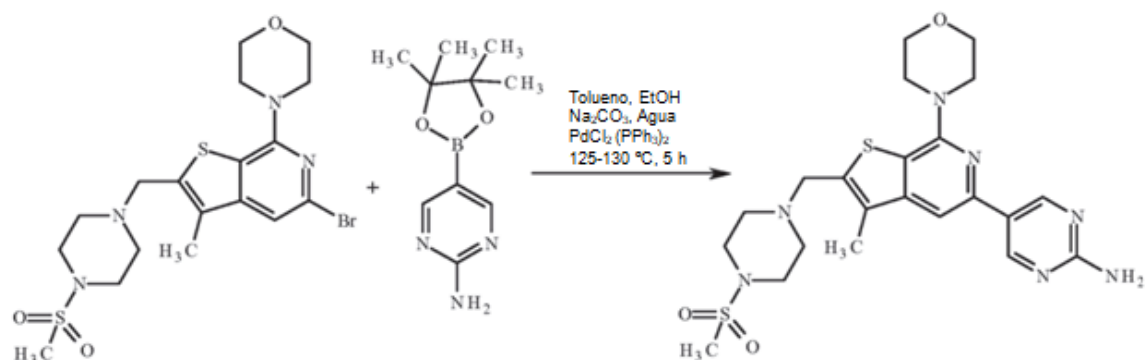
- 5 Después de agitar durante una hora y media, se añadieron 29,0 g (0,39 mol) de dimetilformamida seca. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a de -60 °C a -70 °C y luego se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de otras 2 h de mantenimiento a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua (2.250 ml) y se extrajo con dos porciones de 1.000 ml de acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el acetato de etilo por destilación al vacío a 60 °C, dando 35,30 g (64,7 %)
- 10 en forma de un sólido amarillo, punto de fusión de 170 °C a 182,5 °C con 96,4 % de pureza según la HPLC. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) Valor de δ (ppm): 2,41(s, 3H, CH₃), 3,63 (t, 4H, 2 CH₂), 3,73 (t, 4H, 2CH₂), 8,16 (s, 1H), 10,34 (s, 1H). RMN de ¹³C (400 MHz, CDCl₃) Valor de δ (ppm): 11,9 (1C), 48,7 (2C), 66,6 (2C), 112,4 (1C), 123,2(1C), 132,4(1C), 134,5(1C), 147,3(1C), 150,0 (1C), 155,1(1C), 183,8 (1C, C=O). Masa: 340,9 [M]

- 15 **Ejemplo-8: preparación de 4-[5-bromo-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina**



- 20 A una solución agitada de 107,0 g (0,3137 mol) de 5-bromo-3-metil-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridina, 82,0 g (0,50 mol) de 1-metanosulfonilpiperazina y 700 g de ortoformiato de trimetilo en 3.210 ml de 1,2-dicloroetano durante 4 horas. Se añadieron 700 g de ortoformiato de trimetilo y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. A esto, se añadieron 205,5 g (0,9693 mol) de triacetoxiborohidruro de sodio y 1.070 ml de 1,2-dicloroetano. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se inactivó con 5.350 ml de agua, se extrajo con dos porciones de 1.750 ml de cloruro de metileno. Se combinaron los extractos de cloruro de metileno y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminaron los disolventes por destilación al vacío, dando el producto en bruto. Se recrystalizó el producto sólido en bruto dos veces en acetonitrilo (640 ml), dando 84,2 g (54,87 %)
- 25 en forma de un sólido marrón, punto de fusión de 212 °C a 215 °C con 94,7 % de pureza según la HPLC. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) Valor de δ (ppm): 2,27(s, 3H, CH₃), 2,64 (t, 4H, 2 CH₂), 2,8 (s, 3H, CH₃), 3,27 (t, 4H, 2 CH₂), 3,67 (t, 4H, 2 CH₂), 3,79 (s, 2H, 1CH₂), 3,85 (t, 4H, 2 CH₂), 7,20(s, 1H). RMN de ¹³C (400 MHz, CDCl₃) Valor de δ ppm 11,7(1C), 34,4(1C), 45,7(2C), 48,1(2C), 52,5(2C), 54,9 (2C), 66,8(1C), 112,0(1C), 120,7(1C), 128,5(1C), 134,0 (1C), 141,3 (1C), 150,9 (1C), 154,6(1C). Masa: 491,1 [M+2], 489,1 [M]
- 30

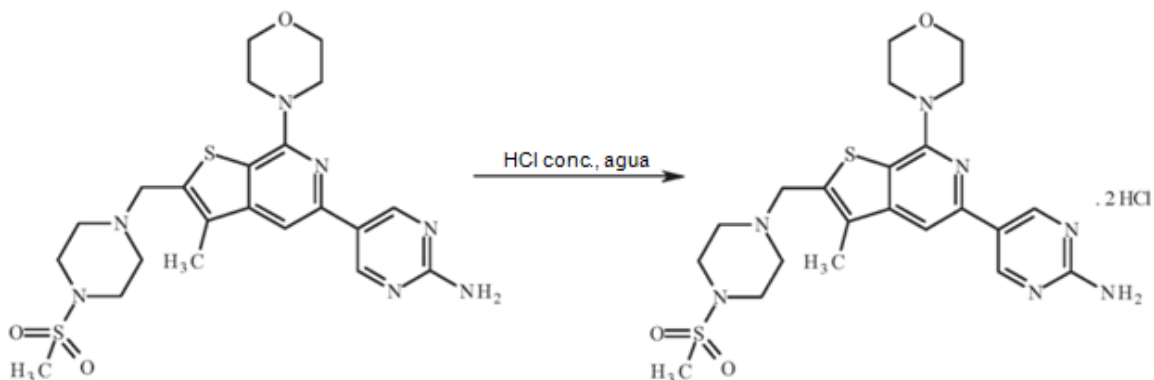
- 35 **Ejemplo-9: preparación de 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2-amina (Compuesto-1).**



Se calentó una mezcla de 44,0 g (0,0899 mol) de 4-[5-bromo-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina, 21,80 g (0,0986 mol, 1,10 meq) de éster de pinacol de ácido 2-aminopirimidin-5-borónico, 4,0 g (0,0056 mol, 0,06 meq) de dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), etanol (300 ml), tolueno (300 ml), agua (100 ml) y 33,30 g (0,3146 mol, 3,50 meq) de carbonato de sodio hasta 125-130 °C en el tubo de vidrio sellado durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminaron los disolventes por destilación al vacío, dando el producto en bruto. Se purificó el producto sólido en bruto mediante un método de purificación ácido-base, dando 35,10 g (77,65 %) en forma de un sólido marrón claro con una pureza según la HPLC del 99,7 %.

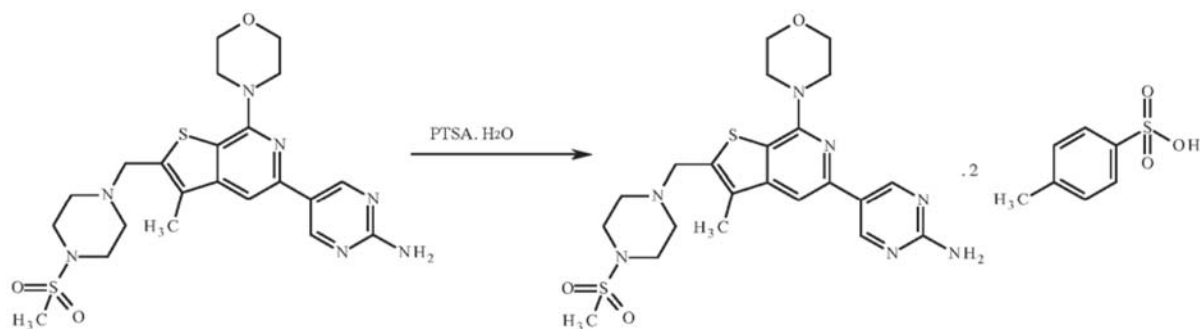
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) Valor de δ (ppm): 2,36(s,3H, CH_3), 2,58 (t, 4H, 2- CH_2), 2,89(s, 3H), 3,13(t, 4H, 2- CH_2), 3,59 (t, 4H, 2- CH_2), 3,79 (t, 4H,2- CH_2), 3,83 (s, 2H, CH_2), 5,24(s,2H, NH_2), 7,70 (s, 1H), 9,00 (s,2H). RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) Valor de δ ppm): 11,5(1C), 33,7(1C), 45,3 (2C), 47,9 (2C), 51,8 (2C), 53,9 (2C), 66,1(1C), 103,6 (1C), 119,6 (1C), 121,4 (1C), 129,1 (1C), 140,7 (1C), 145,4 (1C), 149,5(1C), 154,4 (1C), 156,1(2C), 163,2(1C). Masa: 504,1 [M+1]

Ejemplo-10: preparación de clorhidrato de 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2-amina (Compuesto-1. 2HCl).



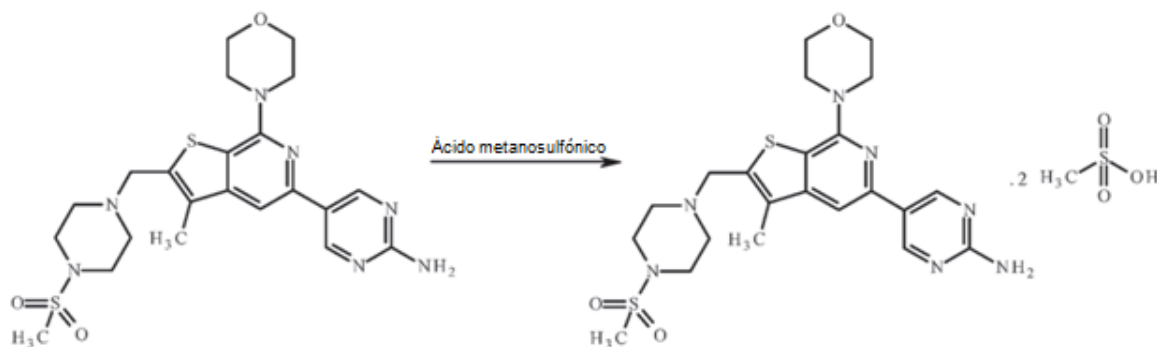
A una solución agitada de 15,0 g de 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2-amina en 75,0 ml de ácido clorhídrico concentrado, se añadieron 600 ml de agua. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente, tiempo durante el cual se trituró un precipitado amarillo gradualmente. Se filtró el sólido y se lavó con ácido clorhídrico 1 N, se secó al vacío a 80-85 °C, dando 15,10 g (88,0 %) en forma de un sólido amarillo con pureza según la HPLC del 99,4 % y contenido de diclorhidrato del 99,13 % según la teoría.

Ejemplo-11: preparación de ditosilato de 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2-amina (Compuesto-1, ditosilato)



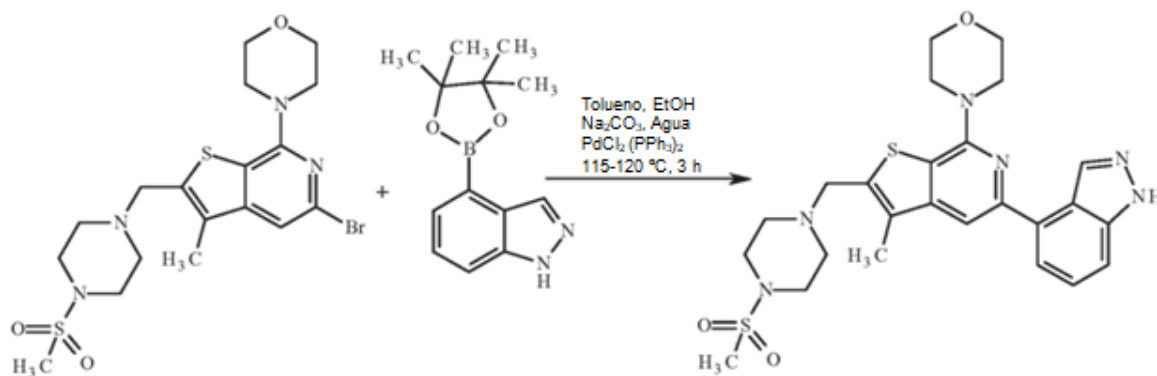
5 A una solución agitada de 10,0 g (0,01985 mol) de 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2-amina en un cloruro de metileno (500 ml) y metanol (100 ml), se añadió un monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (8,30 g, 0,04367 mol, 2,20 meq). Luego, se eliminaron los disolventes por destilación al vacío, dando un sólido amarillo. Luego, se trituro el sólido con 300 ml de acetona, se secó al vacío a 40-45 °C, dando 15,10 g (89,97 %) en forma de un sólido amarillo con pureza según la HPLC del 99,7 %, y el contenido de ditisilato fue del 100,5 % p/p según la teoría.

10 **Ejemplo-12: preparación de dimesilato de 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2-amina (Compuesto-1, dimesilato)**



15 A una solución agitada de 12,0 g (0,02382 mol) de 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2-amina en cloruro de metileno (600 ml) y metanol (120 ml), se añadieron 9,40 g (0,0952 mol, 4,0 meq) de ácido metanosulfónico. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente, tiempo durante el que se trituro un precipitado amarillo gradualmente. Se filtró el sólido y se lixivió con acetona (180 ml), se secó al vacío a 50-55 °C, dando 16,10 g (97,16 %) de sólido amarillo con pureza según la HPLC del 99,8 % y contenido de dimesilato del 99,6 % p/p según la teoría.

Ejemplo-13: preparación de 4-[5-(1*H*-indazol-4-il)-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina (Compuesto-6)

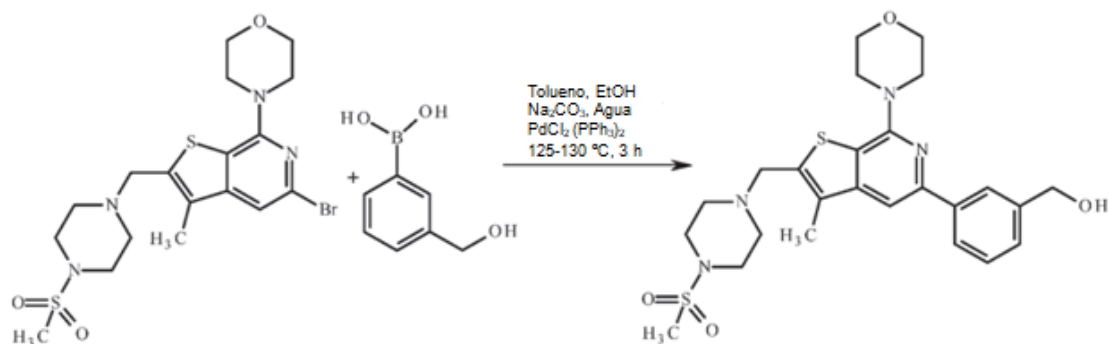


25 Se calentó una mezcla de 200 mg (0,40 mmol) de 4-[5-bromo-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina, 200 mg (0,80 mmol, 2,0 meq) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol, 50,0 mg (0,07 mmol, 0,17 meq) de dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), etanol (4 ml), tolueno (4 ml), agua (1 ml), 30 200 mg de carbonato de sodio a 115-120 °C en un tubo de vidrio sellado durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción

y se eliminaron los disolventes por destilación al vacío, dando el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando hexano y acetato de etilo, dando 120 mg (55,8 %) en forma de un sólido marrón claro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) Valor de δ (ppm): 2,37(s, 3H, CH_3), 2,59(t, 4H, 2- CH_2), 2,90(s, 3H), 3,15(t, 4H, 2- CH_2), 3,64(t, 4H, 2- CH_2), 3,84(t, 4H, 2- CH_2), 3,92(2H, CH_2), 7,45(s, 1H), 7,94(s, 1H), 7,56(d, 1H), 7,58(d, 1H), 7,69(d, 1H), 13,1 (s, 1 H). Masa: 527,2 [M+1]

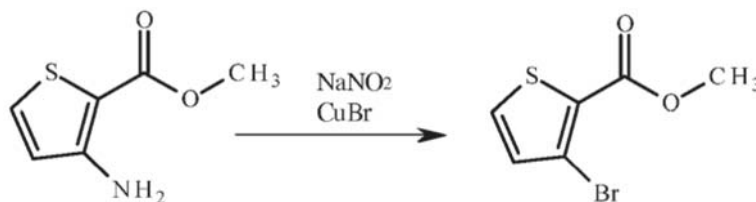
Ejemplo-14: preparación de [3-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]fenil]metanol (Compuesto-7)



Se calentó una mezcla de 200 mg (0,40 mmol) de 4-[5-bromo-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina, 124 mg (0,8 mmol, 2,0 meq) de ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico, 50,0 mg (0,142 mmol, 0,17 meq) de dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), etanol (4 ml), tolueno 4 ml, agua (1 ml) y 200 mg de carbonato sódico a 115-120 °C en el tubo de vidrio sellado durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminaron los disolventes por destilación al vacío, dando el producto en bruto. Se purificó el producto sólido en bruto mediante cromatografía en columna usando hexano y acetato de etilo, dando 95 mg (45,2 %) en forma de un sólido amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) Valor de δ (ppm): 2,40(s, 3H, CH_3), 2,59(t, 4H, 2- CH_2), 2,90(s, 3H, CH_3), 3,14(t, 4H, 2- CH_2), 3,60(t, 4H, 2- CH_2), 3,82(t, 4H, 2- CH_2), 3,85(s, 2H, CH_2), 4,58(d, 2H), 5,24(t, 1H), 7,33(d, 1H), 7,41(t, 1H), 7,76(s, 1H), 8,0(d, 1H), 8,10(s, 1H). RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) Valor de δ (ppm): 11,7(1C), 33,9(1C), 45,4(2C), 48,2(2C), 51,9(2C), 54,0(1C), 63,0(1C), 66,2(2C), 105,7(1C), 120,6(1C), 124,6(1C), 125,0(1C), 126,6(1C), 128,4(1C), 129,5(1C), 139,2(1C), 140,9(1C), 142,7(1C), 149,0(1C), 149,6(1C), 154,5(1C). Masa: 517,3 [M+1]

Ejemplo-15: preparación de 3-bromo-2-tiofenocarboxilato metílico

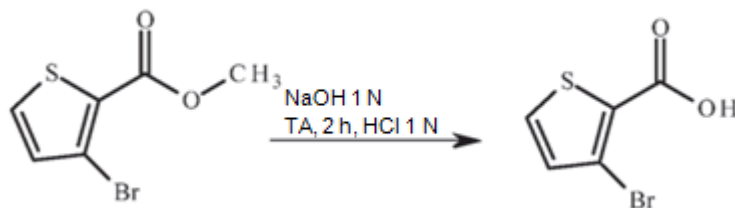


Se suspendió éster metílico del ácido 3-amino-2-tiofenocarboxílico (100 g, 0,6369 mol) en ácido bromhídrico (220 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min. Se enfrió la mezcla a 0-5 °C, y se añadió nitrito de sodio (46,0 g, 0,666 mol) en agua (100 ml) gota a gota por debajo de 5 °C. Se agitó la mezcla durante 1 h y luego se añadió a un bromuro de cobre (I) (96,0 g, 0,6692 mol) en ácido bromhídrico (260 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60-65 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con 1200 ml de agua, mientras se mantenía a 25-30 °C mediante enfriamiento, y se extrajo con dos porciones de 600 ml de acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo, se lavaron dos veces con porciones de 600 ml de agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el acetato de etilo por destilación al vacío a 60 °C, dando 129,0 g (91,6 %) en forma de un sólido amarillo, punto de fusión de 47 °C a 48 °C, con 96 % de pureza según la HPLC.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) Valor de δ (ppm): 3,90(s, O- CH_3 , 3H), 7,09 (d, 1H), 7,46 (d, 1H).

RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) Valor de δ (ppm): 52,10(1C), 116,96(1C), 127,12(1C), 130,61(1C), 133,63(1C), 161,0(1C). Masa: 222,8 [M+1].

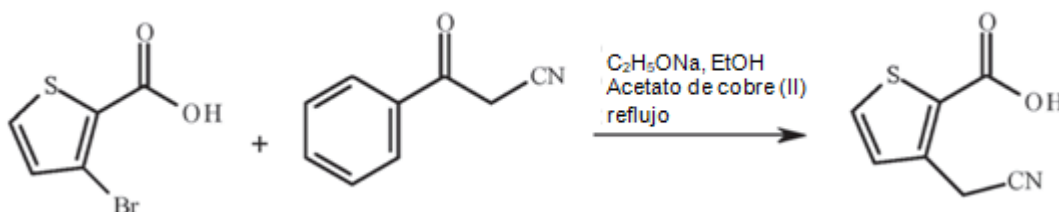
Ejemplo-16: preparación de ácido 3-bromo-2-tiofen-carboxílico



Se disolvió 3-bromo-2-tiofenocarboxilato de metilo 128,0 g (0,5791 mol) en una mezcla de metanol (576 ml) y tetrahidrofurano (576 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1 N (876 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con dos porciones de 740 ml de acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo, se lavaron con 740 ml de agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El producto obtenido fue un sólido blanquecino, punto de fusión de 192 °C a 198,5 °C, con 98,1 % de pureza según la HPLC.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) Valor de δ (ppm): 7,25-7,26 (d, 1H), 7,91-7,93 (d, 1H), 13,43 (s, OH, 1H). RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) Valor de δ (ppm): 116,02(1C), 128,35(1C), 133,19(2C), 161,66 (1C). Masa: 207 [M].

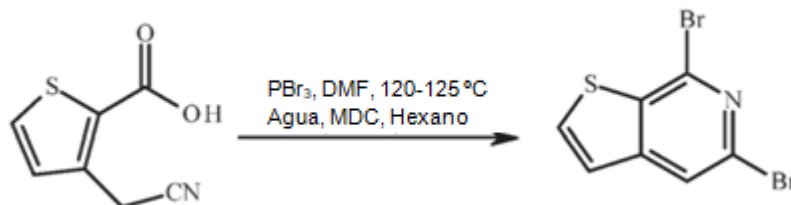
Ejemplo-17: preparación de ácido 3-cianometil-2-tiofencarboxílico



Se añadió acetonitrilo de benzoilo (73,8 g, 0,508 mol) a una solución enfriada de etóxido de sodio (preparada a partir de 19,5 g de sodio, 0,847 mol y etanol, 1125 ml). Se añadió ácido 3-bromo-2-tiofeno-2-carboxílico (75,0 g, 0,362 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron 4,5 g (0,0247 mol) de acetato de cobre (II) anhidro y se hirvió la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se añadieron 4,5 g (0,0247 mol) de acetato de cobre (II) anhidro, y se hirvió la mezcla a reflujo durante 8 h. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se filtró la masa. Se eliminó el etanol por destilación al vacío a una temperatura de 60 °C. Se diluyó la mezcla de reacción con 750 ml de agua mientras se mantenía a 25-30 °C enfriando, y se acidificó la solución con ácido clorhídrico y se extrajo con dos porciones de 750 ml de acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo y se extrajeron dos veces con porciones de 750 ml de solución de carbonato de sodio al 5 %. Se combinaron los extractos acuosos de carbonato de sodio, se acidificó la solución con ácido clorhídrico y se extrajo con dos porciones de 325 ml de acetato de etilo. Se eliminó el acetato de etilo por destilación al vacío, dando un producto en bruto, y la recristalización del producto en bruto en éter isopropílico, dando 34,8 g (56,65 %) de un sólido amarillo, punto de fusión de 102 °C a 106 °C, con 97,1 % de pureza según la HPLC.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) Valor de δ (ppm): 4,25 [s, CH_2 (2H)], 7,24 (d, 1H), 7,88(d, 1H), 13,44[s, (amplio), OH, 1H]. RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) Valor de δ (ppm): 17,72 (1C), 118,5 (1C), 129,5(1C), 130,6 (1C), 132,46(1C), 137,0 (1C), 162,9 (1C). Masa: 167,0 [M], 166,0 [M-1]

Ejemplo-18: preparación de 5,7-dibromotieno[2,3-c]piridina



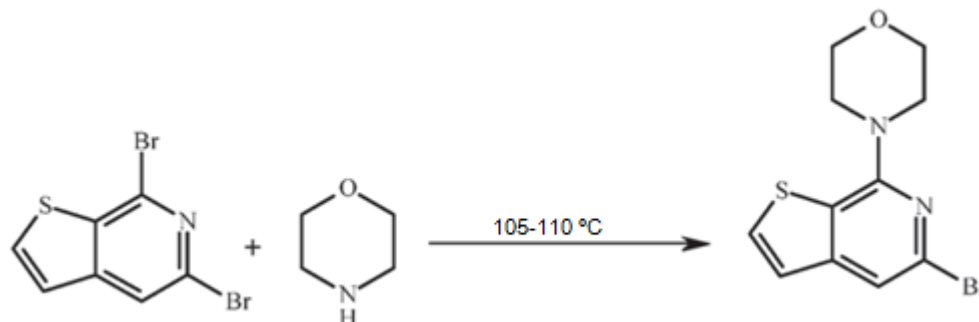
Se hizo reaccionar ácido 3-(cianometil)-2-tiofencarboxílico (56,0 g, 0,335 mol) en tribromuro de fósforo (371 ml) y dimetilformamida (35 ml) a 120-125 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Bajo enfriamiento, se añadió la mezcla de reacción al agua helada (3.920 ml), dando un producto en bruto sólido. Se disolvió el producto en bruto en cloruro de metileno (560 ml), se lavó con 560 ml de agua, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el cloruro de metileno por destilación al vacío y se trituro el sólido con hexano (400 ml), dando 67,7 g (71,2 %) en forma de un sólido marrón claro, punto de fusión de 114 °C a 126,8 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) Valor de δ (ppm): 7,42 (d, 1H), 7,80(d, 1H), 7,87(s, 1H) RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3)

Valor de δ (ppm): 121,0(1C), 123,31(1C), 133,49(1C), 133,9 (1C), 134,9(1C), 138,4(1C), 147,8 (1C). Masa: 295,9 [M+2], 293,9 [M]

Ejemplo-19: preparación de 4-(5-bromotieno[2,3-c]piridin-7-il)morfolina

5



Se calentó una solución de 50 g (0,1706 mol) de 5,7-dibromotieno[2,3-c]piridina disuelta en 230 ml de etanol y 230 g de morfolina en un tubo sellado a temperatura constante a 105-110 °C durante 4 h. Se eliminaron el etanol y el exceso de morfolina por destilación al vacío. Se disolvió el producto en bruto en cloruro de metileno (1.200 ml), se lavó con cuatro porciones de agua de 400 ml y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el cloruro de metileno por destilación al vacío, dando 45,7 g (89,5 %) en forma de un sólido marrón claro.

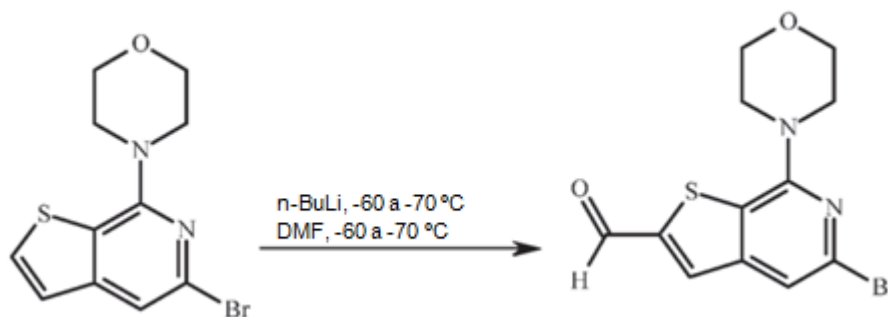
10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) Valor de δ (ppm): 3,62 (t, 4H, 2 CH_2), 3,76 (t, 4H, 2 CH_2), 7,43 (d, 1H), 7,37(s, 1H) 8,05 (d, 1H). RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) Valor de δ (ppm): 47,50 (2C), 65,90 (2C), 113,0 (1C), 120,89 (1C), 123,19 (1C), 132,80 (1C), 133,0 (1C), 149,7(1C), 154,2(1C).

15

Masa: 299,15 [M], 297,2 [M-2]

Ejemplo-20: preparación de 5-bromo-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-2-carbaldehído



20

A una solución agitada de 42 g (0,1404 mol) de 4-(5-bromotieno[2,3-c]piridin-7-il)morfolina en un tetrahydrofurano seco (750 ml) a de -60 °C a -70 °C, se añadieron 105 ml (0,168 mol) de n-butil-litio 1,6 M en hexano. Después de agitar durante una hora y media, se añadieron 20,5 g (0,28 mol) de dimetilformamida seca. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a de -60 °C a -70 °C y luego se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de otras 2 h a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua (1000 ml) y se extrajo con dos porciones de 420 ml de acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el acetato de etilo por destilación al vacío a 60 °C, dando 38,40 g (83,7 %) en forma de un sólido amarillo, punto de fusión de 140 °C a 153,5 °C, con 95,0 % de pureza según la HPLC.

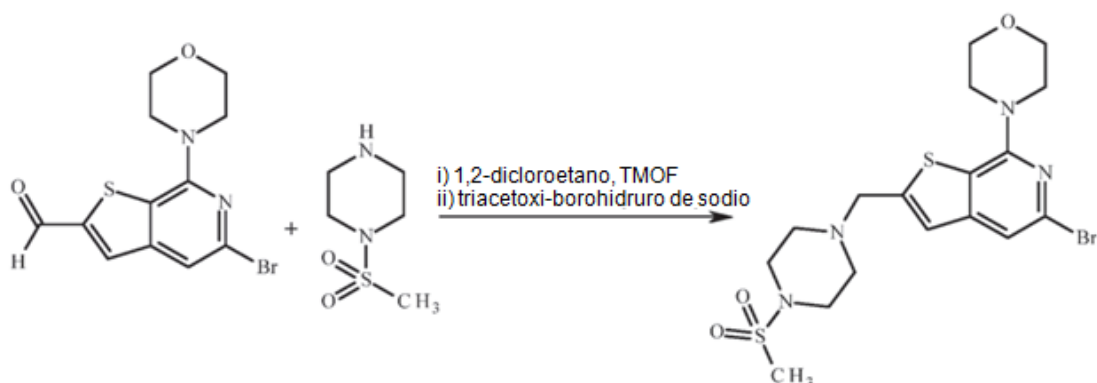
25

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) Valor de δ (ppm): 3,75 (t, 4H, 2 CH_2), 3,86 (t, 4H, 2 CH_2), 7,43 (s, 1H), 7,88(s, 1H), 10,13 (s, 1H). RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) Valor de δ (ppm): 48,0 (2C), 66,6 (2C), 114,3 (1C), 123,7(1C), 131,54(1C), 134,6(1C), 146,2(1C), 148,2(1C), 155,0(1C), 184,3 (1C). Masa: 328,0 [M+1]

30

Ejemplo-21: preparación de 4-[5-bromo-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina

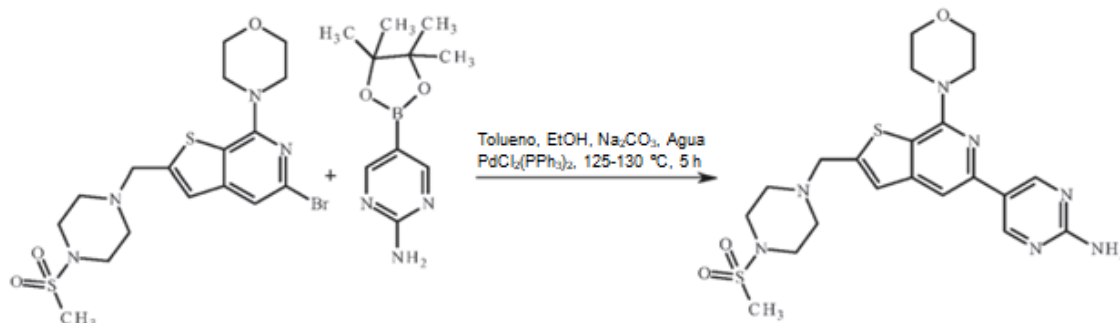
35



A una solución agitada de 50,0 g (0,1529 mol) de 5-bromo-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-2-carbaldehído, 40,0 g (0,2439 mol, 1,60 meq) de 1-metanosulfonilpiperazina y 325 g de ortoformiato de trimetilo en 1.500 ml de 1,2-dicloroetano durante 4 horas. Se añadieron 325 g de ortoformiato de trimetilo y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. A esto, se añadieron 100 g (0,4716 mol, 3 meq) de triacetoxiborohidruro de sodio y 1.000 ml de 1,2-dicloroetano. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se inactivó con 2500 ml de agua, se extrajo con dos porciones de 2.000 ml de cloruro de metileno. Se combinaron los extractos de cloruro de metileno y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminaron los disolventes por destilación al vacío, dando el producto en bruto. Se recristalizó el producto sólido en bruto dos veces en acetonitrilo (300 ml), dando 45,1 g (62,1 %) en forma de un sólido marrón, punto de fusión de 218 °C a 224 °C, con 95,4 % de pureza según la HPLC.

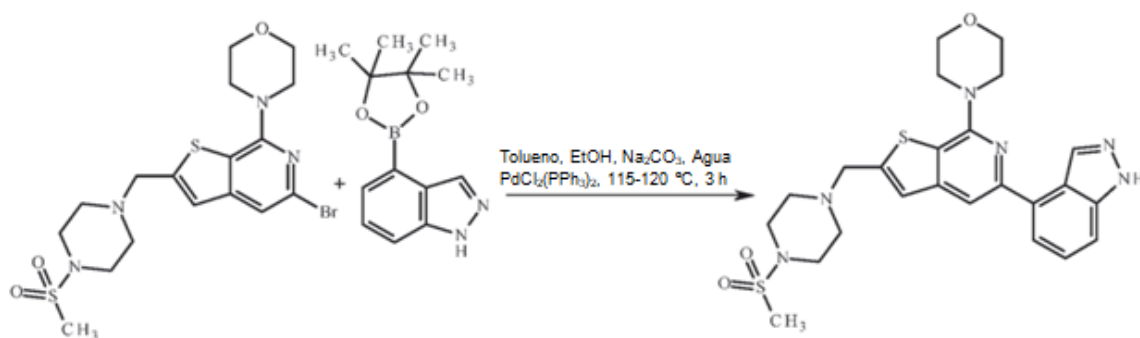
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) Valor de δ (ppm): 2,64 (t, 4H, 2 CH₂), 2,79 (s, 3H, CH₃), 3,27 (t, 4H, 2 CH₂), 3,68 (t, 4H, 2 CH₂), 3,83 (s, 2H, 1CH₂), 3,85 (t, 4H, 2 CH₂), 7,0 (s, 1H), 7,2(s, 1H), Masa: 477,01 [M+2]

Ejemplo-22: preparación de 5-[2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2-amina (compuesto-2)



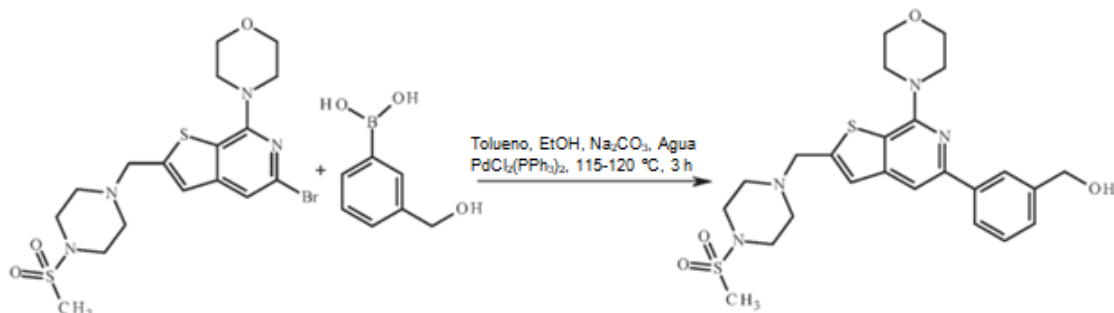
Se calentó una mezcla de 40,0 g (0,08421 mol) de 4-[5-bromo-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina, 20,4 g (0,0923 mol, 1,10 meq) de éster de pinacol de ácido 2-aminopirimidin-5-borónico, 3,54 g (0,0056 mol, 0,06 meq) de dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), etanol (300 ml), tolueno (300 ml), agua (100 ml), 31,20 g de carbonato de sodio (0,2943 mol, 3,50 meq) a 125-130 °C en el tubo de vidrio sellado durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminaron los disolventes por destilación al vacío, dando el producto en bruto. Se purificó el producto sólido en bruto mediante un método de purificación ácido-base, dando 33,150 g (80,15 %) en forma de un sólido marrón claro con una pureza según la HPLC del 99,6 %.

Ejemplo-23: preparación de 4-[5-(1H-indazol-4-il)-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina (compuesto-3)



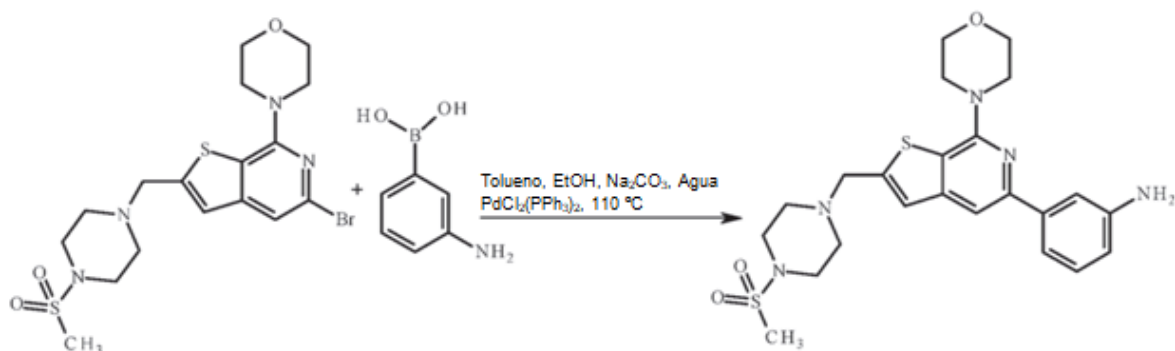
- 5 Se calentó una mezcla de 1,0 g (2,1 mmol) de 4-[5-bromo-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il) metil]tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina, 1,02 g (4,2 mmol, 2,0 meq) de 4-(4, 4, 5, 5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolan-2-il)-1H-indazol, 200,0 mg (0,28 mmol, 0,13 meq) de dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), etanol (20 ml), tolueno 40 ml, agua (4 ml), 800 mg de carbonato de sodio hasta 115-120 °C en el tubo de vidrio sellado durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminaron los disolventes por destilación al vacío, dando el producto en bruto. Se purificó el producto sólido en bruto mediante cromatografía en columna usando hexano y acetato de etilo, dando 0,8 mg (74,7 %) en forma de un sólido marrón claro.
- 10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) Valor de δ (ppm): 2,59(t, 4H, 2- CH_2), 2,90(s, 3H), 3,15(t, 4H, 2- CH_2), 3,64(t, 4H, 2- CH_2), 3,84(t, 4H, 2- CH_2), 3,92(2H, CH_2), 7,45(s, 1H), 7,94(s, 1H), 7,56(d, 1H), 7,58(d, 1H), 7,69(d, 1H), 7,43(d, 1H), 13,1(s, 1H). Masa: 514,0 [M+2], 513,0 [M+1]

15 **Ejemplo-24: preparación de 3-[2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]fenil]metanol (compuesto-4)**



- 20 Se calentó una mezcla de 0,5 g (1,05 mmol) de 4-[5-bromo-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il) metil]tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina, 0,32 g (2,10 mmol, 2,0 meq) de ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico, 100,0 mg (0,142 mmol, 0,13 meq) de dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), etanol (20 ml), tolueno 20 ml, agua (2 ml), 400 mg de carbonato de sodio hasta 115-120 °C en el tubo de vidrio sellado durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminaron los disolventes por destilación al vacío, dando el producto en bruto. Se purificó el producto sólido en bruto mediante cromatografía en columna usando hexano y acetato de etilo, dando 450 mg (86,5 %) en forma de un sólido amarillo.
- 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) Valor de δ (ppm): 2,57(t, 4H, 2- CH_2), 2,89(s, 3H, CH_3), 3,14(t, 4H, 2- CH_2), 3,60(t, 4H, 2- CH_2), 3,82(t, 4H, 2- CH_2), 3,89(s, 2H, CH_2), 4,47(d, 1H), 4,57(d, 2H), 7,29(t, 2H), 7,42(t, 2H), 7,99(s, 1H), 8,0(s, 1H). RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) Valor de δ (ppm): 33,8 (1C), 45,4(2C), 48,3(2C), 51,8(2C), 56,2(1C), 59,8(1C), 63,1(1C), 66,2(2C), 107,1(1 C), 121,4 (1C), 122,8(1C), 124,8(1C), 126,6(1C), 127,2(1C), 132,5(1C), 139,0 (1C), 141,2(1C), 142,8(1C), 147,7(1C), 154,4(1C). Masa: 504,1 [M+2], 503,1 [M+1]
- 30

Ejemplo-25: preparación de 3-[2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]anilina (compuesto-5)

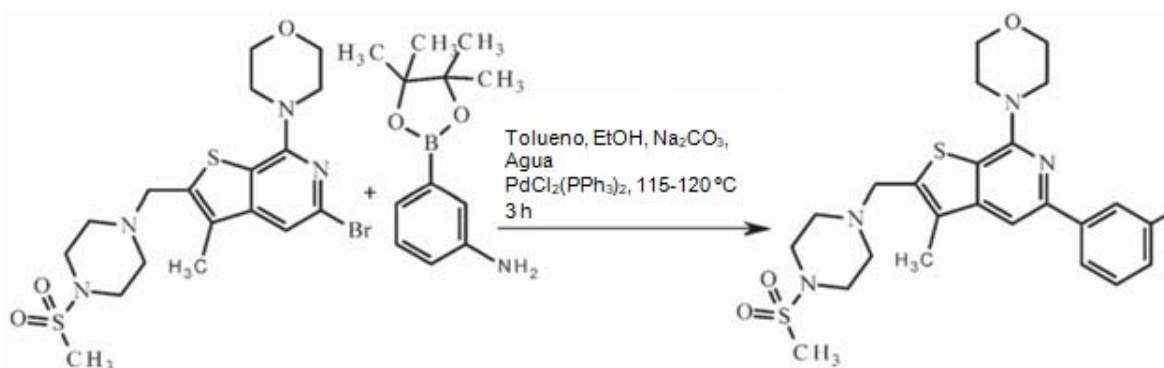


Se calentó una mezcla de 1,0 g (2,1 mmol) de 4-[5-bromo-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il) metil]tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina, 0,65 g (4,2 mmol, 2,0 meq.) de ácido 3-aminofenilborónico monohidratado, 200,0 mg (0,28 mmol, 0,13 meq) de dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), etanol (20 ml), tolueno (40 ml), agua (4 ml), 800 mg de carbonato de sodio hasta 125-130 °C en el tubo de vidrio sellado durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminaron los disolventes por destilación al vacío, dando el producto en bruto. Se purificó el producto sólido en bruto mediante recristalización usando hexano y acetato de etilo, dando 0,78 g (76,4 %) en forma de un sólido marrón claro.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) Valor de δ (ppm): 2,57(t, 4H, 2-CH₂), 2,89(s, 3H, CH₃), 3,14(t, 4H, 2-CH₂), 3,61(t, 4H, 2-CH₂), 3,80(t, 4H, 2-CH₂), 3,87(s, 2H, CH₂), 5,13(s, 2H, NH₂), 6,57(d, 1H), 7,0(t, 1H), 7,21(d, 1H), 7,38(s, 1H), 7,68(1H).

RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl₃) Valor de δ ppm): 33,8 (1C), 45,4(2C), 48,1(2C), 51,8(2C), 56,3(1C), 66,2(2C), 106,9(1C), 112,1(1C), 114,2(1C), 114,3(1C), 121,1(1C), 122,9(1C), 129,1(1C), 139,9(1C), 147,5(1C), 148,6(1C), 148,7(1C), 149,7(1C), 154,3(1C). Masa: 488,3 [M+1]

15 **Ejemplo-26: Preparación de 3-[3-metil-2-[(4-metil sulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-5-il]anilina (compuesto 8)**



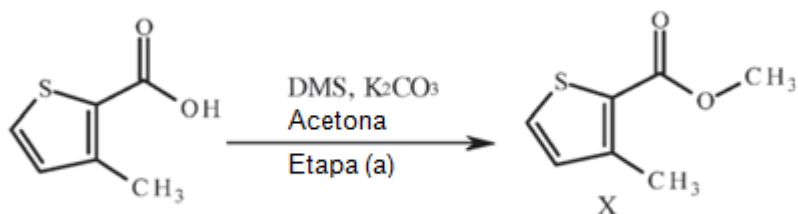
20 Se calentó una mezcla de 1,0 g (2,1 mmol) de 4-[5-bromo-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il) metil]tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina, 0,92 g (4,2 mmol, 2,0 meq) de éster de pinacol de ácido 3-aminofenilborónico, 200,0 mg (0,28 mmol, 0,13 meq) de dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), etanol (20 ml), tolueno (40 ml), agua (4 ml), 800 mg de carbonato de sodio hasta 125-130 °C en el tubo de vidrio sellado durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminaron los disolventes por destilación al vacío, dando el producto en bruto. Se purificó el producto sólido en bruto usando hexano y acetato de etilo, dando 0,82 g (80 %) en forma de un sólido marrón claro.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) Valor de δ (ppm): 2,57(t, 4H, 2-CH₂), 2,89(s, 3H, CH₃), 3,14(t, 4H, 2-CH₂), 3,60(t, 4H, 2-CH₂), 3,79(t, 4H, 2-CH₂), 3,88(s, 2H, CH₂), 6,87(s, 2H, NH₂), 7,32(s, 1H), 7,73(s, 1H), 8,93(s, 2H).

RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl₃) Valor de δ ppm): 33,8 (1C), 45,4(2C), 48,0(2C), 51,8(2C), 56,2(1C), 66,2(2C), 105,1(1C), 120,6(1C), 121,5(1C), 121,5(1C), 122,7(1C), 145,5(1C), 147,8(1C), 148,6(1C), 154,5(1C), 156,2(1C), 163,2(1C).

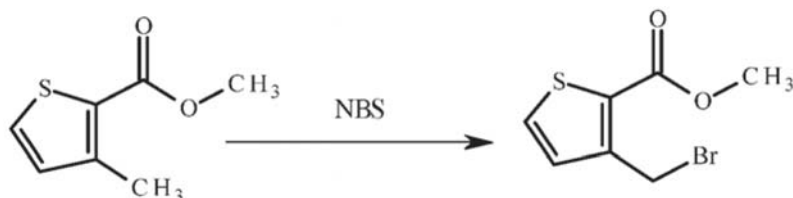
30 Masa: 491,3 [M+2], 490,3 [M+1]

Ejemplo-27: preparación de 3-metiltiofeno-2-carboxilato metílico



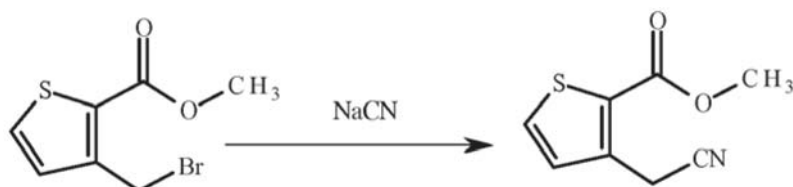
5 A una solución agitada de 100 g (0,7023 mol) de ácido 3-metil-2-tiofencarboxílico en 1000 ml de acetona, se añadieron 122,0 g (0,8827 mol) de carbonato de potasio en 500 ml de acetona y se añadieron gota a gota 89,0 g (0,7056 mol) de sulfato de dimetilo, mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a 25-30 °C. Una vez completada la adición, se agitó la solución a 25-30 °C durante 4 h. Se eliminó la acetona por destilación al vacío y se diluyó la mezcla de reacción con 3000 ml de agua mientras se mantenía a 25-30 °C enfriando y se extrajo con tres porciones de 1000 ml de acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo, se lavaron dos veces con porciones de 1000 ml de agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el acetato de etilo por destilación al vacío a 60 °C, dando 105,2 g (95,6 %) en forma de una masa oleosa de color amarillo claro con 99,8 % de pureza según la HPLC.

Ejemplo-28: preparación de 3-(bromometil) tiofeno-2-carboxilato metílico



15 A una solución agitada de 200 g (1,2805 mol) de 3-metiltiofeno-2-carboxilato metílico en 1220 ml de tetracloruro de carbono, se añadieron 228,0 g (1,2805 mol) de *N*-bromosuccinimida y 12,40 g (0,0512 mol) de peróxido de benzóilo mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a 25-30 °C. Una vez completada la adición, se calentó la mezcla de reacción a 75-80 °C y se agitó durante 4 h. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó con 100 ml de tetracloruro de carbono. Se secó la masa del filtrado con dos porciones de 1660 ml de carbonato de sodio al 5 % y dos veces con porciones de 1660 ml de agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el tetracloruro de carbono por destilación al vacío a 65 °C, dando el producto en bruto. Luego, se trituro el producto bruto con hexano (540 ml), dando 190,0 g (63,0 %) en forma de un sólido con 97,4 % de pureza según la HPLC.

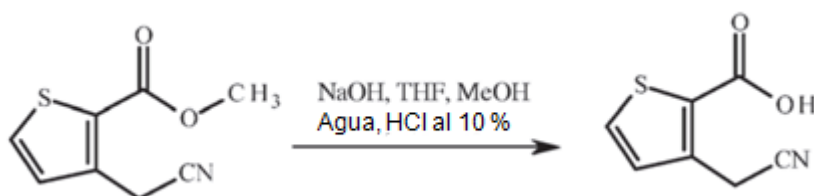
Ejemplo-29: preparación de 3-cianometil-2-tiofeno-2-carboxilato



30 A una solución agitada de 51,50 g (1,05 mol) de cianuro de sodio en 220 ml de agua, se añadieron 185,0 g (0,7868 mol) de 3-(bromometil) tiofeno-2-carboxilato y 500 ml de metanol. Una vez completada la adición, se calentó la mezcla de reacción a 50-55 °C y se agitó durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con 4800 ml de agua, mientras se mantenía a 25-30 °C mediante enfriamiento, y se extrajo con dos porciones de 1800 ml de acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo, se lavaron dos veces con porciones de 1800 ml de agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el acetato de etilo por destilación al vacío a 60 °C, dando el producto en bruto. Luego, se trituro el producto en bruto con hexano (680 ml), dando 119,0 g (83,0 %) en forma de un sólido marrón claro con 88,8 % de pureza según la HPLC.

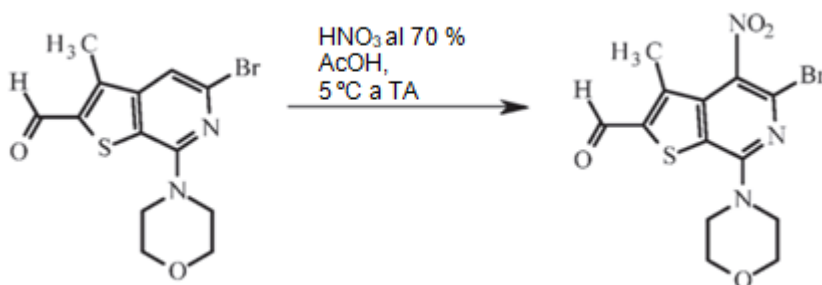
Ejemplo-30: preparación de ácido 3-cianometil-2-tiofencarboxílico

40



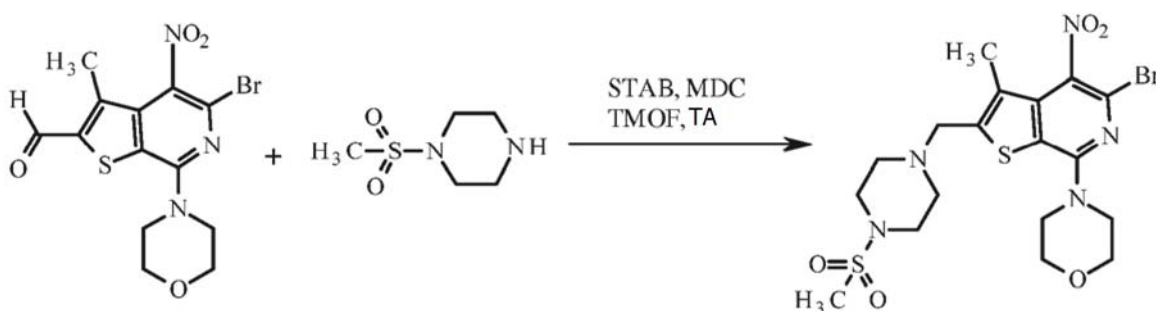
- Se disolvieron 115,0 g (0,6352 mol) de 3-cianometil-2-tiofeno-2-carboxilato en una mezcla de metanol (575 ml) y tetrahidrofurano (575 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (900 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, y se diluyó la mezcla de reacción con 3450 ml de agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con dos porciones de 1725 ml de acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo, se lavaron con 3450 ml de agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el acetato de etilo por destilación al vacío a 60 °C, dando el producto en bruto.
- 10 Luego, se trituró el producto en bruto con hexano (1150 ml), dando 95,2 g (89,7 %) en forma de un sólido blanquecino con 89,4 % de pureza según la HPLC.

Ejemplo-31: Preparación de 5-bromo-3-metil-7-morfolin-4-nitro-tieno[2,3-c]piridin-2-carbaldehído:

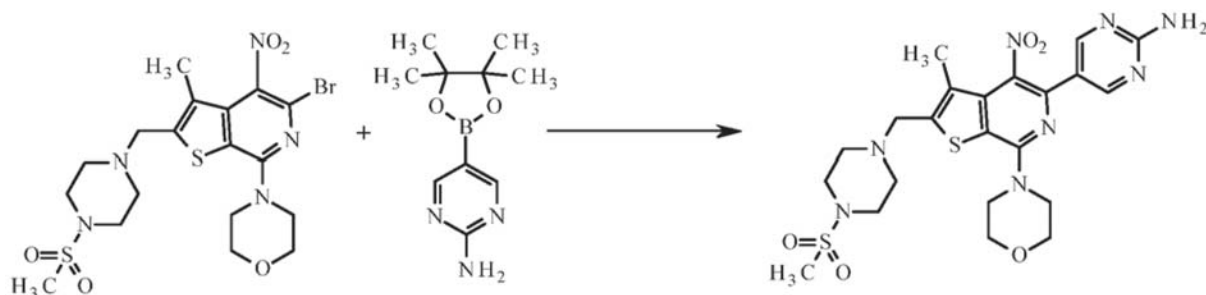


- Se hizo reaccionar una mezcla de 13 g (38 mmol) de 5-bromo-3-metil-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-2-carbaldehído con 11,2 ml (95 mmol, 2,3 meq) de ácido nítrico al 70 % en ácido acético (200 ml) a 5-10 °C en un matraz de fondo redondo de 4 bocas durante 1 h. Se inactivó la mezcla de reacción en hielo picado y se filtró, proporcionando 12,5 g de 5-bromo-3-metil-7-morfolin-4-nitro-tieno[2,3-c]piridin-2-carbaldehído en forma de un sólido de color verde amarillento. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2,58 (s, 3H, CH₃); 3,89 (m, 8H, 4 X CH₂); 10,34 (s, 1H, CHO). Masa: 388,1 [M+2]

Ejemplo-32: Preparación de 4-[5-bromo-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-4-nitro-tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina

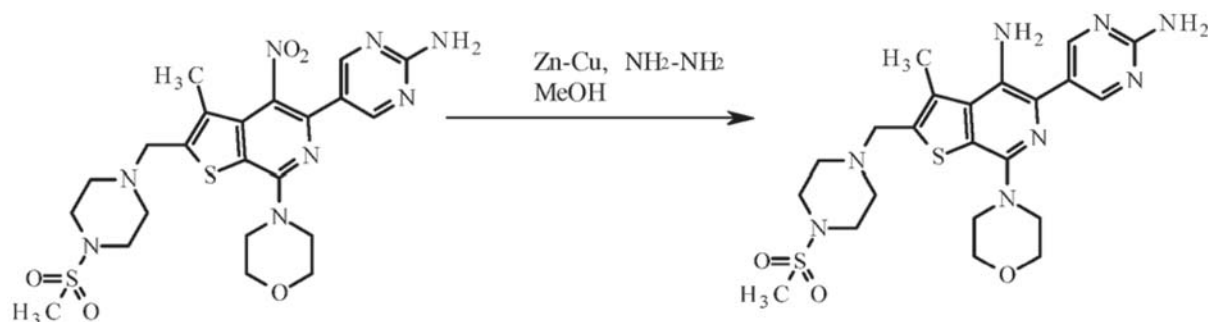


- Se hizo reaccionar una mezcla de 500 mg (1,3 mmol) de 5-bromo-3-metil-7-morfolin-4-nitro-tieno[2,3-c]piridin-2-carbaldehído con 366 mg (2,2 mmol, 1,6 meq) de 1-metilsulfonilpiperazina en presencia de 5,92 g (55,8 mmol, 40 meq) de trimetilortoformiato (TMOF), seguido de la reducción usando 1,37 g (6,5 mmol, 5,0 meq) de triacetoxiborohidruro de sodio (STAB) en cloruro de metileno a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se eliminó el disolvente por destilación, y el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo y hexano, proporcionando 600 mg de 4-[5-bromo-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-4-nitro-tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina en forma de un sólido de color amarillo.
- RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2,07 (s, 3H, CH₃); 2,60-2,62 (m, 4H, 2 X CH₂); 2,90 (s, 3H, CH₃); 3,12-3,13 (m, 4H, 2 X CH₂); 3,76 (s, 8H, 4 X CH₂); 3,89 (s, 2H, CH₂).

Ejemplo 33: Preparación de 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-4-nitrotieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2-amina (compuesto 9)

5 Se calentó una mezcla de 750 mg (14,4 mmol) de 4-[5-bromo-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-4-nitrotieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina, 640 mg (28,9 mmol, 2,0 meq) de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina, tolueno (30 ml), etanol (15 ml), carbonato sódico ac. (3 ml) y 132 mg (0,13 meq) de PdCl₂(TPP)₂ hasta 115-120 °C en un tubo de vidrio sellado durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminaron los disolventes por destilación al vacío, dando el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando una mezcla de acetato de etilo, hexano y metanol, proporcionando 500 mg de 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-4-nitro-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2-amina en forma de polvo de color amarillo.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2,11 (s, 3H, CH₃); 2,60-2,62 (m, 4H, 2 X CH₂); 2,90 (s, 3H, CH₃); 3,13-3,14 (m, 4H, 2 X CH₂); 3,74-3,78 (s, 8H, 4 X CH₂); 3,90 (s, 2H, CH₂); 8,41 (s, 2H, Ar-H).

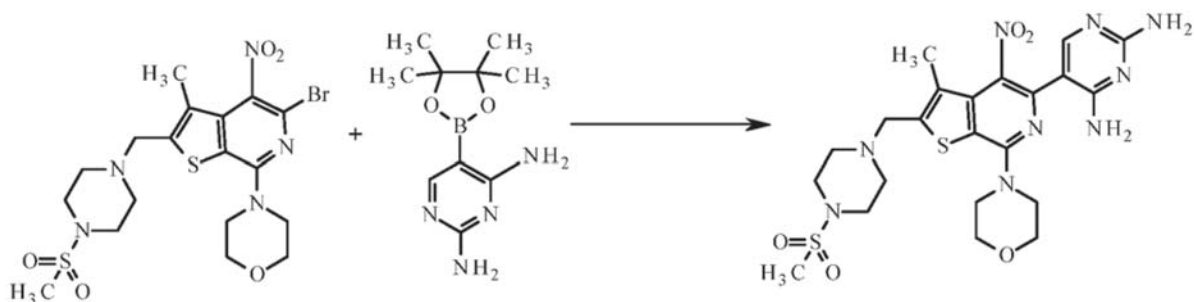
Ejemplo 34: Preparación de 5-(2-amino-pirimidin-5-il)-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-4-amina (compuesto 10)

20 Se redujo una mezcla de 50 mg (0,09 mmol) 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-4-nitrotieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2-amina usando 120 mg (0,9 mmol, 10,0 meq) de complejo de cinc-cobre y 80 % de hidrato de hidrazina (2,4 ml) en metanol (5 ml) a 50-55 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 7 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminó el disolvente por destilación al vacío, dando el producto en bruto. Se extrajo el producto con cloroformo (200 ml) y se lavó con agua. Se secó la solución sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Se eliminó el disolvente por destilación usando vacío, dando 20 mg de 5-(2-amino-pirimidin-5-il)-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-4-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido. La pureza según la HPLC es > 95 %.

30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2,64 (s, 3H, CH₃); 2,66-2,68 (m, 4H, 2 X CH₂); 2,81 (s, 3H, CH₃); 3,28-3,30 (m, 4H, 2 X CH₂); 3,36-3,38 (m, 4H, 2 X CH₂); 3,78 (s, 2H, CH₂); 3,88-3,90 (m, 4H, 2 X CH₂); 4,00 (s a, 2H, NH₂, D₂O intercambiable); 5,18 (s, 2H, NH₂, D₂O intercambiable); 8,69 (s, 2H, Ar-H). Masa: 519,6 [M+1]

Ejemplo 35: Preparación de 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-4-nitrotieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidina-2,4-diamina (compuesto 11)

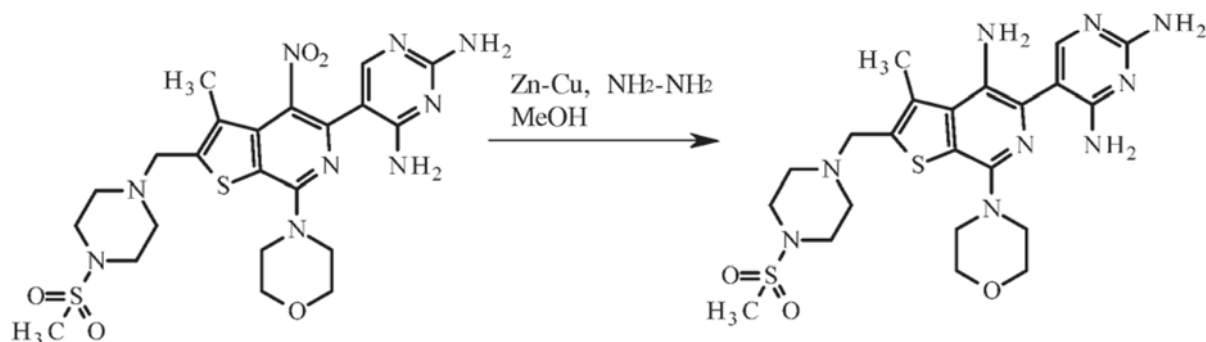
35



Se condensó una mezcla de 55 mg (0,106 mmol) de 4-[5-bromo-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-4-nitrotieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2,4-diamina en bruto (preparada mediante la reacción de 0,5 g (2,4-diamino-5-bromopirimidina y 1,34 g de bis(pinacolato)diboro en presencia de PdCl₂(TPP)₂, y se calentaron acetato de potasio en 1,4-dioxano), tolueno (4 ml), etanol (4 ml), carbonato de sodio ac. (0,4 ml) y 10 mg de PdCl₂(TPP)₂ hasta 115-120 °C en un tubo de vidrio sellado durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminaron los disolventes por destilación al vacío, dando el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando una mezcla de acetato de etilo, hexano y metanol, proporcionando 10 mg de 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-4-nitro-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidina-2,4-diamina en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2,18 (s, 3H, CH₃); 2,67-2,69 (m, 4H, 2 X CH₂); 2,82 (s, 3H, CH₃); 3,29-3,30 (m, 4H, 2 X CH₂); 3,72-3,74 (m, 4H, 2 X CH₂); 3,82 (s, 2H, CH₂); 3,88-3,89 (m, 4H, 2 X CH₂); 5,12 (s a, 2H, NH₂, D₂O intercambiable); 5,50 (s a, 2H, NH₂, D₂O intercambiable); 7,94 (s, 1H, Ar-H). Masa: 564,06 [M+1]; CDB: 249-252 °C.

Ejemplo 36: Preparación de 5-[4-amino-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolinotieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidina-2,4-diamina (compuesto 12)



Se redujo una mezcla de 110 mg (0,19 mmol) de 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-4-nitrotieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidina-2,4-diamina usando 300 mg (1,95 mmol, 10,0 meq) de complejo de cinc-cobre y 80 % de hidrato de hidrazina (6,0 ml) en metanol (20 ml) a 50-55 °C bajo atmósfera de nitrógeno para 7 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminó el disolvente por destilación al vacío, dando el producto en bruto. Se extrajo el producto con cloroformo (200 ml) y se lavó con agua. Se secó la solución sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Se separó el disolvente por destilación usando vacío seguido de purificación en columna, dando 57 mg de 5-[4-amino-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolinotieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidina-2,4-diamina en forma de un sólido de color amarillo pálido. La pureza según la HPLC es > 95 %.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2,63 (s, 3H, CH₃); 2,67-2,68 (m, 4H, 2 X CH₂); 2,81 (s, 3H, CH₃); 3,30-3,32 (m, 8H, 4 X CH₂); 3,78 (s, 2H, CH₂); 3,89-3,90 (m, 4H, 2 X CH₂); 4,03 (s, 2H, NH₂, D₂O intercambiable); 4,84 (s, 2H, NH₂, D₂O intercambiable); 5,55 (s a, 2H, NH₂, D₂O intercambiable); 8,17 (s, 1H, Ar-H). Masa: 534,2 [M+1]

Ensayos biológicos:

A: Estudios *in vitro*: Para los estudios *in vitro*, se disuelven los Compuestos 1 y 2 en medio de cultivo celular y DMSO a una concentración de 10 mM. Se diluye la solución madre adicionalmente con el mismo medio de cultivo celular y se usa a concentraciones de 0,01 μm a 10 μm. Para el estudio, cuyos resultados se desvelan en la presente memoria, se usan estirpes celulares de tumores sólidos de pulmón, mama, páncreas, próstata y glioma.

La proliferación celular mediante el ensayo de MTT se realizó de la siguiente manera: Se sembraron de 1.000 a 10.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos y se añadieron por triplicado diferentes concentraciones de Compuesto 1 y 2 que variaban entre 10, 1 μm y 0,1 μm. Después de incubar las células con el Compuesto 1 y 2 durante el período de tiempo requerido de 24 a 72 h, se añadieron 15 μl de MTT a 5 mg/ml y se incubaron durante 4 h más a 37 °C y CO₂ al 5 %. Tras 4 h, se disolvieron los cristales de formazán en tampón solubilizante durante la noche a 37 °C. Se midió la absorbancia en el lector Elisa a una longitud de onda dual de 570-630 nm. Mediante el ensayo de

MTT, se calculan los valores de CI_{50} de los Compuestos 1 y 2. Los valores de CI_{50} obtenidos mediante el ensayo de MTT se presentan en la tabla que se muestra en la figura 1.

B: Estudios *in vivo*:

5

a. DMT (Estudio de la Dosis Máxima Tolerada en ratones)

El método se realizó según el procedimiento de la OCDE. El estudio se llevó a cabo usando 5 ratones albinos suizos (2 machos + 3 hembras) con un peso de entre 18-30 g. Se mantuvo a todos los animales en ayunas durante 3 h antes de la administración oral del fármaco. Tras su preparación, se administra la muestra de inmediato al cuerpo de todos los animales según el peso. Tras la administración del fármaco, se observaron todos los animales durante ½ hora, 1 h, 2 h, 4 h, y se observó la mortalidad durante 14 días. Al final de los 14 días, se sometieron todos los animales supervivientes a autopsia, y se abrió el estómago y se observó la absorción del fármaco a través del GIT. El resultado se da en la Figura-1.

15

➤ COMPUESTO 2: DMT > 2000 mg/kg, por vía oral (una sola dosis y 14 días de observación)

➤ COMPUESTO 1: DMT = 500 mg/kg, por vía oral (una sola dosis y 14 días de observación)

20

b. Antagonismo de tumor inducido por MIApaca - 2 en ratones atímicos:

Este estudio se llevó a cabo con 20 ratones atímicos machos. Se pesaron los ratones atímicos inicialmente antes de la inoculación de la estirpe celular y se dividieron en cuatro grupos.

Grupo-I : Control positivo (5 machos)

Grupo-II : COMPUESTO 2 (5 machos) (200 mg/kg, por vía oral)

Grupo-III : COMPUESTO 1 (5 machos) (50 mg/kg, por vía oral)

Grupo-IV : Patrón (5 machos) (clorhidrato de Erlotinib - 50 mg/kg, por vía oral y clorhidrato de Gemcitabina- 120 mg/kg i.p.)

25

Se inoculó la estirpe celular a ratones atímicos por vía subcutánea en el flanco de la extremidad posterior derecha a una concentración de 1×10^7 células/0,2 ml. Los animales fueron observados diariamente para detectar la aparición de tumores. El volumen del tumor se midió usando la fórmula $\frac{1}{2} l \times w^2$ (l = longitud del tumor y w = anchura del tumor). Cuando el volumen medio del tumor se registró por encima de 400 mm³, se inició el tratamiento con los fármacos anteriores. Los fármacos anteriores se administraron por vía oral diariamente durante 30 días, excepto que el clorhidrato de Gemcitabina se administró el primer y tercer día de cada semana. Se tomó diariamente el peso de los ratones atímicos antes de la dosificación y la medición del tumor se realizó en días alternativos usando un calibrador Vernier digital. Los animales supervivientes se sacrificaron una vez completada la dosificación durante 30 días y se recogieron los órganos (tumor con piel y páncreas). Los ratones murieron durante el experimento, se extrajo el tumor con piel y páncreas, y el tumor con piel se almacenó en formol tamponado al 10 % y el páncreas se almacenó en la solución de Bouin. Tras su extracción, todos los órganos se enviaron a examen histopatológico. Los resultados observados se explican a continuación.

30

35

40

Control: Se observó que el área tumoral media era de 33,13 mm². Dos de cada 5 (40 %) tumores no mostraron ninguna invasión en el tejido circundante, mientras que número similar (40 %) mostró invasión vascular. Un tumor mostró diseminación hacia la dermis.

45

COMPUESTO 2 (200 mg/kg, por vía oral): El área tumoral media fue de 10,90 mm². Se localizaron tres de cada 5 (60 %) tumores y no se observó invasión tumoral, mientras que el resto (40 %) mostró invasión vascular.

COMPUESTO 1 (50 mg/kg, por vía oral): El área tumoral media fue de 8,60 mm² y solo 1/5 (20 %) mostró invasión en el músculo subyacente, mientras que el 80 % restante no mostró mucha actividad. Los resultados se muestran en la Figura 2.

50

Patrón [Erlotinib (50 mg/kg, por vía oral) + Gemcitabina (120 mg/kg, i.p)]: El área tumoral media fue de 11,10 mm². 1 muestra no tenía presencia de tumor, mientras que el 60 % del tumor no mostró invasión y solo 1 (20 %) mostró invasión vascular.

55

c. Antagonismo del tumor inducido por NCI-H292 en ratones atímicos:

El estudio se llevó a cabo con 15 ratones atímicos (8 machos + 7 hembras). Se tomó el peso de los ratones atímicos inicialmente antes de la inoculación de la estirpe celular y se realizó en grupos. La agrupación es la siguiente:

Grupo-I: Control positivo (4 machos + 1 hembra)

60

Grupo- II: COMPUESTO 2 (2 machos + 3 hembras) (200 mg/kg, por vía oral) (se muestra en la Figura 4)

Group - III: COMPUESTO 1 (2 machos + 3 hembras) (50 mg/kg, por vía oral) (se muestra en la Figura 3)

5 Se inoculó la estirpe celular a ratones atímicos por vía subcutánea en el flanco de la extremidad posterior derecha a una concentración de $6,25 \times 10^5$ células/0,2 ml. Los animales fueron observados diariamente para detectar la aparición de tumores. El volumen del tumor se midió usando la fórmula $\frac{1}{2} l \times w^2$ (l = longitud del tumor y w = anchura del tumor). Cuando el volumen medio del tumor se registró por encima de 400 mm^3 , se iniciará el tratamiento con los fármacos anteriores. Los fármacos anteriores se administraron por vía oral diariamente durante 40 días. Se tomó diariamente el peso de los ratones atímicos antes de la dosificación y la medición del tumor se realizó en días alternativos usando un calibrador Vernier digital. Los animales supervivientes se sacrificaron una vez completada la dosificación durante 10 40 días y se recogieron los órganos (tumor con piel e hígado). Los ratones murieron durante el experimento, se recogió el tumor con piel e hígado, y se almacenó en formol tamponado al 10 %. Tras su extracción, todos los órganos se enviaron a examen histopatológico.

Observaciones histopatológicas:

15 El informe histopatológico sugiere que, en el control positivo, resultó estar presente el tumor subcutáneo con invasión muscular en todos los animales (5 animales). El COMPUESTO 2 al nivel de dosis de 200 mg/kg durante el tratamiento de 7 días mostró la eliminación del tumor en todos los animales (5/5). El COMPUESTO 1 al nivel de dosis de 50 mg/kg durante 20 15 días mostró la eliminación del tumor en el 80 % de los animales (4/5). Por lo tanto, se sugiere la actividad antitumoral contra NCI-H292 (cáncer de pulmón resistente a Erlotinib).

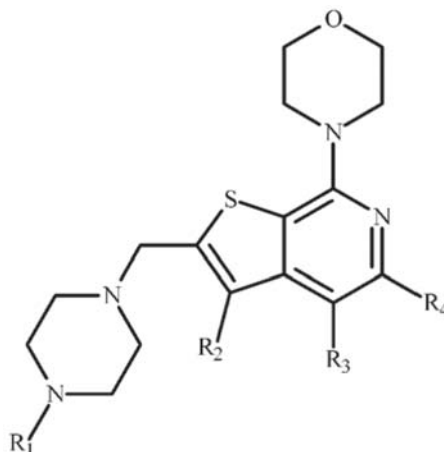
Ventajas:

- 25
1. Nuevos compuestos de 7-(morfolinil)-2-(*N*-piperazinil)-metiltieno[2,3-*c*]piridinas de fórmula-I que son útiles en el tratamiento de enfermedades cancerosas en especies de sangre caliente.
 2. El proceso resulta proporcionar nuevos productos intermedios.
 3. El proceso también da lugar a la preparación de derivados de tieno[2,3-*c*]piridina de grado puro de fórmula-I convenientes para cualquier escala de operación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de 7-(morfolinil)-2-(*N*-piperazinil)metiltieno[2,3-*c*]piridina de Fórmula-I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5



Fórmula-I

en la que:

10

R₁ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R₅, -S(O)₂R₅, -C(O)₂R₅, alquilo C₁-C₆ sustituido con R₆, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con R₆, arilo, arilo sustituido con R₆ o heteroarilo sustituido con R₆;

15

R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, -OH, -SH, halo, amino, ciano, -nitro, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, -C(O)R₅, -S(O)₂R₅, -C(O)₂R₅, -C=C(H)-R₆, aminocarbonilo sustituido con R₆, grupo alquilamino sustituido con R₆ y que contiene opcionalmente cicloalquilo C₃-C₆, alquilaminocarbonilo, heteroarilo opcionalmente sustituido con H o amino, heteroarilo bicíclico o tricíclico condensado que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o arilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroxilalquilo, amino, aminoalquilo, aminocarbonilo, ciano, halógeno, ariloxi o R₆;

20

R₅ es H, alquilo, amino, arilo sustituido con R₆, heteroarilo sustituido con R₆, heteroarilo condensado sustituido con R₆ o -trifluorometilo;

R₆ es H, hidroxil, halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C₁-C₆.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, compuesto que es:

25

- i) 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolinotieno[2,3-*c*]piridin-5-il]pirimidin-2-amina;
- ii) 5-[2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-*c*]piridin-5-il]pirimidin-2-amina;
- iii) 4-[5-(1-*H*-indazol-4-il)-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]tieno[2,3-*c*]piridin-7-il]morfolina;
- iv) [3-[2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-*c*]piridin-5-il]fenil]metanol;
- v) 3-[2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-*c*]piridin-5-il]anilina;
- vi) 4-[5-(1-*H*-indazol-4-il)-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]tieno[2,3-*c*]piridin-7-il]morfolina;
- vii) [3-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolinotieno[2,3-*c*]piridin-5-il]fenil]metanol;
- viii) 3-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolinotieno[2,3-*c*]piridin-5-il]anilina;
- ix) 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-4-nitrotieno[2,3-*c*]piridin-5-il]pirimidin-2-amina;
- x) 5-(2-amino-pirimidin-5-il)-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-*c*]piridin-4-amina;
- xi) 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-4-nitrotieno[2,3-*c*]piridin-5-il]pirimidin-2,4-diamina; o
- xii) 5-[4-amino-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolinotieno[2,3-*c*]piridin-5-il]pirimidina-2,4-diamina.

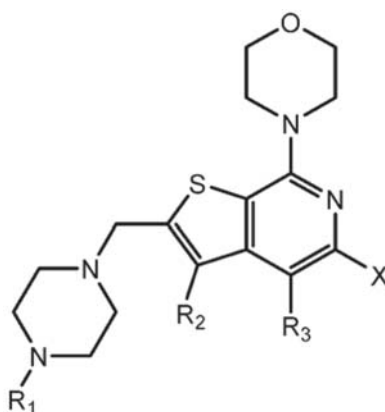
40

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, compuesto que es 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolin-tieno[2,3-*c*]piridin-5-il]pirimidin-2-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, compuesto que es 5-[2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolinotieno[2,3-*c*]piridin-5-il]pirimidin-2-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, compuesto que es un compuesto de Fórmula-II



Fórmula-II

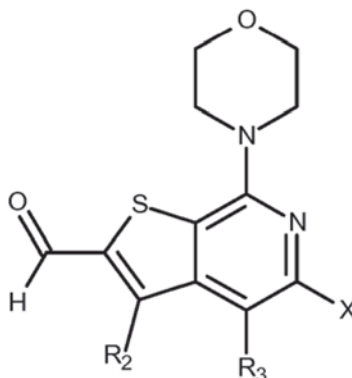
en la que X es halógeno.

5

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, compuesto que es:

- 10 i) 4-[5-bromo-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-4-nitrotieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina;
 ii) 4-[5-bromo-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina; o
 iii) 4-[5-bromo-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina.

7. Un compuesto of Fórmula-III,



Fórmula-III

15

en la que:

- 20 R₂ y R₃ son cada uno independientemente H, -OH, -SH, halo, amino, ciano, -nitro, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, -C(O)R₅, -S(O)₂R₅, -C(O)₂R₅, -C=C(H)-R₆, aminocarbonilo sustituido con R₆ y que contiene opcionalmente cicloalquilo C₃-C₆, alquilaminocarbonilo, heteroarilo opcionalmente sustituido con H o heteroarilo bicíclico o tricíclico condensado con amino que contiene 1,2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o arilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroxilalquilo, amino, aminoalquilo, aminocarbonilo, ciano, halógeno, ariloxi o R₆;
 25 y X es un halógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, compuesto que es:

- 30 i) 5-bromo-3-metil-7-morfolin-4-nitro-tieno[2,3-c]piridin-2-carbaldehído;
 ii) 5-bromo-3-metil-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-2-carbaldehído; o
 iii) 5-bromo-7-morfolin-tieno[2,3-c]piridin-2-carbaldehído.

9. Una composición farmacéutica que comprende:

- 35 (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según lo definido en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 (b) un portador, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal.
11. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer.
12. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de cerebro o cáncer de ovario.
- 10 13. El compuesto para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, en el que el tratamiento del cáncer comprende administrar por vía oral, parenteral o rectal a un ser humano una cantidad eficaz contra el cáncer del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

	Tipo de estirpe celular	Valores de CI (nM)		
		GDC-0941	Compuesto 1	Compuesto 2
NCI-H292	Cáncer de pulmón	638 (Lit: 750)	836	643
HCC827	Cáncer de pulmón	1.397 (Lit: 1.200)	1.708	1.495
A549	Cáncer de pulmón	8.776 (Lit: 6.800)	3.491	2.009
MDA-MB-361	Cáncer de mama	114 (Lit: 140)	364	151
MDAMB-231	Cáncer de mama	>10.000 (Lit: >10.000)	4.033	9.793
MIAPaCa-2	Cáncer de páncreas	1.766	1.128	1.064
PC3	Cáncer de próstata	1.048	1.439	1.060
U-87	Glioma	>10.000	5.349	10.000

Figura-1: Actividad antiproliferativa del Compuesto 1 y 2 en diferentes estirpes celulares de tumores sólidos

N.º de muestra	Grupo	N.º de animales	Volumen del tumor inicial (Media ± ETM)	Volumen del tumor tras el tratamiento (Media ± ETM)			
				Tercer día	Séptimo día	Decimo quinto día	Vigésimo tercer día
I	Control (Vehículo) (Goma acacia al 2 % + SLS al 2 %)	5	273,84 ± 77,35	325,04 ± 63,56	507,48 ± 61,10	1.020,8 ± 190,96	2.098,8 ± 174,34
II	Compuesto 2 (200 mg/kg, por vía oral)	5	398,39 ± 53,20	355,95 ± 43,13	240,90 ± 22,83	116,41 ± 21,98	35,13 ± 2,07***
III	Nombre de la estirpe celular	5	421,27 ± 113,24	387,16 ± 102,90	280,22 ± 76,03	130,82 ± 55,19	40,13 ± 31,89***
IV	Patrón [Erlotinib (50 mg/kg, por vía oral) + Gemcitabina (120 mg/kg, i.p.)]	5	342,47 ± 64,06	322,57 ± 49,75	194,58 ± 27,56	86,28 ± 18,23	20,72 ± 8,91***

Figura 2: Actividad antitumoral del COMPUESTO 1 y del COMPUESTO 2 contra tumor inducido por la estirpe celular pancreática MIAPaca-2 en ratones atímicos

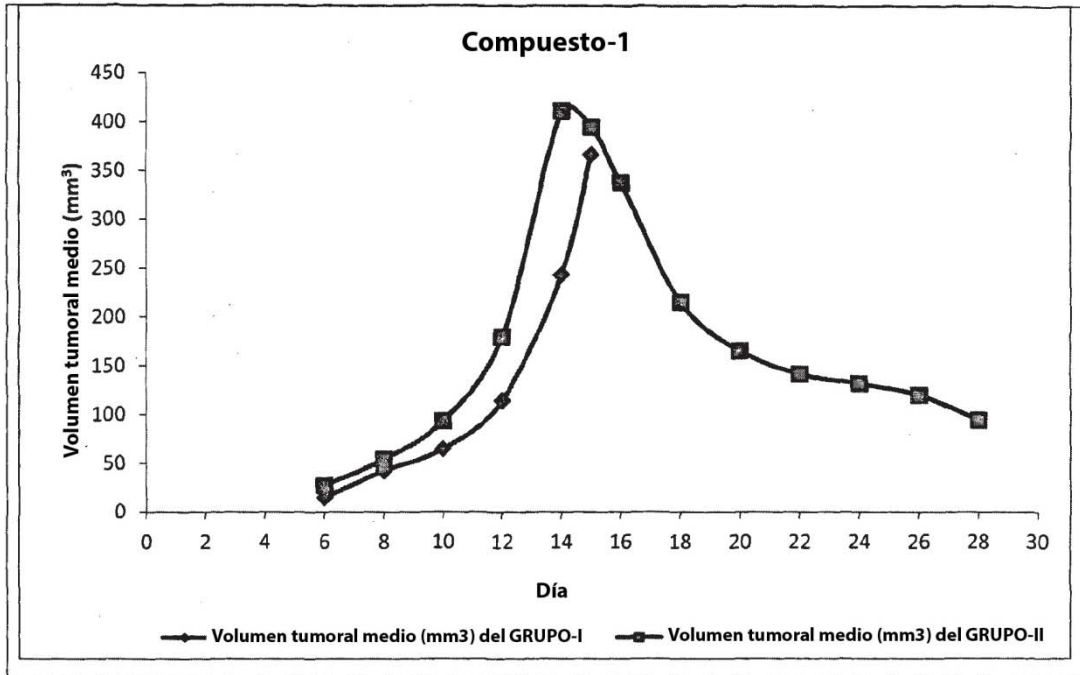


Figura 3: Actividad antitumoral del COMPUESTO 1 contra tumor inducido por HCl-H292 (Cáncer de pulmón/ resistente a Erlotinib)

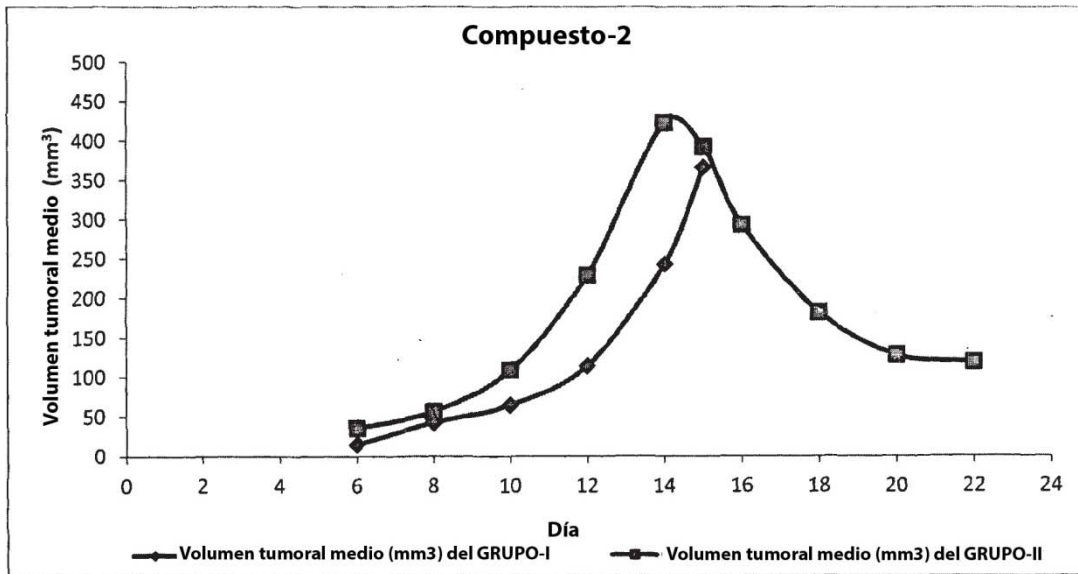


Figura 4: Actividad antitumoral del COMPUESTO 2 contra tumor inducido por HCl-H292 (Cáncer de pulmón/ resistente a Erlotinib)