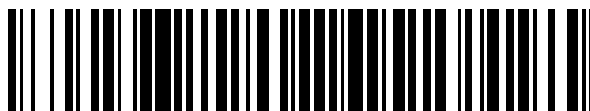


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 480**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2016 PCT/EP2016/064433**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2016 WO16207225**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2016 E 16733379 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 3313851**

54 Título: **Nuevos derivados de hidroxiéster, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

23.06.2015 FR 1555752

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

11.05.2020

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (50.0%)
35, Rue de Verdun
92284 Suresnes, FR y
VERNALIS (R&D) LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SZLÁVIK, ZOLTÁN;
KOTSCHY, ANDRÁS;
CHANRION, MÁIA;
DEMARLES, DIDIER;
GENESTE, OLIVIER;
DAVIDSON, JAMES EDWARD PAUL;
MURRAY, JAMES BROOKE;
SIPOS, SZABOLCS;
PACZAL, ATTILA y
BÁLINT, BALÁZS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Nuria

ES 2 759 480 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

Nuevos derivados de hidroxiéster, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de hidroxiéster, a un proceso para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los compuestos de la presente invención son nuevos y tienen características farmacológicas muy valiosas en el campo de la apoptosis y la cancerología.

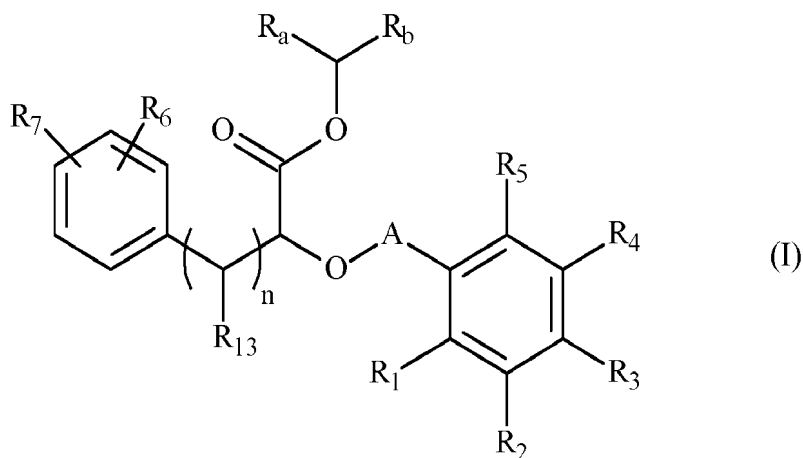
10 La apoptosis, o muerte celular programada, es un proceso fisiológico que es crucial para el desarrollo embrionario y el mantenimiento de la homeostasia de los tejidos.

15 La muerte celular de tipo apoptótica implica cambios morfológicos como la condensación del núcleo, la fragmentación del ADN y también fenómenos bioquímicos tales como la activación de las caspasas que producen daño a los componentes estructurales clave de la célula, induciendo por tanto su desensamble y la muerte. La regulación del proceso de la apoptosis es compleja e implica la activación o la represión de varias vías de señalización intracelular (Coy S. *et al.*, *Nature Review Cancer* 2002, 2, 647-656).

20 La desregulación de la apoptosis está implicada en determinadas patologías. El aumento de la apoptosis se asocia con enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la isquemia. A la inversa, los déficits en la implementación de la apoptosis juegan un papel importante en el desarrollo de los cánceres y su quimiorresistencia, en las enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias e infecciones víricas. Por consiguiente, la ausencia de apoptosis es una de las firmas fenotípicas de cáncer (Hanahan D. *et al.*, *Cell* 2000, 100, 57-70).

30 Las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 se asocian con numerosas patologías. La implicación de las proteínas de la familia Bcl-2 se describen en numerosos tipos de cánceres, tales como el cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de vejiga, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, leucemia linfocítica crónica, linfoma, mieloma, leucemia mieloide aguda, cáncer de páncreas, etc. La expresión en exceso de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 está implicada en la tumorigénesis, resistente a la quimioterapia y en el pronóstico clínico de pacientes afectados por cáncer. De forma destacable, Mcl-1, un miembro antiapoptótico de la familia Bcl-2, está expresado en exceso en diversos tipos de cánceres (Beroukhim R. *et al.*, *Nature* 2010, 899-905). Existe, por lo tanto, una necesidad terapéutica de compuestos que inhiban la actividad antiapoptótica de las proteínas de la familia Bcl-2. Recientemente, se han descrito derivados de tienopirimidina como inhibidores del canal de potasio (documento WO 2013/072694), como inhibidores de c-Met (documento CN 102464667), como inductores de la apoptosis (Kemnitzer *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 3536-40), o como inhibidores de Mcl-1 (documento EP 2 886 545) útiles para el tratamiento de cánceres.

40 Además de ser nuevos, los compuestos de la presente invención tienen propiedades proapoptóticas que hacen posible usarlos en patologías que implican un defecto de la apoptosis, tales como, por ejemplo, en el tratamiento del cáncer y de las enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias. La presente invención se refiere más especialmente a compuestos de fórmula (I):

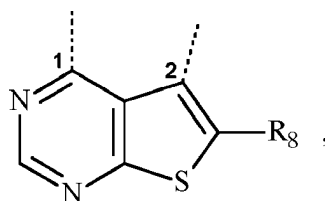


45

en donde:

♦ A representa el grupo

50



en el que 1 está unido al átomo de oxígeno y 2 está unido al anillo de fenilo,

- 5
 ♦ R₁ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, -NR₁₁R₁₁', -Cy₆, o un átomo de halógeno,
- 10
 ♦ R₂, R₃, R₄ y R₅ independientemente unos de otros representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquil(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-alquil(C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-alquil(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alquil(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', -SO₂-alquilo(C₁-C₆), o los sustituyentes de uno de los pares (R₂, R₃), (R₃, R₄), (R₄, R₅), cuando se injerta en dos átomos de carbono adyacentes, forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un anillo aromático o no aromático compuesto de 5 a 7 elementos de anillo, que pueden contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el anillo resultante puede estar sustituido por un grupo seleccionado de un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, -NR₁₁R₁₁', -alquilo(C₀-C₆)-Cy₁, o un oxo,
- 15
 ♦ R₆ y R₇ independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquil(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-alquil(C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-Cy₁, -alquil(C₀-C₆)-Cy₁, -alqueno(C₂-C₆)-Cy₁, -alquino(C₂-C₆)-Cy₁, -O-alquil(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alquil(C₁-C₆)-NP₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', -SO₂-alquilo(C₁-C₆), o los sustituyentes del par (R₆, R₇), cuando se injerta en dos átomos de carbono adyacentes, forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un anillo aromático o no aromático compuesto de 5 a 7 elementos de anillo, que pueden contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el anillo resultante puede estar sustituido por un grupo seleccionado de un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, -NR₁₁R₁₁', -alquilo(C₀-C₆)-Cy₁, o un oxo,
- 20
 ♦ R₈ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, -Cy₃, -alquil(C₁-C₆)-Cy₃, -alqueno(C₂-C₆)-Cy₃, -alquino(C₂-C₆)-Cy₃, -Cy₃-Cy₄, -alquino(C₂-C₆)-O-Cy₃, -Cy₃-alquil(C₁-C₆)-O-alquil(C₀-C₆)-Cy₄, un átomo de halógeno, un grupo ciano, -C(O)-R₁₂ o -C(O)-NR₁₂R₁₂',
- 25
 ♦ R₉ y R₉', independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, -alquil(C₀-C₆)-Cy₁, o los sustituyentes del par (R₉, R₉') forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo aromático o no aromático compuesto de 5 a 7 elementos de anillo, que pueden contener, además del átomo de nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el átomo de nitrógeno en cuestión puede estar sustituido por un grupo que representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, y entendiéndose que uno o más de los átomos de carbono de los posibles sustituyentes, pueden estar deuterados,
- 30
 ♦ R₁₀ representa -Cy₁, -Cy₁-alquilo(C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-alquilo(C₀-C₆)-O-alquilo(C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-alquilo(C₀-C₆)-NR₉-alquilo(C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-Cy₂-O-alquilo(C₀-C₆)-Cy₅, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉R₉', -OR₉, -NR₉-C(O)-R₉', -O-alquil(C₁-C₆)-OR₉, -SO₂-R₉, -C(O)-OR₉ o -NH-C(O)-NH-R₉,
- 35
 ♦ R₁₁, R₁₁', R₁₂ y R₁₂' independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido,
- 40
 ♦ R₁₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆),
- 45
 ♦ R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- 50
 ♦ R_b representa un grupo -O-C(O)-O-R_c, un grupo -O-C(O)-NR_cR_c' o un grupo -O-P(O)(OR_c)₂,
- 55
 ♦ R_c y R_c', independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), un grupo alcocarbonil(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), o los sustituyentes del par (R_c, R_c') forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo no aromático compuesto de 5 a 7 elementos de anillo, que pueden contener, además del átomo de nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- 60
 ♦ Cy₁, Cy₂, Cy₃, Cy₄, Cy₅ y Cy₆, independientemente entre sí, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo,
- ♦ n es un número entero igual a 0 o 1,

entendiéndose que:

- "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, bifenilo, indanilo o indenilo,
- "heteroarilo" significa cualquier grupo monocíclico o bicíclico compuesto de 5 a 10 elementos de anillo, que tiene al menos una fracción aromática y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno,
- "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico, no aromático, monocíclico o bicíclico que contiene de 3 a 10 elementos de anillo,
- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático, monocíclico o bicíclico, que contiene de 3 a 10 elementos de anillo, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, que puede incluir sistemas anulares condensados, de puente o espirocíclicos,

siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo como se ha definido y los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, estar sustituidos con de 1 a 4 grupos seleccionados entre alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, grupo alqueniilo(C₂-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, grupo alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquil(C₁-C₆)-S- opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxo (o N-óxido cuando sea adecuado), nitro, ciano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, trifluorometoxi o halógeno, entendiéndose que R' y R'', independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, y se entiende que uno o más de los átomos de carbono de los posibles sustituyentes anteriores, pueden estar deuterados, sus enantiómeros, diaestereoisómeros y atropisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

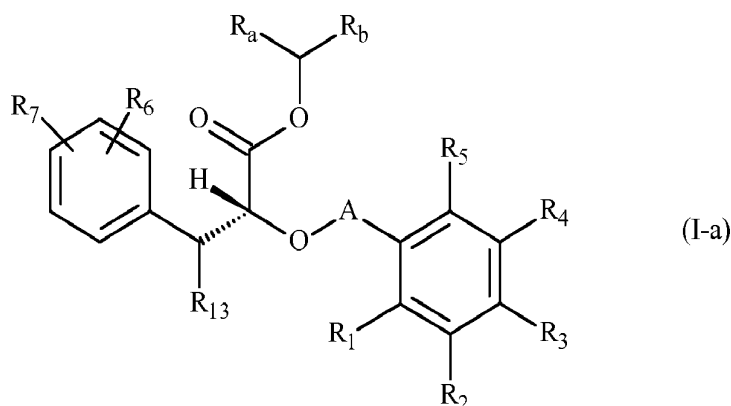
Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido alcanfórico, etc.

Entre las bases farmacéuticamente aceptables pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, *terc*-butilamina, etc.

Ventajosamente, al menos uno de los grupos seleccionados entre R₂, R₃, R₄ y R₅ no representa un átomo de hidrógeno.

Más especialmente, los compuestos de fórmula (I) a los que se da preferencia son compuestos en donde n es un número entero igual a 1.

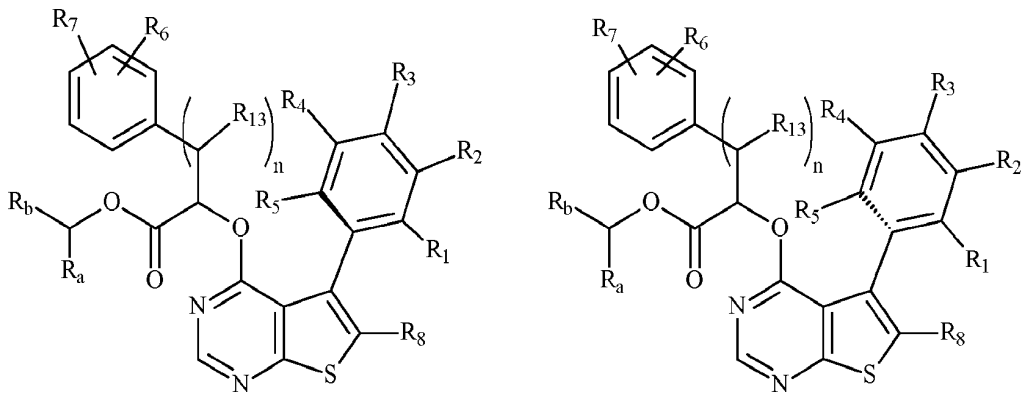
En otra realización de la invención, una posibilidad ventajosa consiste en compuestos de fórmula (I-a):



en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R_a, R_b, R₁₃ y A son como se definen para la fórmula (I).

En los compuestos preferidos de la invención, R₁ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un átomo de halógeno. Más preferentemente, R₁ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de bromo o un átomo de cloro.

Los atropisómeros son estereoisómeros que surgen debido a una rotación impedida en torno a un enlace sencillo, donde las diferencias de energía debidas a una tensión estérica u otras contribuciones crean una barrera para la rotación que es lo suficientemente alta para permitir el aislamiento de conformeros individuales. Para los compuestos de acuerdo con la invención, los atropisómeros son de la siguiente manera:



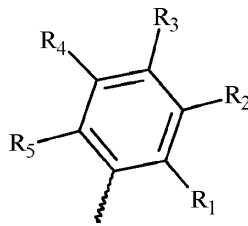
El atropisómero preferido es (5*S*_a).

5 Preferentemente, R₁₃ representa un átomo de hidrógeno.

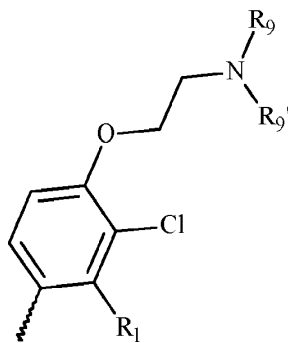
Ventajosamente, R₂ representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado. Más preferentemente, R₂ representa un grupo metoxi, un grupo hidroxilo, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de cloro. Aún más preferentemente, R₂ representa un átomo de cloro.

10 R₃ ventajosamente representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado u -O-alkuil(C₁-C₆)-NR₉R₉'. Ventajosamente, R₃ representa -O-alkuil(C₁-C₆)-NR₉R₉'.

15 En alguna realización preferida de la invención,

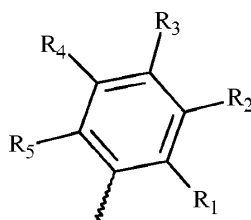


representa

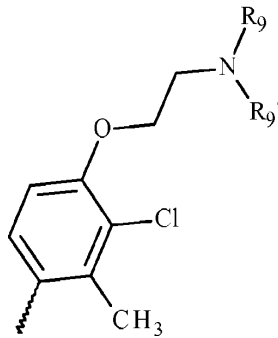


20 en donde R₁, R₉ y R₉' son como se definen para la fórmula (I).

25 En los compuestos preferidos de la invención,



representa



en donde R_9 y R_9' son como se definen para la fórmula (I).

5

R_4 y R_5 representa preferentemente un átomo de hidrógeno.

En una realización ventajosa, los sustituyentes del par (R_1 , R_5) son idénticos y los sustituyentes del par (R_2 , R_4) son idénticos. En los compuestos preferidos de la invención, los sustituyentes del par (R_1 , R_5) son idénticos y representan un grupo alquilo (C_1-C_6), preferentemente, un grupo metilo, mientras que los sustituyentes del par (R_2 , R_4) son idénticos y representan un átomo de halógeno, preferentemente, un átomo de cloro o un átomo de hidrógeno.

10

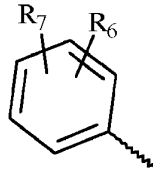
En otra realización de la invención, R_6 representa un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado opcionalmente sustituido o un grupo -O-alquil (C_1-C_6)- R_{10} . Ventajosamente, R_6 representa un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo metoxi, un grupo 2-metoxietoxi o un grupo -O-alquil (C_1-C_6)- R_{10} .

15

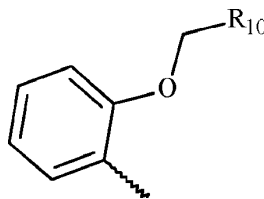
R_7 representa preferentemente un átomo de hidrógeno.

En los compuestos preferidos de la invención,

20



representa

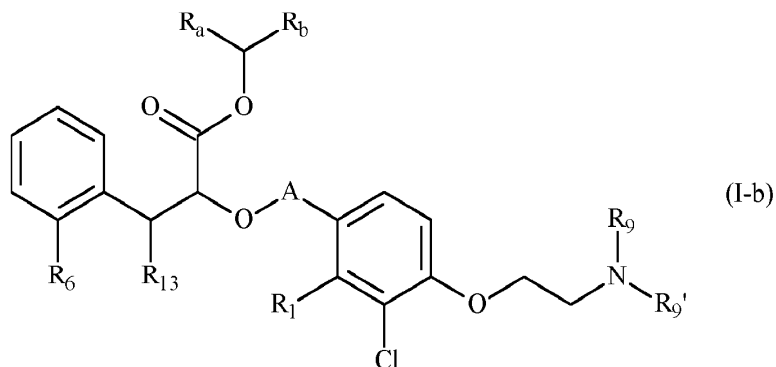


25

en donde R_{10} es como se define para la fórmula (I).

En otra realización de la invención, una posibilidad ventajosa consiste en compuestos de fórmula (I-b):

30



en donde R_1 , R_6 , R_9 , R_9' , R_a , R_b , R_{13} y A son como se definen para la fórmula (I).

En los compuestos preferidos de la invención, R_8 representa un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquino(C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo arilo o un grupo heteroarilo. Ventajosamente, R_8 representa un grupo alquino(C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo arilo o un grupo heteroarilo. Más preferentemente, R_8 representa un grupo prop-1-in-1-ilo, un grupo but-1-in-1-ilo, un grupo fenilo o un grupo furan-2-ilo. En una realización más preferida, R_8 representa un grupo 4-(benciloxi)fenilo, un grupo 4-(piridin-4-ilmetoxi)fenilo, un grupo 4-fenil-but-1-in-1-ilo, un grupo 4-fluorofenilo o un grupo 5-fluorofuran-2-ilo. Incluso más preferentemente, R_8 representa un grupo 4-fluorofenilo.

En los compuestos preferidos de la invención, R_9 y R_9' , independientemente entre sí, representan un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, o los sustituyentes del par (R_9 , R_9') forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo no aromático compuesto de 5 a 7 elementos de anillo, que pueden contener, además del átomo de nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado. Más preferentemente, R_9 y R_9' representan un grupo metilo o los sustituyentes del par (R_9 , R_9') forman conjuntamente un grupo 4-metil-piperazinilo o un grupo 4-etil-piperazinilo. En una realización más preferida, los sustituyentes del par (R_9 , R_9') forman conjuntamente un grupo 4-metil-piperazinilo. En otra realización preferida, R_9 y R_9' representan un grupo metilo.

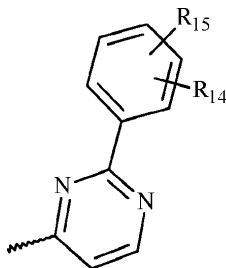
Ventajosamente, R_{10} representa $-Cy_1$, $-Cy_1$ -alquil(C_0-C_6)-O-alquil(C_0-C_6)- Cy_2 o $-Cy_1$ -alquil(C_0-C_6)- Cy_2 . Más en particular, R_{10} representa $-Cy_1$, $-Cy_1$ -O- CH_2 - Cy_2 o $-Cy_1$ - Cy_2 .

Cy_1 representa preferentemente un grupo heteroarilo, en particular, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo pirazinilo o un grupo piridinilo. Más preferentemente, Cy_1 representa un grupo pirimidin-4-ilo, un grupo pirazol-5-ilo, un grupo triazol-5-ilo, un grupo pirazin-2-ilo o un grupo piridin-4-ilo. En los compuestos preferidos de la invención, Cy_1 representa un grupo pirimidin-4-ilo.

En otra realización de la invención, Cy_1 representa un grupo heteroarilo que está sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un grupo $-NR'R''$ o un grupo polihaloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, entendiéndose que R' y R'' , independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado opcionalmente sustituido.

Cy_2 representa preferentemente un grupo fenilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazolilo, un grupo morfolinilo, un grupo furanilo o un grupo ciclopropilo. Más preferentemente, Cy_2 representa un grupo fenilo, un grupo piridin-2-ilo, un grupo piridin-3-ilo, un grupo piridin-4-ilo, un grupo pirazol-1-ilo, un grupo morfolin-4-ilo, un grupo furan-2-ilo o un grupo ciclopropilo. En los compuestos preferidos de la invención, Cy_2 representa un grupo fenilo.

Otros compuestos de la invención a los que se da preferencia son aquellos en los que R_{10} representa $-Cy_1$ - Cy_2 , en el que Cy_1 representa un grupo pirimidinilo y Cy_2 representa un grupo fenilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazolilo, un grupo morfolinilo, un grupo furanilo o un grupo ciclopropilo. Incluso más preferentemente, R_{10} representa



en el que R_{14} y R_{15} , independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo polihaloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado o un átomo de halógeno. Los grupos R_{14} y R_{15} preferidos son los siguientes: hidrógeno; metilo; etilo; metoxi; etoxi; isopropoxi; metoxietoxi; flúor; hidroxilo; trifluorometilo. Ventajosamente, R_{15} representa un átomo de hidrógeno y R_{14} está ubicado en la posición *ortho* del grupo fenilo.

Más especialmente, los compuestos de fórmula (I) a los que se da preferencia son compuestos en donde R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Ventajosamente, R_b representa un grupo $-O-O(O)-O$ -alquilo (C_1-C_6); un grupo $-O-C(O)-O$ -cicloalquilo; un grupo $-O-C(O)-NR_cR_c'$, en el que R_c y R_c' , independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), un grupo alcocarbonil(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), o los

sustituyentes del par (R_c, R_{c'}) forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo no aromático compuesto de 5 a 7 elementos de anillo, que pueden contener, además del átomo de nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno; o un grupo -O-P(O)(OH)₂.

- 5 Preferentemente, R_a representa un grupo metilo y R_b representa un grupo seleccionado entre -O-C(O)-O-CH₃; -O-O(O)-O-CH₂CH₃; -O-C(O)-O-CH(CH₃)₂; -O-C(O)-O-C(CH₃)₃; -O-C(O)-O-ciclopentilo; -O-C(O)-O-C₈H₁₇; -O-C(O)-N(CH₃)₂; -O-C(O)-N(CH₂CH₃)₂; -O-C(O)-N-morfolino; -O-C(O)-NH-(CH₂)₂-OCH₃; -O-C(O)-N[(CH₂)₂-OCH₃]₂; u -O-C(O)-N(CH₃)(CH₂-C(O)-OCH₃). Más preferentemente, R_a representa un grupo metilo y R_b representa un grupo seleccionado entre -O-C(O)-O-CH₂CH₃ u -O-C(O)-N(CH₃)₂.

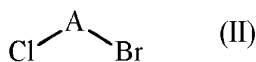
10

Entre los compuestos preferidos de la invención pueden mencionarse:

- (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(metoxicarbonil)oxi]etilico;
- 15 - (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilico;
- (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(propan-2-iloxi)carbonil]oxi]etilico;
- 20 - (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(terc-butoxicarbonil)oxi]etilico;
- (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[[[(ciclopentiloxi)carbonil]oxi]etilico;
- (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[[[octiloxi)carbonil]oxi]etilico;
- 25 - (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(dimetilcarbamoil)oxi]etilico;
- (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(dietilcarbamoil)oxi]etilico;
- 30 - 1-[[[(2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoat]oxi]etil-morfolin-4-carboxilato;
- (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[[[(2-metoxietil)carbamoil]oxi]etilico;
- (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[[[bis(2-metoxietil)carbamoil]oxi]etilico;
- 35 - (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[[[(2-metoxi-2-oxoetil)(metil)carbamoil]oxi]etilico;
- (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato (fosfonooxi)etilico;
- (2R)-2-[[[5-(2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilico;
- 40 - (2R)-2-[[[5-(3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilico;
- (2R)-2-[[[5-(2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[[[(2-metoxi-2-oxoetil)(metil)carbamoil]oxi]etilico;
- 45 - (2R)-2-[[[5-(3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(dimetilcarbamoil)oxi]etilico.

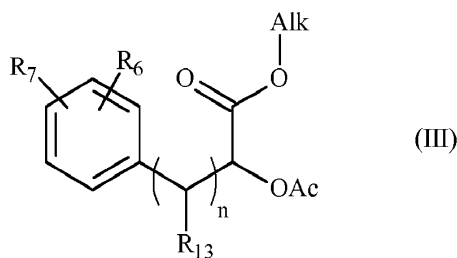
50

La invención se refiere también a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I), proceso que se caracteriza porque en él se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):



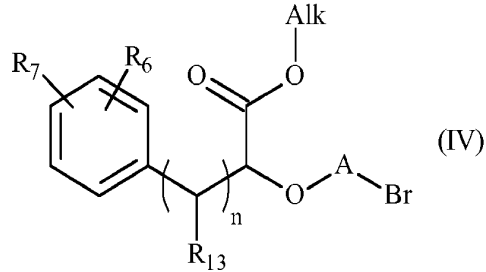
en donde A es como se define para la fórmula (I) en la que 1 está unido al átomo de cloro y 2 está unido al átomo de bromo, dicho compuesto de fórmula (II) se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (III):

55



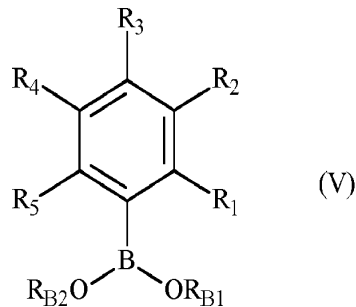
en donde R₆, R₇, R₁₃ y n son como se definen para la fórmula (I), y Alq representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido,
para producir el compuesto de fórmula (IV):

5



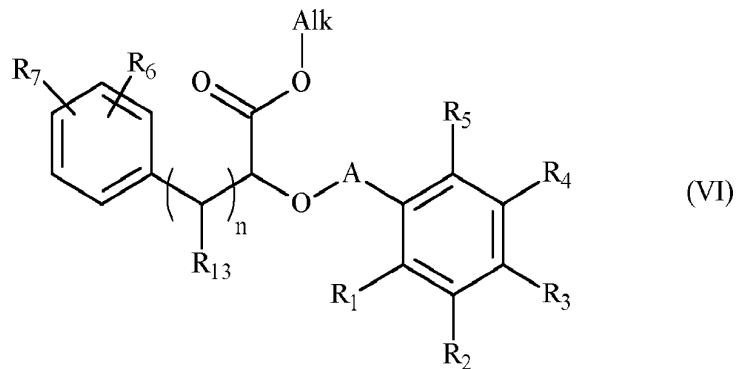
en donde R₆, R₇, R₁₃, A y n son como se definen para la fórmula (I) y Alq es como se ha definido anteriormente,
compuesto de fórmula (IV) que se somete además a acoplamiento con el compuesto de fórmula (V):

10

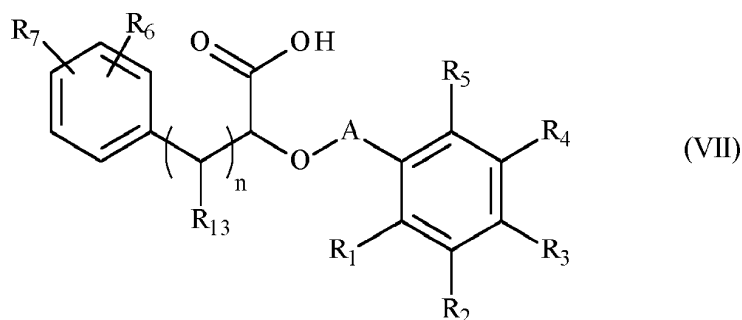


en donde R₁, R₂, R₃, R₄ e R₅ son como se definen para la fórmula (I), y R_{B1} y R_{B2} representan un átomo de hidrógeno,
un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R_{B1} y R_{B2} forman con el oxígeno que los porta un anillo opcionalmente metilado,
para producir el compuesto de fórmula (VI):

15

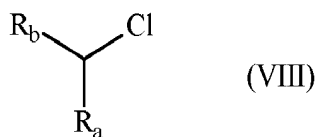


20 en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₃, A y n son como se definen para la fórmula (I) y Alq es como se ha definido anteriormente,
la función Alq-O-C(O)-éster de la cual el compuesto de fórmula (VI) se hidroliza para producir el ácido carboxílico (VII):



25

en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₃, A y n son como se definen para la fórmula (I), que se somete al acoplamiento con un compuesto de fórmula (VIII):



5

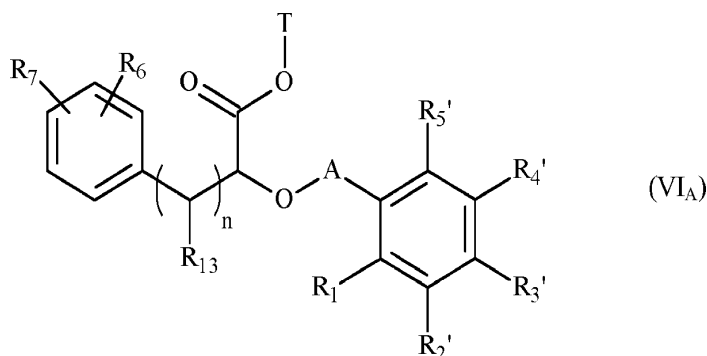
en donde R_a y R_b son como se definen para la fórmula (I), para producir el compuesto de fórmula (I), que puede purificarse de acuerdo con una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros de acuerdo con una técnica de separación convencional, entendiéndose que, en cualquier momento considerado adecuado durante el curso del proceso descrito anteriormente, algunos grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos de partida o de los productos intermedios de síntesis pueden protegerse, posteriormente desprotegerse y funcionalizarse, según sea requerido por la síntesis.

10

Los compuestos de fórmulas (II), (III), (V) y (VIII) bien se encuentran disponibles en el mercado o pueden ser obtenidos por el experto en la materia usando reacciones químicas convencionales descritas en la bibliografía.

15

La invención también se refiere al compuesto de fórmula (VI_A), un caso particular de compuesto de fórmula (VI):



20

en donde:

25

♦ R₂' , R₃' , R₄' y R₅' , independientemente entre sí, representan un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquil(C₀-C₆)-NR₉R₉' , -O-alquil(C₁-C₆)-NR₉R₉' , -O-alquil(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉' , -NR₉-C(O)-R₉' , -NR₉-C(O)-OR₉' , -alquil(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉' , -SO₂-NR₉R₉' , -SO₂-alquilo(C₁-C₆),

30

♦ T representa un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo carbonilo(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆) o un grupo dialquilaminocarbonil(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆),

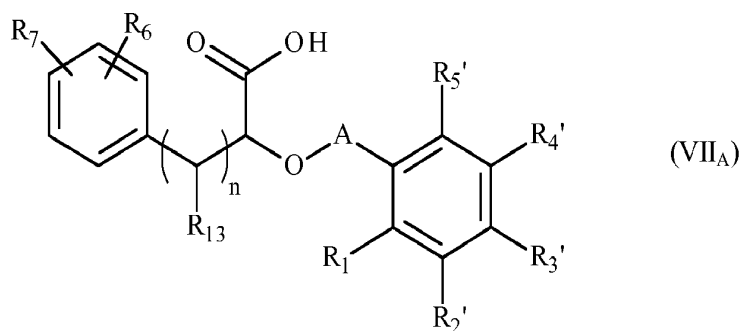
♦ R₁, R₆, R₇, R₁₃, A y n son como se definen para la fórmula (I),

sus enantiómeros, diaestereoisómeros y atropisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable,

35

como síntesis intermedia, pero también como compuesto para su uso como agentes pro-apoptóticos.

La invención se refiere al compuesto de fórmula (VII_A), un caso particular de compuesto de fórmula (VII):



en donde:

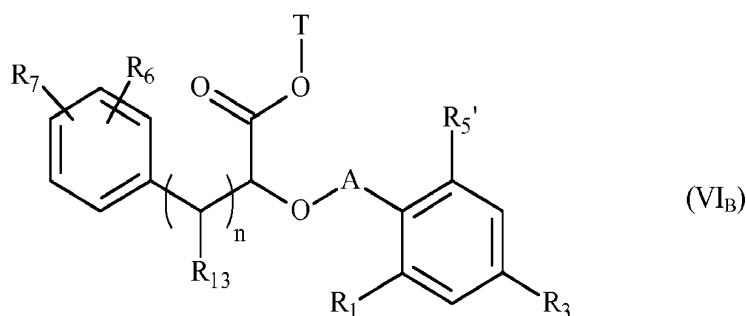
- 5 ♦ R₂['], R₃['], R₄['] y R₅['], independientemente entre sí, representan un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquil(C₀-C₆)-NR₉R₉['], -O-alquil(C₁-C₆)-NR₉R₉['], -O-alquil(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉['], -NR₉-C(O)-R₉, -NR₉-C(O)-OR₉['], -alquil(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉['], -SO₂-NR₉R₉['], -SO₂-alquilo(C₁-C₆),
- 10 ♦ R₁, R₆, R₇, R₁₃, A y n son como se definen para la fórmula (I),

sus enantiómeros, diaestereoisómeros y atropisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, como síntesis intermedia, pero también como compuesto para su uso como agentes pro-apoptóticos.

15 Ventajosamente, para los compuestos de fórmula (VI_A) y (VII_A), los sustituyentes del par (R₁, R₅[']) son idénticos, y los sustituyentes del par (R₂['], R₄[']) son idénticos.

20 El compuesto preferido de fórmula (VII_A) es ácido (2*R*)-2-[[5-{3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico.

La invención también se refiere al compuesto de fórmula (VI_B), un caso particular de compuesto de fórmula (VI):

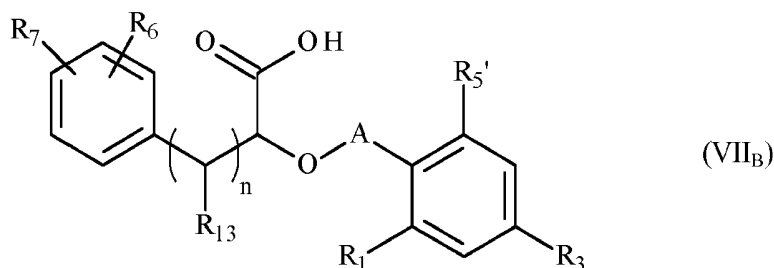


25 en donde:

- 30 ♦ R₅['] representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquil(C₀-C₆)-NR₉R₉['], -O-alquil(C₁-C₆)-NR₉R₉['], -O-alquil(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉['], -NR₉-C(O)-R₉, -NR₉-C(O)-OR₉['], -alquil(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉['], -SO₂-NR₉R₉['], -SO₂-alquilo(C₁-C₆),
- 35 ♦ T representa un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo carbonilo(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆) o un grupo dialquilaminocarbonil(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆),
- ♦ R₁, R₃, R₆, R₇, R₁₃, A y n son como se definen para la fórmula (I),

40 y en donde los sustituyentes del par (R₁, R₅[']) son idénticos, sus enantiómeros, diaestereoisómeros y atropisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, como síntesis intermedia, pero también como compuesto para su uso como agentes pro-apoptóticos.

La invención se refiere al compuesto de fórmula (VII_B), un caso particular de compuesto de fórmula (VII):



45 en donde:

- 5 ♦ R₅' representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquil(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-alquil(C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-alquil(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alquil(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', -SO₂-alquilo(C₁-C₆),
 ♦ R₁, R₃, R₆, R₇, R₁₃, A y n son como se definen para la fórmula (I),

10 y en donde los sustituyentes del par (R₁, R₅') son idénticos, sus enantiómeros, diaestereoisómeros y atropisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, como síntesis intermedia, pero también como compuesto para su uso como agentes pro-apoptóticos.

15 El compuesto preferido de fórmula (VII_B) es ácido (2*R*)-2-[[5-[2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico.

20 El estudio farmacológico de los compuestos de la invención ha mostrado que tienen propiedades proapoptóticas. La capacidad de reactivar el proceso apoptótico en células cancerosas es de mayor interés terapéutico en el tratamiento de cánceres y de enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias.

Más especialmente, los compuestos de acuerdo con la invención serán útiles en el tratamiento de cánceres quimio o radiorresistentes.

25 Entre los tratamientos contra el cáncer previstos se pueden mencionar, sin implicar ninguna limitación, tratamiento de cánceres de la vejiga, cerebro, mama y útero, leucemias linfoides crónicas, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemias linfoblásticas, leucemias mieloides agudas, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón microcítico.

30 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmulas (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) o (VII_B) en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 Entre las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, cabe mencionar más especialmente las que son adecuadas para la administración oral, parenteral, nasal, peror transcutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, en especial, comprimidos o grageas, comprimidos sublinguales, sobrecitos, paquetes, cápsulas, comprimidos farmacéuticos solubles, pastillas para chupar, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos y ampollas bebibles o inyectables.

40 La dosificación varía de acuerdo con el sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la indicación terapéutica, o cualquiera de los tratamientos asociados, y los intervalos de 0,01 mg a 1 g cada 24 horas, en una o más administraciones.

45 Asimismo, la presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto de fórmulas (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) o (VII_B) con un agente antineoplásico seleccionado entre agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores de proteasomas, inhibidores de la quinasa y anticuerpos, y también a las composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación y su uso en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento del cáncer.

50 Ventajosamente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmulas (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) o (VII_B) con un inhibidor de EGFR, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden ese tipo de combinación.

55 En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmulas (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) o (VII_B) con un inhibidor de mTOR/PI3K, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden ese tipo de combinación.

60 En una realización preferida, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmulas (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) o (VII_B) con un inhibidor de MEK, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden ese tipo de combinación.

65 Preferentemente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmulas (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) o (VII_B) con un inhibidor de HER2, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden ese tipo de combinación.

Ventajosamente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmulas (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) o (VII_B) con un inhibidor de RAF, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden ese tipo de combinación.

En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmulas (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) o (VII_B) con un inhibidor de EGFR/HER2, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden ese tipo de combinación.

5 En una realización preferida, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmulas (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) o (VII_B) con un taxano, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden ese tipo de combinación.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmulas (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) o (VII_B) con un inhibidor de proteasomas, un inmunomodulador o un agente alquilante, y también a las composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación.

15 La combinación de un compuesto de fórmulas (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) o (VII_B) con un agente antineoplásico puede administrarse simultánea o secuencialmente. La vía de administración es preferentemente la vía oral, y las composiciones farmacéuticas correspondientes pueden permitir la liberación instantánea o retardada de los principios activos. Los compuestos de la combinación pueden, por tanto, administrarse en forma de dos composiciones farmacéuticas separadas, conteniendo cada una los principios activos, o en forma de una única composición farmacéutica, en la que los principios activos están en premezcla.

20 Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con radioterapia en el tratamiento del cáncer.

Finalmente, los compuestos de la invención pueden unirse a anticuerpos monoclonales o fragmentos de los mismos, o unirse a proteínas de armazón que pueden estar relacionadas o no con anticuerpos monoclonales.

25 Los fragmentos de anticuerpos deben entenderse como fragmentos de tipo F_v, scF_v, fragmentos Fab, F(ab')₂, F(ab'), scF_v-Fc o diacuerpos, que tienen generalmente la misma especificidad de unión del anticuerpo a partir del cual descienden. De acuerdo con la presente invención, los fragmentos de anticuerpos de la invención pueden obtenerse comenzando desde anticuerpos mediante métodos tales como la digestión por enzimas, tales como pepsina o papaína, y/o por escisión de los puentes disulfuro mediante reducción química. De otra manera, los fragmentos de anticuerpos comprendidos en la presente invención pueden obtenerse mediante técnicas de recombinación genética igualmente bien conocidas por las personas expertas en la materia o bien por síntesis peptídica por medio de, por ejemplo, sintetizadores automáticos de péptidos tales como aquellos suministrados por la empresa Applied Biosystems, etc.

35 Se entiende que las proteínas de armazón que pueden estar relacionadas o no con anticuerpos monoclonales significan una proteína que contiene o no contiene un pliegue de inmunoglobulina y que da como resultado una capacidad de unión similar a la de un anticuerpo monoclonal. La persona experta en la materia sabe cómo seleccionar la proteína de armazón. Más en particular, se sabe que, para seleccionarse, dicho armazón debe presentar algunas de las siguientes características (Skerra A., *J. Mol. Recogn.* 2000, 13, 167-187): filogenéticamente buena conservación, arquitectura sólida con una organización molecular tridimensional bien conocida (tal como, por ejemplo, cristalografía o RMN), tamaño pequeño, ningún o únicamente un grado bajo de modificaciones posteriores a la traducción, facilidad de producción, expresión y purificación. Dicha proteína de armazón puede ser, aunque no de forma limitativa, una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en fibronectina y preferentemente, el décimo dominio de fibronectina de tipo III (FNfn10), lipocalina, anticalina (Skerra A., *J. Biotechnol.* 2001, 74(4), 257-75), el derivado de la proteína Z procedente del dominio B de la proteína A estafilocócica, tiorredoxina A o cualquier proteína con un dominio repetido tal como una "repetición de ankirina" (Kohl *et al.*, PNAS 2003, 100(4), 1700-1705), "repetición armadillo", "repetición rica en leucina" o "repetición tetratricopéptido". Podría mencionarse también un armazón derivado de toxinas (tales como, por ejemplo, de escorpión, insectos, toxinas vegetales o de moluscos) o inhibidores de la proteína de la óxido nítrico sintasa neuronal (PIN).

50 Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran la invención pero no la limitan de ninguna manera.

Procedimientos generales

55 Todos los reactivos obtenidos de fuentes comerciales se usaron sin purificación adicional. Se obtuvieron disolventes anhidros de fuentes comerciales y se usaron sin secado adicional.

Se realizó cromatografía ultrarrápida en un ISCO CombiFlash Rf 200i con cartuchos de gel de sílice previamente rellenos (RediSep® Rf Gold High Performance).

60 Se realizó cromatografía de capa fina con placas de 5 x 10 cm recubiertas con gel de sílice Merck Type 60 F254.

Se realizó calentamiento de microondas en un instrumento Anton Parr MonoWave o CEM Discover®.

65 Se realizaron purificaciones de HPLC preparativa en un sistema de cromatografía líquida Armen Spot con una columna Gemini-NX®, 10 µM, C18, d.i. 250 mm x 50 mm, ejecutando a un caudal de 118 ml min⁻¹ con detección de matriz de

diodos UV (210 - 400 nm) usando una solución acuosa 25 mM de NH_4HCO_3 y MeCN como eluyentes a menos que se especifique otra cosa.

5 CL-EM analítica: Los compuestos de la presente invención se caracterizaron por cromatografía líquida de alto rendimiento-espectroscopía de masas (HPLC-EM) en un Agilent HP1200 con CL/EM de cuadrupolo Agilent 6140, funcionando en un modo de electronebulización iónica positiva o negativa. El intervalo de exploración de peso molecular es de 100 a 1.350. Se realizó detección UV paralela a 210 nm y 254 nm. Las muestras se proporcionaron como una solución 1 mM en ACN o en THF/ H_2O (1:1) con inyección en bucle de 5 μl . Los análisis de CLEM se realizaron en dos instrumentos, uno de los cuales se hizo funcionar con eluyentes básicos y el otro con eluyentes ácidos. CLEM básica: Gemini-NX, 3 μm , C18, columna de 50 mm x 3,00 mm de d.i. a 23 $^\circ\text{C}$, a un caudal de 1 ml/min usando bicarbonato de amonio 5 mM (Disolvente A) y acetonitrilo (Disolvente B) con un gradiente partiendo de 100 % de Disolvente A y finalizando a 100 % de Disolvente B a lo largo de una duración diversa/determinada de tiempo.

15 CLEM ácida: ZORBAX Eclipse XDB-C18, 1,8 μm , columna de 50 mm x 4,6 mm de d.i. a 40 $^\circ\text{C}$, a un caudal de 1 ml/min usando ácido fórmico acuoso al 0,02 % v/v (Disolvente A) y ácido fórmico al 0,02 % v/v en acetonitrilo (Disolvente B) con un gradiente partiendo de 100 % de Disolvente A y finalizando a 100 % de Disolvente B a lo largo de una duración diversa/determinada de tiempo.

20 Se realizaron mediciones de RMN de ^1H en un espectrómetro Bruker Avance III 500 MHz y un espectrómetro Bruker Avance III 400 MHz, usando DMSO-d_6 o CDCl_3 como disolvente. Los datos de RMN de ^1H están en forma de valores delta, dados en partes por millón (ppm), usando el máximo residual de disolvente (2,50 ppm para DMSO-d_6 y 7,26 ppm para CDCl_3) como patrón interno. Los patrones de división se designan como: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), quint (quintuplete), m (multiplete), s a (singlete ancho), dd (doblete de dobletes), td (triplete de dobletes), dt (doblete de tripletes), ddd (doblete de doblote de dobletes).

25 Se realizaron cromatografía de gases de combinación y espectrometría de masas de baja resolución en un cromatógrafo de gases Agilent 6850 y un espectrómetro de masas Agilent 5975C usando una columna de 15 m x 0,25 mm con un recubrimiento de HP-5MS de 0,25 μm y helio como gas portador. Fuente de iones: EI^+ , 70 eV, 230 $^\circ\text{C}$, cuadrupolo: 150 $^\circ\text{C}$, Interfaz: 300 $^\circ\text{C}$.

30 Se determinaron las HRMS en un Shimadzu IT-TOF, temperatura de fuente de iones 200 $^\circ\text{C}$, IEN +/-, Tensión de ionización: (+-) 4,5 kV. Resolución de masas mín. 10000.

35 Los análisis elementales se realizaron en un Analizador Elemental Thermo Flash EA 1112.

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Nombre
Ac	acetilo
AIBN	2-[(1-ciano-1-metil-etil)azo]-2-metil-propanonitrilo
AtaPhos	bis(di- <i>terc</i> -butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II)
DCM	diclorometano
DIPA	diisopropilamina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
equiv.	equivalentes
Et	etilo
HMDS	hexametildisilazano
<i>i</i> Pr	isopropilo
Me	metilo
MeCN, ACN	acetonitrilo
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
ⁿ Bu	<i>n</i> -butilo
Ph	fenilo
t.a.	temperatura ambiente
^t Bu	<i>terc</i> -butilo
^t BuXPhos	2-di(<i>terc</i> -butilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Procedimiento general I:Etapa A

5 Se disolvieron 1 eq. del alcohol apropiado y 1,2 eq. de piridina en DCM (1,2 ml/mmol). Se añadió lentamente 1,05 eq. de cloroformiato de 1-cloroetil a -78 °C bajo nitrógeno y se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 3 horas. La mezcla fría se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

10 Etapa B

Se disolvió 1 eq. de la Preparación 12, la Preparación 13 o la Preparación 14 en DMF (20 ml/mmol) bajo nitrógeno. Se añadieron 6,7 eq. de Cs₂CO₃ y 8 eq. del reactivo de 1-cloroetil-carbonato. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no se observó más conversión. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando solución acuosa de NH₄HCO₃ 5 mM y acetonitrilo como eluyentes, obteniéndose el derivado de carbonato apropiado en forma de una mezcla de estereoisómeros.

20 Procedimiento general II:Etapa A

Se disolvieron 1,05 eq. de reactivo de amina y 1,15 eq. De piridina en 1,3 ml/mmol de DCM, Entonces, se añadió 1 eq. de cloroformiato de 1-cloroetil a -78 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C hasta que no se observó más conversión. La mezcla fría se filtró; el filtrado se concentró a presión reducida (3.000 Pa [30 mbar]) usando un baño a 30 °C. El producto en bruto se usó en el transcurso de 3 horas sin purificación adicional.

Etapa B

30 Se disolvió 1 eq. de la Preparación 12, la Preparación 13 o la Preparación 14 en 20 ml/mmol de DMF bajo nitrógeno. Se añadieron 10 eq. de Cs₂CO₃, y luego se añadieron 8 eq de reactivo de carbamato (solución 0,8 M de producto en bruto de la Etapa A en DMF). La mezcla de reacción se agitó a t.a. hasta que no se obtuvo más conversión. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo varias veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando solución acuosa de NH₄HCO₃ 5 mM y acetonitrilo como eluyentes, obteniéndose el derivado de carbamato.

Preparación 1: 5-Bromo-4-cloro-6-yodo-tieno [2,3-*d*]pirimidinaEtapa A: 6-Yodo-3H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

40 Un matraz de fondo redondo de 2 l equipado con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador de reflujo se cargó con la solución de 433 ml de ácido acético, 13 ml de ácido sulfúrico y 87 ml de agua. 69,3 g de 3H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (0,46 mol), Se añadieron 51,9 g de ácido peryódico (0,23 mol) y 104 g de yodo (0,41 mol) a la solución agitada calentada hasta 60 °C durante 1 hora. La suspensión resultante se enfrió a t.a., se retiró por filtración, se lavó con una mezcla de ácido acético y agua (5:1) y después con éter dietílico. El sólido cristalino de color beige resultante se secó al aire. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 12,57 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,65 (s, 1H)

Etapa B: 4-Cloro-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidina

50 Un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador de reflujo y un tubo de CaCl₂ se cargó con 113 ml de oxocloruro de fósforo y 35 ml de *N,N*-dimetilanilina (0,29 mol). Se añadieron 75,54 g en porciones de 6-yodo-3H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (0,27 mol) a la mezcla durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 1 hora. La suspensión resultante se enfrió a 10 °C, se filtró y se lavó con hexano. El producto en bruto se añadió a agua helada y se agitó durante 10 minutos, se retiró con filtración, se lavó con agua fría, éter dietílico y se secó al aire. Se obtuvo un sólido cristalino de color beige. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,89 (s, 1H), 7,98 (s, 1H)

Etapa C: Preparación 1

60 Un matraz de fondo redondo de 2 l equipado con un agitador mecánico, un termómetro y un burbujeador se cargó con 600 ml de acetonitrilo. Se añadieron 84,9 g de 4-cloro-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidina (0,29 mol), 50,9 g de NBS (0,29 mol) y 8,5 ml de complejo de dietiléter de ácido tetrafluorobórico. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 horas. Además, se añadieron 22,9 g (0,12 mol) de NBS a la mezcla en tres porciones. Después de enfriar la suspensión a 0 °C y de agitar durante 1 hora más, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó al aire. La Preparación 1 se obtuvo en forma de un sólido cristalino de color beis. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8,88 (s, 1H)

Preparación 2: 5-Bromo-4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina

Se dispusieron 75,08 g de Preparación 1 (200 mmol), 53,63 g de 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (240 mmol), 130 g de carbonato de cesio (400 mmol), 2,245 g de Pd(OAc)₂ (10 mmol) y 8,50 g de *t*BuX-Phos (20 mmol) en un matraz de 2 l. Se añadieron 600 ml de THF y 200 ml de agua, y después se agitaron durante una noche a 70 °C en una atmósfera de argón. Se evaporó THF y después el producto se recogió por filtración. El producto en bruto se sometió a ultrasonidos en 250 ml de acetonitrilo y se filtró de nuevo. Después, la Preparación 2 se cristalizó en EtOH/THF (2:1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,02 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H)

Preparación 3: (2*R*)-2-Acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo

Etapa A: [2-(Bromometil)fenil]acetato Se dispusieron 60,07 g de 2-metilfenil-acetato (400 mmol) y 106,8 g de NBS (600 mmol) en un matraz de 1 l.

Se añadieron 500 ml de ciclohexano, y luego, con agitación intensiva, se añadieron 3,284 g de AIBN (20 mmol) durante 30 minutos. La mezcla se agitó a 80 °C hasta que no se observó más conversión, luego se enfrió hasta la t.a. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con ciclohexano. Las aguas madres se concentraron a presión reducida, y el producto en bruto se usó en la Etapa B sin purificación adicional.

Etapa B: Preparación 3

Se dispusieron 23,10 g de LiCl anhidro (545 mmol) y 65,36 g de ZnCl₂ anhidro (479,6 mmol) en un matraz de 2 l, luego se secó a 160 °C bajo 13,3 Pa (0,1 mmHg) durante 1 hora. Después de enfriar hasta la t.a. bajo atmósfera de argón, se añadieron 26,49 g de limaduras de magnesio (1.090 mmol) y 1 l de THF enfriado previamente en seco (0 °C). Se sumergió la mezcla resultante en un baño de hielo y luego se agitó durante 30 minutos.

Se disolvieron 100 g de producto en bruto de [2-(bromometil)fenil]acetato de la Etapa A- (~436 mmol) en 120 ml de THF seco y se añadieron a las sustancias inorgánicas previamente enfriadas durante 15 minutos. Tras la adición del reactivo, se agitó la mezcla resultante durante 45 minutos mientras se mantenía la temperatura entre 0 y 5 °C. A la mezcla, se añadieron 64,82 ml de 2-oxoacetato de etilo (654 mmol, 50 % en tolueno) durante 5 minutos y la mezcla resultante se agitó durante otros 15 minutos.

De la mezcla, se retiraron las sustancias inorgánicas restantes por filtración, y luego se añadieron 500 ml de MeOH al filtrado. Se agitó esta mezcla hasta que se completó la migración intramolecular del grupo acetilo del oxígeno fenólico al oxígeno del alquilo. A la mezcla, se añadieron 30 ml de ácido acético y luego se evaporaron las sustancias volátiles a presión reducida. Al residuo, se añadieron 350 ml de agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ y con salmuera, y luego se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Al residuo, se añadieron 100 ml de hexano y se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Los cristales blancos formados se recogieron por filtración y se lavaron con hexano produciendo enantiómeros que se separaron por cromatografía quiral.

Columna: DO; *Eluyentes:* heptano/EtOH; el enantiómero (*S*), que se eluyó en primer lugar, se recogió con un 99,8 % de e.e. y el enantiómero (*R*), que se eluyó más tarde, se recogió como la Preparación 3 con un 99,9 % de e.e.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,53 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 5,10 (dd, 1H), 4,05 (c, 2H), 3,06 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,09 (t, 3H)

Preparación 4: (2*R*)-2-Hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etiloEtapa A: (2*R*)-2-Acetoxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

Se disolvieron 103,3 g de la Preparación 3 (409 mmol) en 280 ml de 3,4-dihidro-2*H*-pirano. Se añadieron 300 mg de monohidrato de ácido *para*-toluenosulfónico, y la mezcla se agitó hasta que no se observó más conversión. Luego se diluyó con 1 l de acetato de etilo, se lavó con 200 ml de solución saturada de NaHCO₃, después, con 200 ml de agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Luego, se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano/EtOAc.

Etapa B: Preparación 4

Se disolvieron 137,57 g de (2*R*)-2-acetoxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (409 mmol) en 600 ml de etanol, luego se añadieron 20 ml de solución de etóxido de sodio (1 M en etanol) y se agitó hasta que no se observó más conversión. La mezcla se concentró hasta la mitad de su volumen, luego se añadieron 300 ml de agua y 300 ml de salmuera, y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las sustancias orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se conservó la enantiopuridad del material de partida. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de diastereómeros 1:1) δ 7,16 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 5,51-5,47 (m, 1H), 4,27 (m,

1H), 4,04-4,02 (c, 2H), 3,73-3,56 (m, 2H), 3,06-3,04-2,74-2,71 (dd, 2H), 1,95-1,64 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,12-1,10 (t, 3H)

Preparación 5: (2R)-2-[5-Bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetra-hidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

Se dispusieron 48,45 g de Preparación 2 (141 mmol), 45,63 g de Preparación 4 (155 mmol) y 137,8 g de Cs₂CO₃ (423 mmol) en un matraz de 2 l. Se añadieron 1,4 l de *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 70 °C bajo N₂ hasta que no se observó más conversión. Se evaporó aproximadamente 1 l de disolvente a presión reducida, luego se diluyó con agua, el pH se ajustó a 8 con HCl 2 M y luego se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes, obteniéndose la Preparación 5 en forma de una mezcla de diaestereoisómeros.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 8,67-8,66 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,43 (dm, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,08-7,06 (dm, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,87-5,70 (dd, 1H), 5,60-5,55 (m, 1H), 4,23-4,08 (m, 2H), 3,80-3,48 (m, 2H), 3,52-3,49 (dd, 1H), 3,19-3,17 (dd, 1H), 2,09-1,49 (m, 6H), 1,15-1,10 (t, 3H)

HRMS calculada para C₂₈H₂₆BrFN₂O₅S: 600,0730, observada: 601,0809/601,0798 (M+H)

Preparación 6: 2-Cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

Etapa A: (4-Bromo-2-cloro-fenoxi)-trimetil-silano

Se disolvieron 20,8 g de 4-bromo-2-cloro-fenol (100 mmol) en 150 ml de THF seco, después se añadieron 24,2 g de HMDS (150 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C en atmósfera de argón durante 1,5 horas, luego se concentró a presión reducida, dando lugar al producto usado sin purificación adicional. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): 7,49 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 0,26 (s, 9H)

Etapa B: 4-Bromo-2-cloro-3-metil-fenol

Se añadieron gota a gota 48 ml de una solución de ⁿBuLi (2,5 M, 120 mmol) a una solución de 12,1 g de DIPA seca (120 mmol) en 250 ml de THF seco a -78 °C en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura, después se añadieron gota a gota 28,0 g de (4-bromo-2-cloro-fenoxi)-trimetil-silano (100 mmol). Después de 2,5 horas, se añadieron gota a gota 21,3 g de MeI (150 mmol), después el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante una noche. Se inactivó la reacción con 100 ml de solución de NH₄OH y 200 ml de solución de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se calentó la masa oscura resultante a reflujo con hexano puro varias veces (alícuotas de 150-150 ml) y se decantó dejando un alquitrán de color negro. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, proporcionando 19,0 g de producto en bruto usado sin purificación adicional. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): 7,32 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,49 (s, 3H)

Etapa C: (4-Bromo-2-cloro-3-metil-fenoxi)-trimetil-silano

Se añadieron 20,8 g de HMDS (129 mmol) a la solución de 19,0 g de 4-bromo-2-cloro-3-metilfenol (86,0 mmol) en 150 ml de THF seco. La mezcla se agitó a 85 °C en una atmósfera de globo de argón durante 1,5 horas y después se concentró a presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): 7,30 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 2,50 (s, 3H), 0,28 (s, 9H)

Etapa D: Preparación 6

Una solución de 25,2 g de (4-bromo-2-cloro-3-metil-fenoxi)-trimetil-silano (86,0 mmol) en 250 ml de THF seco se enfrió a -78 °C bajo argón y después se añadieron gota a gota 38 ml de ⁿBuLi en hexanos (2,5 M, 94,6 mmol). Después de 5 minutos, se añadieron gota a gota 19,2 g de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (103 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta la t.a. Después, se añadió la mezcla a 200 ml de una solución de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se pasaron a través de un lecho corto de gel de sílice usando hexano y EtOAc como eluyentes. El producto en bruto se recrystalizó en una mezcla de EtOAc y hexano, obteniéndose la Preparación 6. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 10,40 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,27 (s, 12H)

Preparación 7: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-Cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

Se disolvieron 186,6 g de la Preparación 5 (310,3 mmol) y 99,99 g de la Preparación 6 (372,3 mmol) en 1,2 l de THF, luego, se añadieron 202,2 g de Cs₂CO₃ (620,6 mmol) disueltos en 300 ml de agua. Después, se añadieron 11,0 g de AtaPhos (15,51 mmol), y se agitó la mezcla bajo nitrógeno a temperatura de reflujo hasta que no se observó más conversión. Se evaporó la mayoría de las sustancias volátiles a presión reducida, después, se diluyó con DCM y salmuera. Tras agitar, se ajustó el pH de la fase acuosa a 8 con HCl 2 M. Después de la separación de fases, la fase

acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El par de diastereoisómeros que se eluyen más tarde se recogió como la Preparación 7.

5 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, mezcla de diastereómeros 1:1): 10,27 (s a, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,16-7,14 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,74-6,73 (t, 1H), 6,34-6,36 (d, 1H), 5,55-5,52 (m, 1H), 5,54-5,41 (dd, 1H), 4,06 (c, 2H), 3,68-3,54 (m, 2H), 3,10-3,07 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H), 1,98-1,90 (s a, 1H), 1,85-1,83 (s, 3H), 1,79 (s a, 2H), 1,64 (s a, 1H), 1,59 (s a, 1H), 1,54 (s a, 1H), 1,09-1,08 (t, 3H)
HRMS: (M+H) = 663,1728 y 663,1717

10 Preparación 8: (2*R*)-2-[(5*S*_a)-5-[3-Cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

15 Se disolvieron 132,3 g de la Preparación 7 (199,5 mmol), 43,17 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (299,3 mmol) y 94,20 g de PPh₃ (359,1 mmol) en 1 l de tolueno seco, luego se añadieron 78,09 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (339,2 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C bajo N₂ hasta que no se observó más conversión. Se evaporaron 980 ml de tolueno, luego se añadieron 500 ml de Et₂O, y la mezcla se agitó y se trató con ultrasonidos. Los cristales blancos precipitados se filtraron, se lavaron con Et₂O, dando 65,9 g de óxido de trifenilfosfina puro. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc y MeOH como eluyentes, obteniéndose la Preparación 8. MS: (M+H)⁺ = 789,2

20 Preparación 9: (2*R*)-2-[(5*S*_a)-[3-Cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo

25 Se disolvieron 199,5 mmol de la preparación 8 en 1 l de EtOH, luego se añadió 1 l de HCl 1,25 M en EtOH y la mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Se evaporó la mayor parte del EtOH, luego se añadió Et₂O y se filtró la sal de HCl precipitada (sólido blanco), y se lavó con Et₂O. La sal de HCl se trató cuidadosamente con solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando la Preparación 9.

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,53 (s a, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,53 (t, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,46 (dd, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,92 (dd, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,53 (s a, 4H), 2,44 (dd, 1H), 2,36 (s a, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,06 (t, 3H)
HRMS calculada para C₃₇H₃₈ClFN₄O₅S: 704,2235, observada: 705,2288 (M+H)

35 Preparación 10: (E)-4-(Dimetilamino)-1,1-dimetoxi-but-3-en-2-ona

Se mezclaron 502,1 g de 1,1-dimetoxipropan-2-ona (4,25 mol) y 506,4 g de 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetil-metanamina (4,25 mol) en un matraz de 2 l, y se agitaron a 105 °C durante 3 horas. El MeOH formado se retiró continuamente mediante destilación. Cuando se detuvo la formación de MeOH (a una temperatura de cabeza 65 °C), la mezcla de reacción se destiló al vacío (disminuyendo la presión lentamente a 3.000 Pa [30 mbar]) para retirar los productos secundarios y los materiales de partida sin reaccionar. El producto en bruto se destiló a 10 Pa (0,1 mbar). Las fracciones se recogieron a una temperatura de cabeza entre 107-118 °C (temperatura del baño 160-165 °C), dando un aceite de color amarillo. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 7,59 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,25 (s, 6H), 3,09 (s, 3H), 2,78 (s, 3H)

45 Preparación 11: [2-(2-Metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A: 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirimidina

50 A la mezcla de clorhidrato de 2-metoxibenzamidina (1,2 eq.) y Preparación 10 (1 eq.) en metanol seco (0,5 ml/mmol), se añadió metóxido de sodio (1,2 eq.) en porciones y la mezcla se agitó a 75 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,93 (d, 1H), 7,55-7,44 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,37 (s, 6H)

Etapa B: Preparación 11

60 Se disolvieron 261 mg de 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirimidina (1,0 mmol) en 2 ml de HCl en dioxano (solución 4 M), después, se añadieron 2 ml de agua y esta mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, después, se añadieron 320 mg en porciones de NaOH (8,0 mmol). El pH se ajustó a 8 usando una solución al 10 % de K₂CO₃, después, se añadieron 76 mg de borohidruro sódico (2,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes, dando la Preparación 11. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,84 (d, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 5,66 (t, 1H), 4,58 (d, 2H), 3,75 (s,

3H)

Preparación 12: Ácido (2*R*)-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il] metoxi]fenil)propanoico

5

Etapa A

Se disolvieron 1 eq. de la Preparación 9, 2 eq. de la Preparación 11 y 2 eq. de trifetilfosfina en tolueno absoluto (0,2 M para el fenol), entonces, se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno hasta que no se observó más conversión. Se evaporaron las sustancias volátiles a presión reducida y el producto intermedio en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo y metanol como eluyentes.

10

Etapa B

15

Se disolvió el producto intermedio obtenido en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOH x H₂O. La mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Luego se diluyó con salmuera, neutralizado con HCl 2 M, se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando solución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes. HRMS calculada para C₄₇H₄₄ClF₆N₆O₆S: 874,2716; observada 438,1415 (M+2H)

20

Preparación 13: Ácido (2*R*)-2-[[5-{3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

25

Etapa A: 4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetil-fenol

Se disolvieron 30,16 g de 4-bromo-3,5-dimetil-fenol (150 mmol) en una mezcla de 75 ml de 1,2-dicloroetano y 75 ml de acetonitrilo, después, se añadieron 40,06 g en porciones de NCS (300 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,10 (s, 1H), 2,46 (s, 6H)

Etapa B: 1-bromo-3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-benceno

35

A una solución de 26,0 g de 4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetil-fenol (96,3 mmol) y 26,60 g de K₂CO₃ (192,6 mmol) en 300 ml de MeCN, se añadieron 6,6 ml de MeI (105,9 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,78 (s, 3H), 2,49 (s, 6H)

40

Etapa C: 2-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

45

Se disolvieron 10,0 g de 1-bromo-3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-benceno (35,2 mmol) en 360 ml de THF seco en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78 °C con hielo seco-acetona. Se añadieron 23,2 ml de nBuLi (1,6 M en hexanos) (37,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, después, se añadieron 8,6 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (42,24 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. Esto se inactivó con salmuera, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes, obteniéndose 2-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,81 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 1,34 (s, 12H)

50

Etapa D: 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo

55

Se disolvieron 3,92 g de 4-bromotiofeno-3-carboxilato de etilo (16,68 mmol) y 9,9 g de 2-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (30,0 mmol) en 140 ml de dioxano, después, se añadieron 10,87 g de Cs₂CO₃ (33,36 mmol) disueltos en 40 ml de agua. Después, se añadieron 590 mg de AtaPhos (0,83 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a la temperatura de reflujo hasta que no se observó más conversión. Después, se diluyó con DCM y salmuera. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes, obteniéndose 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo.

60

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,53 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,02 (c, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,00 (t, 3H)

65

HRMS (M+NH₄)⁺ = 376,0538

Etapa E: 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-2,5-diiodo-tiofeno-3-carboxilato de etilo

Se disolvieron 2,65 g de 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)tiofeno-3-carboxilato (7,38 mmol) en 75 ml de acetonitrilo, después, se añadieron 2,2 ml de complejo de éster dietílico del ácido fluorobórico (16,23 mmol) y 3,65 g de *N*-yodosuccinimida (16,23 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-2,5-diiodo-tiofeno-3-carboxilato de etilo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 3,98 (c, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 0,84 (t, 3H)

Etapa F: 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-yodo-tiofeno-3-carboxilato de etilo

Se disolvieron 5,29 g de 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-2,5-diiodo-tiofeno-3-carboxilato (8,66 mmol) en 90 ml de THF seco, después, se enfrió hasta -78 °C en una atmósfera de argón. Se añadieron 6,7 ml de cloruro de isopropil-magnesio, complejo de cloruro de litio (1,3 M en THF) (8,66 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después, se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes, obteniéndose 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-yodo-tiofeno-3-carboxilato de etilo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,71 (s, 1H), 4,01 (c, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,89 (s, 6H), 0,99 (t, 3H)

Etapa G: 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil) tiofeno-3-carboxilato de etilo

Se disolvieron 4,20 g de 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-yodo-tiofeno-3-carboxilato de etilo (8,66 mmol) y 1,82 g de ácido 4-fluorofenilborónico (13,0 mmol) en 80 ml de dioxano, luego, se añadieron 5,64 g de Cs₂CO₃ (17,32 mmol) disueltos en 20 ml de agua. Después, se añadieron 500 mg de Pd(PPh₃)₄ (0,43 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C hasta que no se observó más conversión. Después, se diluyó con DCM y salmuera. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,58 (s, 1H), 7,22-7,10 (m, 4H), 4,03 (c, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,00 (t, 3H)
HRMS (M+H)⁺ = 453,0498

Etapa H: 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-2-nitrotiofeno-3-carboxilato de etilo

Se disolvieron 1,97 g de 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil) tiofeno-3-carboxilato de etilo (4,34 mmol) en 40 ml de acetonitrilo seco, después, se añadieron 576 mg de tetrafluoroborato de nitronio (4,34 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Después, se diluyó con DCM y salmuera. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-2-nitrotiofeno-3-carboxilato de etilo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 7,37-7,33 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 4,14 (c, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 0,88 (t, 3H)

Etapa I: 2-amino-4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil) tiofeno-3-carboxilato de etilo

Se disolvieron 1,85 g de 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-2-nitrotiofeno-3-carboxilato de etilo (3,71 mmol) en una mezcla de 90 ml de ácido acético y 18 ml de agua, después, se añadieron 2,43 g en porciones de polvo de cinc (37,1 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 2-amino-4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 7,73 (s, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,02-6,97 (m, 2H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 0,72 (t, 3H)

HRMS (M+H)⁺ = 456,0598

Etapa J: 5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-6-(4-fluorofenil)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

Se disolvieron 1,10 g de 2-amino-4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo (2,35 mmol) en 20 ml formamida y se agitaron a 150 °C hasta que no se observó más conversión. Después, se vertió en agua y el producto precipitado se recogió por filtración, dando 5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-6-(4-fluorofenil)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 12,53 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,23-7,16 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 1,96 (s, 6H)

HRMS (M+H)⁺ = 449,0289

Etapa K: 4-cloro-5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina

Se disolvieron 700 mg de 5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-6-(4-fluorofenil)-3H-tieno [2,3-d]pirimidin-4-ona (1,56 mmol) en 6 ml de oxocloruro de fósforo y se agitó a 90 °C hasta que no se observó más conversión. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después, al producto en bruto, se añadió agua helada y se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos. El producto precipitado se recogió por filtración, dando 4-cloro-5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d] pirimidina.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,02 (s, 1H), 7,38-7,26 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 1,99 (s, 6H) HRMS (M+H)⁺ = 466,9954

Etapa L: 2,6-dicloro-4-[4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3,5-dimetil-fenol y 4-[4-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2,6-dicloro-3,5-dimetil-fenol

A una solución agitada de 700 mg de 4-cloro-5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina (1,50 mmol) en 15 ml de DCM, se añadieron 3,0 ml de tribromuro de boro (1 M en DCM) (3,0 mmol) a 0 °C y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. y se agitó hasta que no se observó más conversión. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes, obteniéndose 2,6-dicloro-4-[4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3,5-dimetil-fenol y 4-[4-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2,6-dicloro-3,5-dimetil-fenol como una mezcla 37:63 de productos.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 10,14 (s a, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,40-7,23 (m, 4H), 1,95 (s, 6H) y 10,14 (s a, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,40-7,23 (m, 4H), 1,93 (s, 6H)

HRMS (M+H)⁺ = 452,9800 y 496,9287

Etapa M: 4-Cloro-5-[3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina y 4-bromo-5-[3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina

Mezcla de 300 mg de 2,6-dicloro-4-[4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3,5-dimetilfenol y 4-[4-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2,6-dicloro-3,5-dimetil-fenol (0,62 mmol), Se disolvieron 286 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (1,98 mmol) y 520 mg de trifenilfosfina (1,98 mmol) en 10 ml de tolueno seco, después, se añadieron 460 mg de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,98 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno hasta que no se observó más conversión. Se evaporaron las sustancias volátiles a presión reducida y el producto intermedio en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc y metanol como eluyentes, obteniéndose

4-cloro-5-[3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina y 4-bromo-5-[3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina como una mezcla 35:65 de productos. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,02 (s, 1H), 7,40-7,22 (m, 4H), 4,11 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,63-2,20 (m, 8H), 2,17 (s a, 3H), 1,98 (s, 6H) y 8,94 (s, 1H), 7,40-7,22 (m, 4H), 4,11 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,63-2,20 (m, 8H), 2,15 (s a, 3H), 1,98 (s, 6H)

HRMS (M+H)⁺ = 579,0968 y 623,0455

Etapa N: (E)-4-(Dimetilamino)-1,1-dimetoxi-but-3-en-2-ona

Se mezclaron 502,1 g de 1,1-dimetoxipropan-2-ona (4,25 mol) y 506,4 g de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-metanamina (4,25 mol) en un matraz de 2 l, y se agitaron a 105 °C durante 3 horas. El MeOH formado se retiró continuamente mediante destilación. Cuando la formación de MeOH se detuvo (a 65 °C de temperatura de cabeza), se destiló la mezcla de reacción al vacío (disminuyendo la presión lentamente a 3.000 Pa [30 mbar]) para eliminar los productos secundarios y los materiales de partida sin reaccionar. El producto en bruto se destiló a 10 Pa (0,1 mbar). Las fracciones se recogieron a una temperatura de cabeza entre 107-118 °C (temperatura del baño 160-165 °C), dando un aceite de color amarillo. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 7,59 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,25 (s, 6H), 3,09 (s, 3H), 2,78 (s, 3H)

Etapa O: 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirimidina

A la mezcla de sal de ácido 2-metoxibenzamida-acético (1,2 eq.) y (E)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxi-but-3-en-2-ona (1,0 eq.) en metanol seco (0,5 ml/mmol), se añadió metóxido de sodio (1,2 eq.) en porciones, y la mezcla se agitó a 75 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes, dando 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirimidina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,93 (d, 1H), 7,55-7,44 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,37 (s, 6H)

Etapa P: [2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol

Se disolvieron 261 mg de 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirimidina (1,00 mmol) en 2 ml de HCl en dioxano (solución 4 M), después, se añadieron 2 ml de agua y esta mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, después, se añadieron 320 mg en porciones de NaOH (8,0 mmol). El pH se ajustó a 8 usando una solución al 10 % de K₂CO₃, después, se añadieron 76 mg de borohidruro sódico (2,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de agua y se extrajo con EtOAc. Las fases

orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes, dando el producto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,84 (d, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 5,66 (t, 1H), 4,58 (d, 2H), 3,75 (s, 3H)

5

Etapa Q: Ácido (2R)-2-hidroxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Se disolvieron 37,84 g (150 mmol) de Preparación 3, 48,65 g (225 mmol) de [2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol y 59,01 g (225 mmol) de trifetilfosfina en 160 ml de tolueno absoluto, luego, se añadieron 102,47 ml (225 mmol) de dietilazodicarboxilato. La mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno hasta que no se observó más conversión. Se evaporaron las sustancias volátiles a presión reducida. Luego, se añadieron 400 ml de Et₂O, se trató la mezcla a ultrasonidos y se filtró (para eliminar el PPh₃). Se eliminó el Et₂O al vacío. El residuo se disolvió en 130 ml de THF, luego se añadieron 30 g de NaOH en 130 ml de H₂O. La mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Luego, se acidificó con HCl 2 M, El THF se eliminó al vacío. Se añadieron 300 ml de DCM, y el precipitado se filtró, se lavó con H₂O fría y DCM, se secó al vacío, obteniéndose ácido (2R)-2-hidroxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,88 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,81 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H)

10

15

20

Etapa R: (2R)-2-hidroxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo

Se disolvieron 51,7 g (136 mmol) de ácido (2R)-2-hidroxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico en 520 ml de EtOH, luego se añadieron 20 ml de H₂SO₄ concentrado. La mezcla se agitó a 60 °C hasta que no se observó más conversión. Luego se diluyó con agua, se neutralizó con solución concentrada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc y MeOH como eluyentes, obteniéndose (2R)-2-hidroxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo. HRMS calculada para C₂₃H₂₄N₂O₅: 408,1685, observada: 409,1757 (M+H)

25

30

Etapa S: Preparación 13

Se disolvieron 200 mg de mezcla de 4-cloro-5-[3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina y 4-bromo-5-[3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina (0,33 mmol), 211 mg de (2R)-2-hidroxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (0,52 mmol) y 202 mg de CS₂CO₃ (0,62 mmol) en 5 ml de *tert*-butanol, y la mezcla se agitó a 70 °C hasta que no se observó más conversión. Se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando EtOAc y metanol como eluyentes, obteniéndose (2R)-2-[5-[3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo.

35

40

Se disolvió el producto intermedio obtenido en 5 ml de dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 145 mg de LiOH x H₂O (3,45 mmol). La mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Luego se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2 M, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando solución acuosa de NH₄HCO₃ 5 mM y MeCN como eluyentes, obteniéndose la Preparación 13.

45

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,89 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,45 (td, 1H), 7,29-7,21 (m, 4H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,04 (td, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,45 (dd, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,46 (dd, 1H), 2,79-2,74 (m, 2H), 2,67-2,38 (m, 8H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (dd, 1H), 1,73 (s, 3H)
HRMS (M+2H)²⁺ = 462,1310

50

Preparación 14: Ácido (2R)-2-[[5-[2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxil-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

55

Usando el procedimiento que se describe en la Preparación 13 y comenzando directamente desde la Etapa B con 4-bromo-3,5-dimetil-fenol en lugar de 4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetil-fenol, se obtiene la Preparación 14.

Ejemplo 1: (2R)-2-[[5-(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato 1-[(metoxicarbonil)oxi]etilico

60

Usando el Procedimiento general I con la Preparación 12 y metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 1. HRMS calculada para C₅₁H₅₀ClFN₆O₉S: 976,3033; observadas 489,1604 y 489,1572 (M+2H)

65

Ejemplo 2: (2R)-2-[[5-(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilico

Usando el Procedimiento general I con la Preparación 12 y etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 2. HRMS calculada para C₅₂H₅₂ClFN₆O₉S: 990,3189; observadas 496,1649 y 496,1685 (M+2H)

5 Ejemplo 3: (2*R*)-2-1[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[[propan-2-iloxi]carbonil]oxi]etílico

Usando el Procedimiento general I con la Preparación 12 y 2-propanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 3. HRMS calculada para C₅₃H₅₄ClFN₆O₉S: 1004,3345; observada 503,1766 (M+2H)

10 Ejemplo 4: (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[[*tert*-butoxicarbonil]oxi]etílico

15 Usando el Procedimiento general I con la Preparación 12 y 2-metil-2-propanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 4. HRMS calculada para C₅₄H₅₆ClFN₆O₉S: 1018,3502; observada 510,1837 (M+2H)

Ejemplo 5: (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[[ciclopentiloxi]carbonil]oxi]etílico

20 Usando el Procedimiento general I con la Preparación 12 y el ciclopentanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 5. HRMS calculada para C₅₅H₅₆ClFN₆O₉S: 1030,3502; observada 516,1817 (M+2H)

Ejemplo 6: (2*R*)-2-1[(5*S*_a)-5-13-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[[octiloxi]carbonil]oxi]etílico

25 Usando el Procedimiento general I con la Preparación 12 y 1-octanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 6. HRMS calculada para C₅₈H₆₄ClFN₆O₉S: 1030,3502; observadas 538,2133 y 538,2149 (M+2H)

30 Ejemplo 7: (2*R*)-2-1 [(5*S*_a)-5-13-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[[dimetilcarbamoil]oxi]etílico

Usando el Procedimiento general II con la Preparación 12 y clorhidrato de dimetilamina como reactivo de amina, aplicando 2,15 eq. de piridina en la Etapa A, se obtuvo el Ejemplo 7. HRMS calculada para C₅₂H₅₃ClFN₇O₈S: 989,3349; observadas 495,6740 y 495,6738 (M+2H)

35 Ejemplo 8: (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[[dietilcarbamoil]oxi]etílico

40 Usando el Procedimiento general II con la Preparación 12 y dietilamina como reactivo de amina, se obtuvo el Ejemplo 8. HRMS calculada para C₅₄H₅₇ClFN₇O₈S: 1017,3662; observada 509,6902 (M+2H)

Ejemplo 9: 1-[[2-1[(2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoat]oxi]etil-morfolina-4-carboxilato

45 Usando el Procedimiento general II con la Preparación 12 y la morfolina como reactivo de amina, se obtuvo el Ejemplo 9. HRMS calculada para C₅₄H₅₅ClFN₇O₉S: 1031,3455; observadas 516,6826 y 516,6821 (M+2H)

Ejemplo 10: (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-13-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[[2-metoxietil]carbamoil]oxi]etílico

50 Usando el Procedimiento general II con la Preparación 12 y 2-metoxietanamina como reactivo de amina, se obtuvo el Ejemplo 10. HRMS calculada para C₅₃H₅₅ClFN₇O₉S: 1019,3455; observadas 510,6809 y 510,6813 (M+2H)

55 Ejemplo 11: (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-13-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[[bis(2-metoxietil)carbamoil]oxi]etílico

60 Usando el Procedimiento general II con la Preparación 12 y 2-metoxi-*N*-2-metoxietil)etanamina como reactivo de amina, se obtuvo el Ejemplo 11. HRMS calculada para C₅₆H₆₁ClFN₇O₁₀S: 1077,3873; observadas 539,7029 y 539,7017 (M+2H)

Ejemplo 12: (2*R*)-2-1[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[[2-metoxi-2-oxoetil](metil)carbamoil]oxi]etílico

65 Usando el Procedimiento general II con la Preparación 12 y clorhidrato de metil-2-(metilamino)acetato como reactivo

de amina aplicando 2,15 eq. de piridina en la Etapa A, se obtuvo el Ejemplo 12. HRMS calculada para $C_{54}H_{55}ClFN_7O_{10}S$: 1047,3403; observadas 524,6782 y 524,6781 (M+2H)

Ejemplo 13: (2*R*)-2-[[5- S_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato (fosfonooxi)metílico

Se disolvieron 700 mg de Preparación 12 (0,8 mmol), 233 mg de clorometil-fosfato di-*terc*-butílico (0,9 mmol), 240 mg de yoduro de sodio (1,6 mmol) y 521 mg de Cs_2CO_3 (1,6 mmol) en 8 ml de DMF, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno hasta que no se observó más conversión. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando los eluyentes DCM y MeOH, obteniéndose el producto intermedio de éster di-*terc*-butílico.

Se disolvieron 160 mg de éster di-*terc*-butílico (0,15 mmol) en 8 ml de DCM y se enfrió con un baño de agua con hielo. Se añadieron lentamente 4 ml de TFA a la mezcla. Tras la adición de TFA, se agitó la mezcla durante 15 minutos más, y luego se concentró a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto en forma de sal. La HPLC preparativa usando solución de ácido fórmico y ACN, seguida de la liofilización dio lugar al Ejemplo 13 en forma de un sólido blanco. HRMS calculada para $C_{48}H_{47}ClFN_6O_{10}PS$: 984,2485; observada 493,1338 (M+2H)

Ejemplo 14: (2*R*)-2-[[5-{2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(etoxicarbonil)oxi]etílico

Usando el Procedimiento general I con la Preparación 14 y etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 14.

Ejemplo 15: (2*R*)-2-[[5-{3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(etoxicarbonil)oxi]etílico

Usando el Procedimiento general I con la Preparación 13 y etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 15. HRMS calculada para $C_{53}H_{53}Cl_2FN_6O_9S$: 1038,2955; encontrada 520,1543 y 520,1549 (M+2H)²⁺

Ejemplo 16: (2*R*)-2-[[5-{2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(dimetilcarbamoi)oxi]etílico

Usando el Procedimiento general II con la Preparación 14 y clorhidrato de dimetilamina como reactivo de amina, aplicando 2,15 eq. de piridina en la Etapa A, se obtuvo el Ejemplo 16.

Ejemplo 17: (2*R*)-2-[[5-{3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(dimetilcarbamoi)oxi]etílico

Usando el Procedimiento general II con la Preparación 13 y clorhidrato de dimetilamina como reactivo de amina, aplicando 2,15 eq. de piridina en la Etapa A, se obtuvo el Ejemplo 17. HRMS calculada para $C_{53}H_{54}Cl_2FN_7O_8S$: 1037,3115; encontrada 519,6616 y 519,6632 (M+2H)²⁺

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

EJEMPLO A: Inhibición de Mcl-1 por la técnica de polarización de la fluorescencia

Se determinó la potencia de unión relativa de cada compuesto mediante polarización de la fluorescencia (FP). El método utilizó un ligando marcado con fluoresceína (Fluoresceína- β Ala-Ahx-A-REIGAQLRRMADDLNAQY-OH; Pm 2.765) que se une a la proteína Mcl-1 (de tal manera que Mcl-1 corresponde al número de registro primario UniProtKB®: Q07820) que conduce a una anisotropía aumentada medida en unidades de milipolarización (mP) utilizando un lector. La adición de un compuesto que se une competitivamente al mismo sitio que el ligando dará como resultado una mayor proporción de ligando no unido en el sistema indicado por una disminución en las unidades mP.

Se preparó una dilución en serie de 11 puntos de cada compuesto en DMSO y se transfirieron 2 μ l a una placa de 384 pocillos, de baja unión, de fondo plano (concentración final de DMSO al 5 %). 38 μ l de tampón (ácido 4-(2-hidroxi)etil)-1-piperazinaetanosulfónico [HEPES] 10 mM, NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05 %, pH 7,4), que contenía el ligando marcado con fluoresceína (concentración final 1 nM) y proteína Mcl-1 (concentración final 5 nM) se añadieron a continuación.

Las placas de ensayo se incubaron ~2 horas a temperatura ambiente antes de que se midiera la FP en un lector Biomek Synergy2 (Ex. 528 nm, Em. 640 nm, 510 nm de corte) y se calcularon las unidades mP. La unión de dosis crecientes de compuesto de ensayo se expresó en forma de porcentaje de reducción de mP en comparación con una ventana establecida entre controles 'DMSO al 5 % DMSO' y '100 % de inhibición'. Las curvas dosis-respuesta de 11 puntos se representaron gráficamente con el programa informático XL-Fit usando un modelo logístico de 4

parámetros (modelo dosis-respuesta sigmoïdal) y se determinaron las concentraciones inhibitoras que proporcionaron una reducción del 50 % en mP (CI₅₀). Los resultados se presentan en la Tabla 1 que figura a continuación.

5 Los resultados muestran que los compuestos de la invención inhiben la interacción entre la proteína Mcl-1 y el péptido fluorescente descrito anteriormente en el presente documento.

EJEMPLO B: Citotoxicidad *in vitro*

10 Los estudios de citotoxicidad se realizaron en la estirpe de tumor de mieloma múltiple H929.

Las células se distribuyeron en microplacas y se expusieron a los compuestos de ensayo durante 48 horas. A continuación, se cuantificó la viabilidad celular en un ensayo colorimétrico, el ensayo de tetrazolio en microcultivo (*Cancer Res.*, 1987, 47, 939-942).

15 Los resultados se expresaron en CI₅₀ (la concentración del compuesto que inhibe la viabilidad celular en un 50 %) y se presentan en la Tabla 1 siguiente.

Los resultados muestran que los compuestos de la invención son citotóxicos.

20 Tabla 1: CI₅₀ de la inhibición de Mcl-1 (ensayo de polarización de fluorescencia) y de toxicidad para las células H929

	CI ₅₀ (µM) Mcl-1 FP	CI ₅₀ (µM) MTT H929		CI ₅₀ (µM) Mcl-1 FP	CI ₅₀ (µM) MTT H929
Ejemplo 1	0,037	ND	Ejemplo 11	0,551	ND
Ejemplo 2	0,361	ND	Ejemplo 12	0,318	ND
Ejemplo 3	0,292	ND	Ejemplo 13	0,0032	ND
Ejemplo 4	0,959	ND	Ejemplo 14	ND	ND
Ejemplo 5	0,37	ND	Ejemplo 15	0,453	0,068
Ejemplo 6	0,51	ND	Ejemplo 16	ND	ND
Ejemplo 7	0,438	ND	Ejemplo 17	1,536	0,702
Ejemplo 8	1,41	ND			
Ejemplo 9	0,52	ND	Preparación 13	0,00181	0,025
Ejemplo 10	0,147	ND	Preparación 14	ND	ND
ND: no determinado					

EJEMPLO C: Cuantificación de la forma escindida de PARP *in vivo*

25 La capacidad de los compuestos de la invención para inducir apoptosis, por medición de los niveles de PARP tras escisión, se evaluó en un modelo de xenoinjerto de células de mieloma múltiple AMO-1.

1,10⁷ células AMO-1 se injertaron por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). 12-14 días después del injerto, los animales se trataron por vía intravenosa o vía oral con los diversos compuestos. Tras el tratamiento, las masas tumorales se recuperaron y se lisaron, y la forma escindida de PARP se cuantificó en los lisados tumorales.

30 La cuantificación se llevó a cabo mediante el ensayo "Plataforma ELISA para descubrimientos en mesoescala (MSD)", que analiza específicamente la forma escindida de PARP. Se expresa en la forma de un factor de activación correspondientes a la relación entre la cantidad de PARP escindido en los ratones tratados por la cantidad de PARP escindido en los ratones de control.

35 Los resultados muestran que los compuestos de la invención son capaces de inducir apoptosis en células tumorales AMO-1 *in vivo*.

EJEMPLO D: Actividad antitumoral *in vivo*

40 La actividad antitumoral de los compuestos de la invención se evaluó en un modelo de xenoinjerto de células de mieloma múltiple AMO-1.

1x10⁷ células AMO-1 se injertaron por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID).

45 6-8 días después del injerto, cuando la masa del tumor alcanzó aproximadamente 150 mm³, los ratones se trataron con los diversos compuestos en una programación diaria (tratamiento de 5 días). La masa del tumor se midió dos veces a la semana desde el inicio del tratamiento.

Los resultados obtenidos usando la relación $\Delta T/C$ (es decir, el parámetro de calificación de la actividad de un producto, que se define como la proporción del volumen tumoral del grupo tratado/volumen tumoral del grupo de control no tratado) muestra que los compuestos de la invención inducen una regresión tumoral significativa durante el período de tratamiento.

5

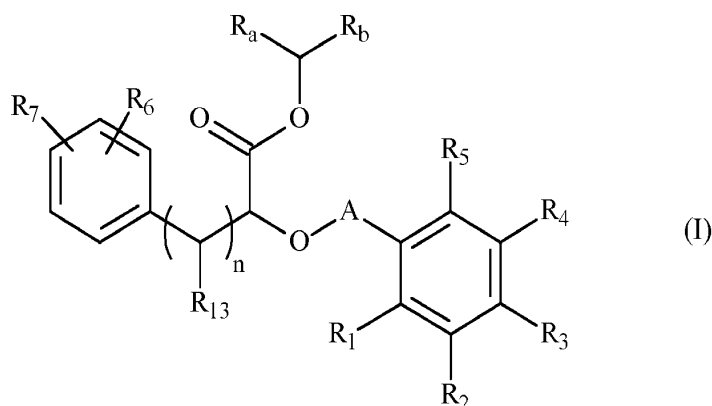
Ejemplo E: Composición farmacéutica: Comprimidos

1.000 comprimidos que contienen una dosis de 5 mg de un compuesto seleccionado entre los Ejemplos 1 a 17 y las Preparaciones 13 y 14 5 g

Almidón de trigo	20 g
Almidón de maíz	20 g
Lactosa	30 g
Estearato de magnesio	2 g
Sílice	1 g
Hidroxipropilcelulosa	2 g

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):

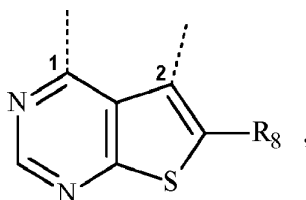


5

en donde:

♦ A representa el grupo

10



en el que 1 está unido al átomo de oxígeno y 2 está unido al anillo de fenilo,

15

♦ R₁ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, -NR₁₁R₁₁', -Cy₆, o un átomo de halógeno,

20

♦ R₂, R₃, R₄ y R₅ independientemente unos de otros representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquil(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-alquil(C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-alquil(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alquil(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', -SO₂-alquilo(C₁-C₆), o los sustituyentes de uno de los pares (R₂, R₃), (R₃, R₄), (R₄, R₅), cuando se injerta en dos átomos de carbono adyacentes, forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un anillo aromático o no aromático compuesto de 5 a 7 elementos de anillo, que pueden contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el anillo resultante puede estar sustituido por un grupo seleccionado de un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, -NR₁₁R₁₁', -alquilo(C₀-C₆)-Cy₁, o un oxo,

25

30

♦ R₆ y R₇ independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquil(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-alquil(C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-Cy₁, -alquil(C₀-C₆)-Cy₁, -alqueno(C₂-C₆)-Cy₁, -alquino(C₂-C₆)-Cy₁, -O-alquil(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alquil(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', -SO₂-alquilo(C₁-C₆), o los sustituyentes del par (R₆, R₇), cuando se injerta en dos átomos de carbono adyacentes, forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un anillo aromático o no aromático compuesto de 5 a 7 elementos de anillo, que pueden contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el anillo resultante puede estar sustituido por un grupo seleccionado de un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, -NR₁₁R₁₁', -alquilo(C₀-C₆)-Cy₁, o un oxo,

35

40

♦ R₈ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, -Cy₃, -alquil(C₁-C₆)-Cy₃, -alqueno(C₂-C₆)-Cy₃, -alquino(C₂-C₆)-Cy₃, -Cy₃-Cy₄, -alquino(C₂-C₆)-O-Cy₃, -Cy₃-alquilo(C₀-C₆)-O-alquilo(C₀-C₆)-Cy₄, un átomo de halógeno, un grupo ciano, -C(O)-R₁₂ o -C(O)-NR₁₂R₁₂',

45

♦ R₉ y R₉', independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, -alquil(C₀-C₆)-Cy₁, o los sustituyentes del par (R₉, R₉') forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo aromático o no aromático compuesto de 5 a 7 elementos de anillo, que pueden contener, además del átomo de nitrógeno, de 1 a

3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el átomo de nitrógeno en cuestión puede estar sustituido por un grupo que representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, y entendiéndose que uno o más de los átomos de carbono de los posibles sustituyentes, pueden estar deuterados,

- 5 ♦ R₁₀ representa -Cy₁, -Cy₁-alquilo(C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-alquilo(C₀-C₆)-O-alquilo(C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-alquilo(C₀-C₆)-NR₉-alquilo(C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-Cy₂-O-alquilo(C₀-C₆)-Cy₅, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉R₉', -OR₉, -NR₉-C(O)-R₉', -O-alquil(C₁-C₆)-OR₉, -SO₂-R₉, -C(O)-OR₉ o -NH-C(O)-NH-R₇,
- 10 ♦ R₁₁, R₁₁', R₁₂ y R₁₂', independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido,
- 10 ♦ R₁₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆),
- ♦ R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- ♦ R_b representa un grupo -O-C(O)-O-R_c, un grupo -O-C(O)-NR_cR_c' o un grupo -O-P(O)(OR_c)₂,
- ♦ R_c y R_c', independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆) o un grupo alcoxycarbonil(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆),
- 15 o los sustituyentes del par (R_c, R_c') forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo no aromático compuesto de 5 a 7 elementos de anillo, que pueden contener, además del átomo de nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- 20 ♦ Cy₁, Cy₂, Cy₃, Cy₄, Cy₅ y Cy₆, independientemente entre sí, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo,
- ♦ n es un número entero igual a 0 o 1,

entendiéndose que:

- 25 - "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, bifenilo, indanilo o indenilo,
- "heteroarilo" significa cualquier grupo monocíclico o bicíclico compuesto de 5 a 10 elementos de anillo, que tiene al menos una fracción aromática y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno,
- 30 - "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico, no aromático, monocíclico o bicíclico que contiene de 3 a 10 elementos de anillo,
- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático, monocíclico o bicíclico, que contiene de 3 a 10 elementos de anillo, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, que puede incluir sistemas anulares condensados, de puente o espirocíclicos,

- 35 siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo como se ha definido y los grupos alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, estar sustituidos con de 1 a 4 grupos seleccionados entre alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido,
- 40 alquil(C₁-C₆)-S- opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxo (o N-óxido cuando sea adecuado), nitro, ciano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R", -NR'R", -(C=NR')-OR", polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, trifluorometoxi o halógeno, entendiéndose que R' y R", independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, y se entiende que uno o más de los átomos de carbono de los posibles sustituyentes anteriores, pueden estar deuterados,
- 45 sus enantiómeros, diaestereoisómeros y atropisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al menos uno de los grupos seleccionados entre R₂, R₃, R₄ y R₅ no representa un átomo de hidrógeno.

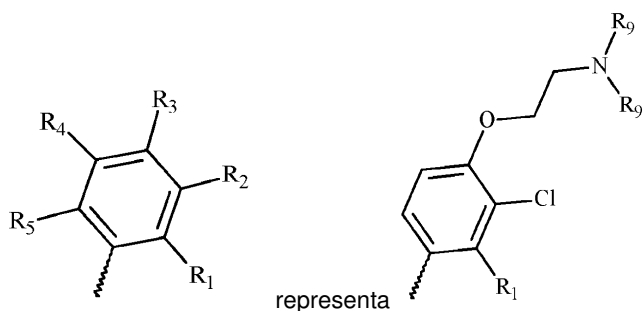
- 50 3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es un número entero igual a 1.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₁ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un átomo de halógeno.

- 55 5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₁₃ representa un átomo de hidrógeno.

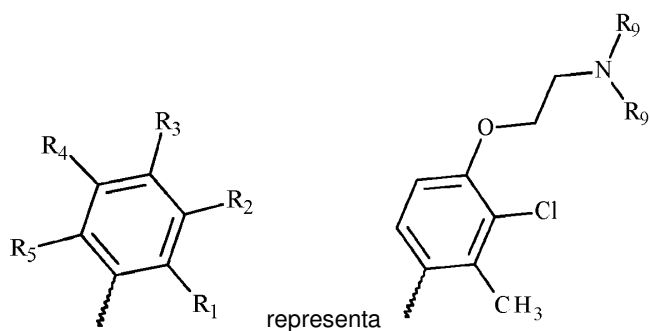
6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₄ y R₅ representan un átomo de hidrógeno.

- 60 7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde



en donde R_1 , R_9 y R_9' son como se definen en la reivindicación 1.

5 8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde



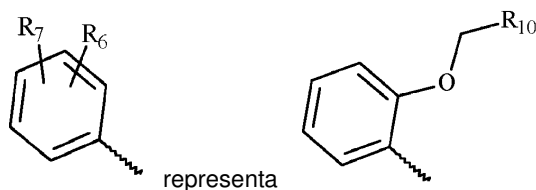
en donde R_9 y R_9' son como se definen en la reivindicación 1.

10 9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los sustituyentes del par (R_1 , R_5) son idénticos y los sustituyentes del par (R_2 , R_4) son idénticos.

15 10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_6 representa un grupo alcoxi(C_1 - C_6) lineal o ramificado opcionalmente sustituido o un grupo -O-alquil(C_1 - C_6)- R_{10} .

11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_7 representa un átomo de hidrógeno.

20 12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde



en donde R_{10} es como se define en la reivindicación 1.

25 13. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_8 representa un grupo alquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C_2 - C_6) lineal o ramificado, un grupo alquino(C_2 - C_6) lineal o ramificado, un grupo arilo o un grupo heteroarilo.

30 14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_9 y R_9' , independientemente entre sí, representan un grupo alquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado, o los sustituyentes del par (R_9 , R_9') forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo no aromático compuesto de 5 a 7 elementos de anillo, que pueden contener, además del átomo de nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el átomo de nitrógeno en cuestión puede ser sustituido por un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado.

35 15. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_{10} representa - Cy_1 , - Cy_1 -alquil(C_0 - C_6)-O-alquil(C_0 - C_6)- Cy_2 o - Cy_1 -alquil(C_0 - C_6)- Cy_2 .

16. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Cy_1 representa un grupo heteroarilo.

17. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Cy₂ representa un grupo fenilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazolilo, un grupo morfolinilo, un grupo furanilo o un grupo ciclopropilo.

5 18. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₁₀ representa -Cy₁-Cy₂, en el que Cy₁ representa un grupo piridinilo y Cy₂ representa un grupo fenilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazolilo, un grupo morfolinilo, un grupo furanilo o un grupo ciclopropilo.

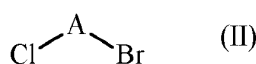
10 19. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

15 20. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_b representa un grupo -O-C(O)-O-alquilo (C₁-C₈); un grupo -O-C(O)-O-cicloalquilo; un grupo -O-C(O)-NR_cR_{c'}, en el que R_c y R_{c'}, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₈) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxycarbonil(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), o los sustituyentes del par (R_c, R_{c'}) forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo no aromático compuesto de 5 a 7 elementos de anillo, que pueden contener, además del átomo de nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno; o un grupo -O-P(O)(OH)₂.

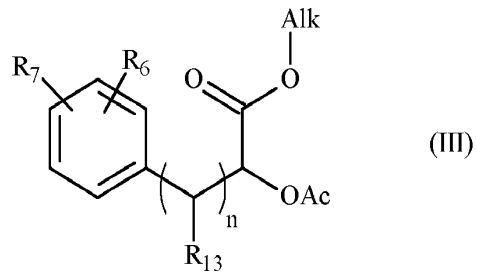
20 21. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, que son:

- (2R)-2-[[5S_a]-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(metoxicarbonil)oxi]etilico;
- (2R)-2-[[5S_a]-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilico;
- 1-[[propan-2-ilo]carbonil]oxi]etil (2R)-2-[[5S_a]-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato;
- (2R)-2-[[5S_a]-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]etilico;
- (2R)-2-[[5S_a]-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(ciclopentilo]carbonil]oxi]etilico;
- (2R)-2-[[5S_a]-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(octilo]carbonil]oxi]etilico;
- (2R)-2-[[5S_a]-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(dimetilcarbamoil)oxi]etilico;
- (2R)-2-[[5S_a]-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(diethylcarbamoil)oxi]etilico;
- 1-[(2R)-2-[[5S_a]-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoat]oxi]etil-morfolina-4-carboxilato;
- (2R)-2-[[5S_a]-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(2-metoxi]etil)carbamoil]oxi]etilico;
- (2R)-2-[[5S_a]-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[[bis(2-metoxi]etil)carbamoil]oxi]etilico;
- (2R)-2-[[5S_a]-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[[2-metoxi-2-oxoetil]etil)carbamoil]oxi]etilico;
- (2R)-2-[[5S_a]-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato (fosfono]oxi]etilico;
- (2R)-2-[[5-(2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilico;
- (2R)-2-[[5-(3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilico;
- (2R)-2-[[5-(2,6-dimetil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(dimetilcarbamoil)oxi]etilico;
- (2R)-2-[[5-(3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato 1-[(dimetilcarbamoil)oxi]etilico.

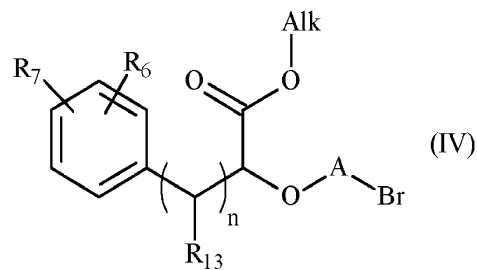
22. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que en él se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):



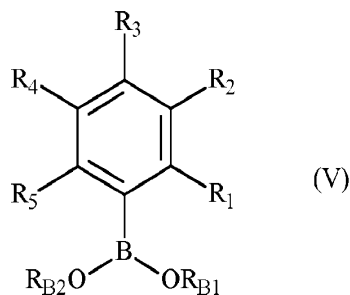
en donde A es como se define para la fórmula (I) en la que 1 está unido al átomo de cloro y 2 está unido al átomo de bromo, dicho compuesto de fórmula (II) se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (III):



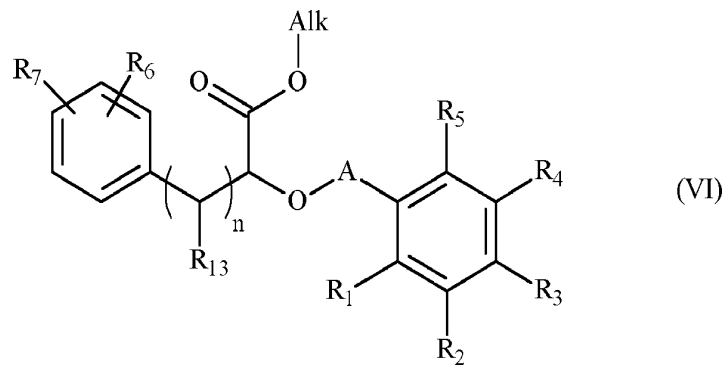
- 5 en donde R₆, R₇, R₁₃ y n son como se definen para la fórmula (I), y Alq representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, para producir el compuesto de fórmula (IV):



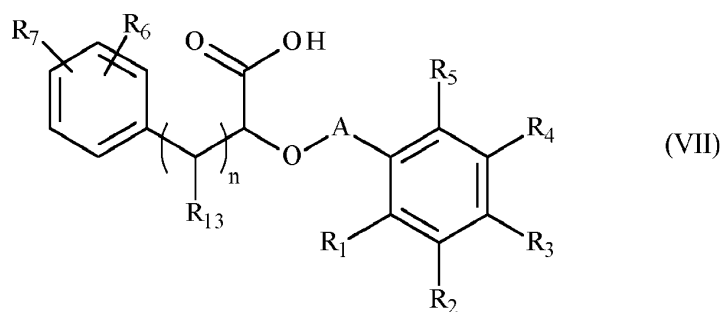
- 10 en donde R₆, R₇, R₁₃, A y n son como se definen para la fórmula (I), y Alq es como se ha definido anteriormente, compuesto de fórmula (IV) que se somete además a acoplamiento con el compuesto de fórmula (V):



- 15 en donde R₁, R₂, R₃, R₄ e R₅ son como se definen para la fórmula (I), y R_{B1} y R_{B2} representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R_{B1} y R_{B2} forman con el oxígeno que los porta un anillo opcionalmente metilado, para producir el compuesto de fórmula (VI):

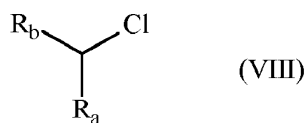


- 20 en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₃, A y n son como se definen para la fórmula (I) y Alq es como se ha definido anteriormente,
 25 la función Alq-O-C(O)-éster de la cual el compuesto de fórmula (VI) se hidroliza para producir el ácido carboxílico de fórmula (VII):



en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₃, A y n son como se definen para la fórmula (I), que se somete al acoplamiento con un compuesto de fórmula (VIII):

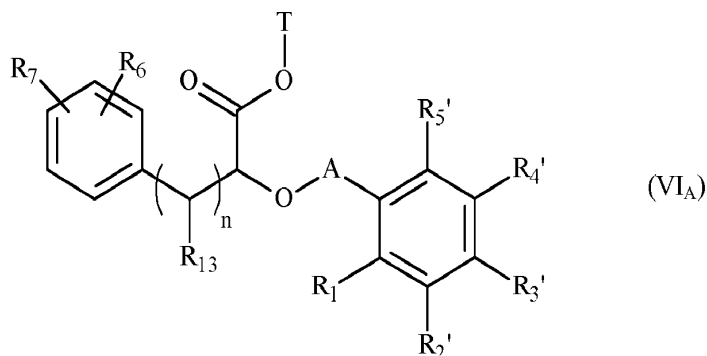
5



en donde R_a y R_b son como se definen para la fórmula (I), para producir el compuesto de fórmula (I), que puede purificarse de acuerdo con una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros de acuerdo con una técnica de separación convencional, entendiéndose que, en cualquier momento considerado adecuado durante el curso del proceso descrito anteriormente, algunos grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos de partida o de los productos intermedios de síntesis pueden protegerse, posteriormente desprotegerse y funcionalizarse, según sea requerido por la síntesis.

15

23. Compuesto de fórmula (VI_A), un caso particular de compuesto de fórmula (VI) de acuerdo con la reivindicación 22:



20 en donde:

- ♦ R₂', R₃', R₄' y R₅', independientemente entre sí, representan un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquil(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-alquil(C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-alquil(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alquil(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', -SO₂-alquilo(C₁-C₆),
- ♦ T representa un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo carbonilo(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆) o un grupo dialquilaminocarbonil(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆),
- ♦ R₁, R₆, R₇, R₁₃, A y n son como se definen para la fórmula (I),

30

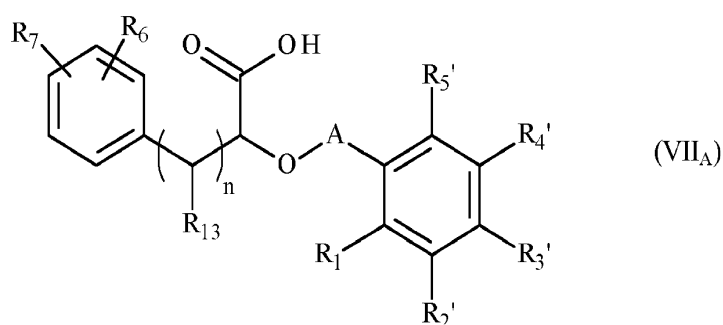
sus enantiómeros, diaestereoisómeros y atropisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

24. Compuesto de fórmula (VI_A) de acuerdo con la reivindicación 23, en donde los sustituyentes del par (R₁, R₅') son idénticos, y los sustituyentes del par (R₂', R₄') son idénticos.

35

25. Compuesto de fórmula (VII_A), un caso particular de compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con la reivindicación 22:

40



en donde:

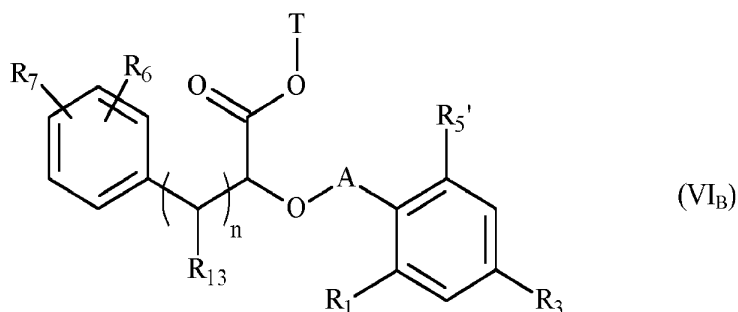
- 5 ♦ R₂', R₃', R₄' y R₅', independientemente entre sí, representan un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquil(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-alquil(C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-alquil(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alquil(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', -SO₂-alquilo(C₁-C₆),
 10 ♦ R₁, R₉, R₇, R₁₃, A y n son como se definen para la fórmula (I),

sus enantiómeros, diaestereoisómeros y atropisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

- 15 26. Compuesto de fórmula (VIIA) de acuerdo con la reivindicación 25, en donde los sustituyentes del par (R₁, R₅') son idénticos, y los sustituyentes del par (R₂', R₄') son idénticos.

- 20 27. Compuesto de fórmula (VIIA) de acuerdo con la reivindicación 26, que es ácido (2R)-2-[[5-{3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico.

28. Compuesto de fórmula (VI_B), un caso particular de compuesto de fórmula (VI) de acuerdo con la reivindicación 22:



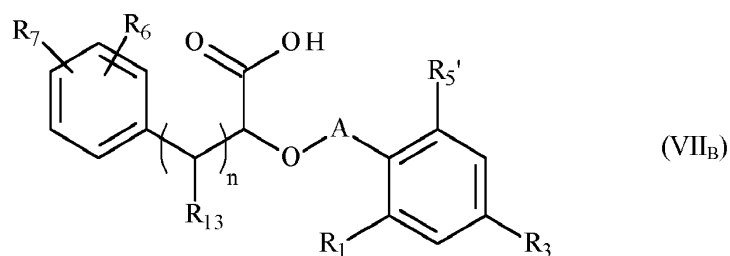
- 25 en donde:

- 30 ♦ R₅' representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquil(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-alquil(C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-alquil(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alquil(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', -SO₂-alquilo(C₁-C₆),
 35 ♦ T representa un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo carbonilo(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆) o un grupo dialquilaminocarbonil(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆),
 ♦ R₁, R₃, R₆, R₇, R₁₃, A y n son como se definen para la fórmula (I),

y en donde los sustituyentes del par (R₁, R₅') son idénticos, sus enantiómeros, diaestereoisómeros y atropisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

- 40 29. Compuesto de fórmula (VII_B), un caso particular de compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con la reivindicación 22:

45



en donde:

- 5 ♦ R₅' representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquil(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-alquil(C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-alquil(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alquil(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', -SO₂-alquilo(C₁-C₆),
- 10 ♦ R₁, R₃, R₆, R₇, R₁₃, A y n son como se definen para la fórmula (I),

y en donde los sustituyentes del par (R₁, R₅') son idénticos, sus enantiómeros, diaestereoisómeros y atropisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

30. Compuesto de fórmula (VII_B) de acuerdo con la reivindicación 29, que es ácido (2*R*)-2-[[5-(2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico.

31. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) o (VII_B), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o las reivindicaciones 23 a 30, o una sal de adición del mismo con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

32. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31 para su uso como agentes proapoptóticos.

33. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 32 para su uso en el tratamiento de cánceres y de enfermedades autoinmunitarias y del sistema inmunitario.

34. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33 para su uso en el tratamiento de cánceres de vejiga, cerebro, mama y útero, leucemias linfoides crónicas, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemias linfoblásticas, leucemias mieloides agudas, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón microcítico.

35. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31 en la fabricación de medicamentos para su uso como agentes proapoptóticos.

36. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31 en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres y de enfermedades autoinmunitarias y del sistema inmunitario.

37. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31 en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres de vejiga, cerebro, mama y útero, leucemias linfoides crónicas, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemias linfoblásticas, leucemias mieloides agudas, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer pancreático y cáncer de pulmón microcítico.

38. Compuesto de fórmulas (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) o (VII_B), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o las reivindicaciones 23 a 30, o una sal de adición del mismo con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, para su uso como agentes proapoptóticos.

39. Compuesto de fórmulas (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) o (VII_B), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o las reivindicaciones 23 a 30, o una sal de adición del mismo con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de cánceres de la vejiga, cerebro, mama y útero, leucemias linfoides crónicas, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemias linfoblásticas, leucemias mieloides agudas, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón microcítico.

- 5 40. Uso de un compuesto de fórmulas (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) o (VII_B), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o las reivindicaciones 23 a 30, o una sal de adición del mismo con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres de la vejiga, cerebro, mama y útero, leucemias linfoides crónicas, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemias linfoblásticas, leucemias mieloides agudas, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón microcítico.
- 10 41. Combinación de un compuesto de fórmulas (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) o (VII_B), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o las reivindicaciones 23 a 30, con un agente antineoplásico seleccionado entre agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores de proteasomas, inhibidores de quinasa y anticuerpos.
42. Composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con la reivindicación 41 en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 43. Combinación de acuerdo con la reivindicación 41 para su uso en el tratamiento de cánceres.
44. Uso de una combinación de acuerdo con la reivindicación 41 en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres.
- 20 45. Compuesto de fórmulas (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) o (VII_B), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o las reivindicaciones 23 a 30, para su uso en el tratamiento de cánceres que requieren radioterapia.