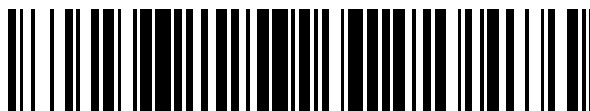


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 545**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6561 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/661 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2016 PCT/EP2016/081688**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.07.2017 WO17125224**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2016 E 16816667 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 3405471**

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

30 Prioridad:

19.01.2016 FR 1650411

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

14.05.2020

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:

**PACZAL, ATTILA;
SZLÁVIK, ZOLTÁN;
KOTSCHY, ANDRÁS;
CHANRION, MAÏA;
MARAGNO, ANA LETICIA;
GENESTE, OLIVIER;
DEMARLES, DIDIER;
BÁLINT, BALÁZS y
SIPOS, SZABOLCS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Nuria

ES 2 760 545 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 amonio, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de amonio, 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 oncología.

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.

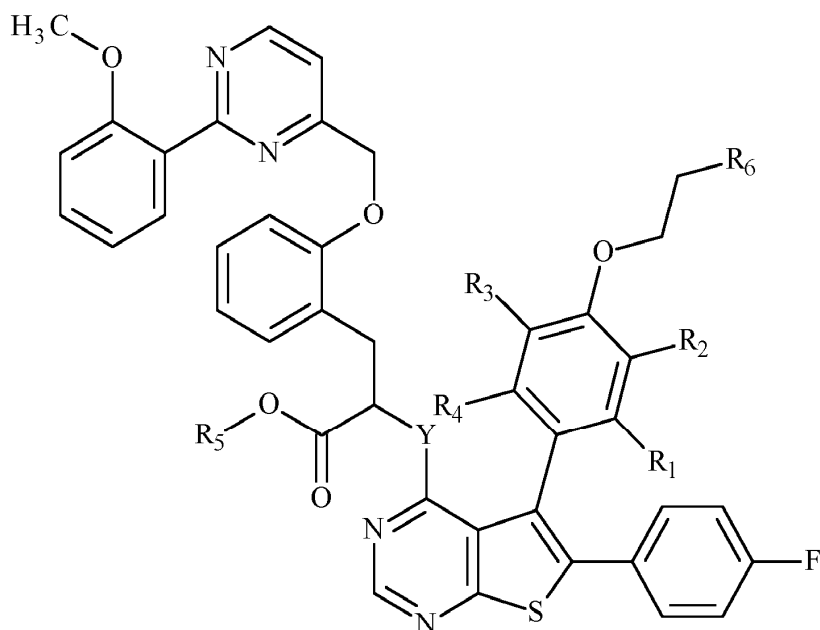
15 La muerte celular de tipo apoptótica implica cambios morfológicos como la condensación del núcleo, la fragmentación del ADN y también fenómenos bioquímicos tales como la activación de las caspasas que producen daño a los componentes estructurales clave de la célula, induciendo por tanto su desensamble y la muerte. La regulación del proceso de apoptosis es compleja e implica la activación o represión de varias rutas de señalización intracelulares (Cory *et al.* Nature Review Cancer 2002,2,647-656). 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. Por el contrario, los déficits en la implementación de la apoptosis juegan un papel importante en el desarrollo de los cánceres y su quimiorresistencia, en enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias e infecciones víricas. Por consiguiente, la ausencia de apoptosis es una de las firmas fenotípicas del cáncer (Hanahan *et al.* Cell 2000, 100, 57-70).

25 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 ovario, cáncer de próstata, leucemia linfocítica crónica, linfoma, mieloma, leucemia mieloide aguda, cáncer de páncreas, etc. La sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 está implicada en tumorigénesis, en resistencia a la quimioterapia y en el pronóstico clínico de pacientes afectados por cáncer. Notablemente, Mcl-1, un miembro antiapoptótico de la familia Bcl-2, se sobreexpresa en diversos tipos de cáncer (Beroukhim *et al.* Nature 2010, 899-905). Existe, por tanto, una necesidad terapéutica de compuestos que inhiban la actividad antiapoptótica de las proteínas de la familia Bcl-2.

35 Recientemente, se han descrito derivados de tienopirimidina como inhibidores potentes de Mcl-1 útiles para tratamiento de cánceres (WO 2015/097123).

40 La presente invención proporciona nuevos derivados de amonio que tienen propiedades proapoptóticas que hacen posible su uso en patologías que implican un defecto en la apoptosis, tales como, por ejemplo, en el tratamiento del cáncer y de las enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias. Además, los compuestos de la presente invención tienen alta solubilidad así como efectos farmacológicos importantes e inesperados que conducirían a candidatos muy interesantes para oncología.

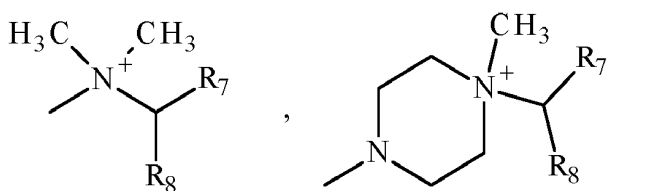
La presente invención se refiere más especialmente a compuestos de fórmula (I):



(I)

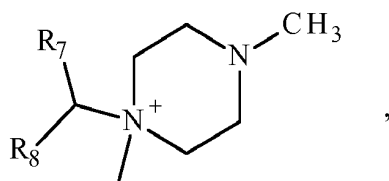
en donde:

- 5 ♦ Y representa un grupo -NH- o un átomo de oxígeno,
 ♦ 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 grupo polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxí, un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, -NR₉R₉', -Cy₁ o un átomo de halógeno,
 10 ♦ R₂, R₃ y R₄ 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 hidroxí, 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', -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-alquil(C₁-C₆),
 15 ♦ R₅ representa un átomo de hidrógeno,
 ♦ R₆ representa el grupo



20

o



- 25 ♦ R₇ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
 ♦ R₈ representa un grupo -O-P(O)(O)(O), un grupo -O-P(O)(O)(OR₁₀), un grupo -O-P(O)(OR₁₀)(OR₁₀'), un grupo -O-SO₂-O-, un grupo -O-SO₂-OR₁₀, -Cy₂, un grupo -O-C(O)-R₉, un grupo -O-C(O)-OR₉ o un grupo -O-C(O)-NR₉R₉';

♦ R₉ y R₉', independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo aminoalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

♦ R₁₀ y R₁₀', independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo arilalquil(C₁-C₆),

5 ♦ Cy₁ y Cy₂ independientemente entre sí, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo,

siendo posible para el amonio definido de ese modo existir como forma zwitteriónica o tener un contraión aniónico monovalente, entendiéndose que:

- 10
- "arilo" significa un grupo fenilo o naftilo,
 - "heteroarilo" significa cualquier grupo mono- o bi-cíclico compuesto de 5 a 10 miembros de anillo, que tiene al menos un resto aromático y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno,
 - 15 - "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico, no aromático, mono- o bi-cíclico que contiene de 3 a 10 miembros de anillo,
 - "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono- o bi-cíclico, que contiene de 3 a 10 miembros de anillo, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, pudiendo incluir sistemas anulares condensados, con puente, o espiránicos,

20 siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, que estén sustituidos con 1 a 4 grupos seleccionados entre alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, grupo alquenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, grupo alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, alquil(C₁-C₆)-S-, 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

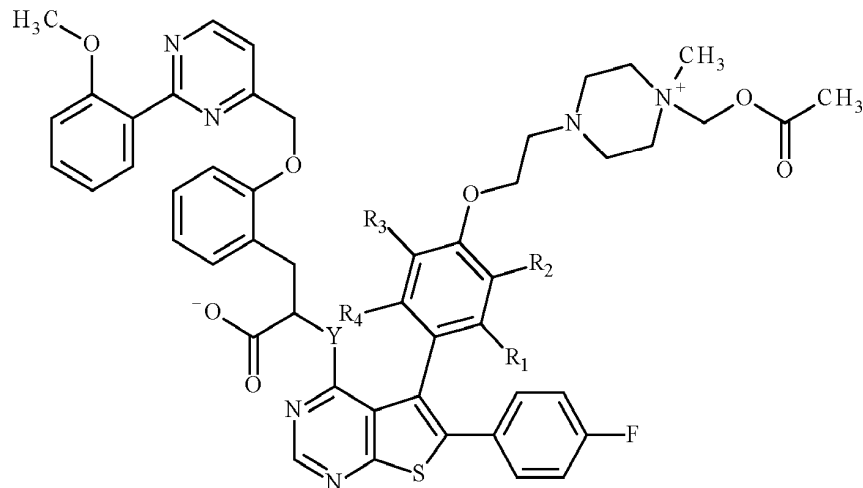
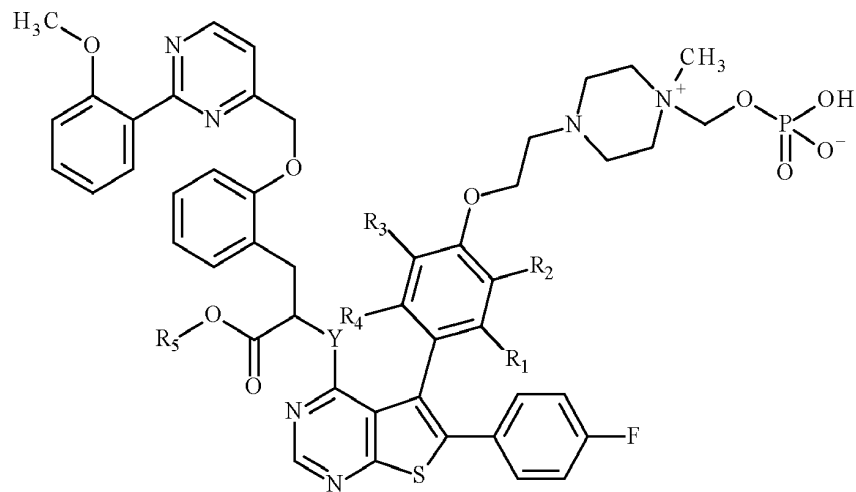
25 R' y R" independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, sus enantiómeros, diaestereoisómeros y atropisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

30 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.

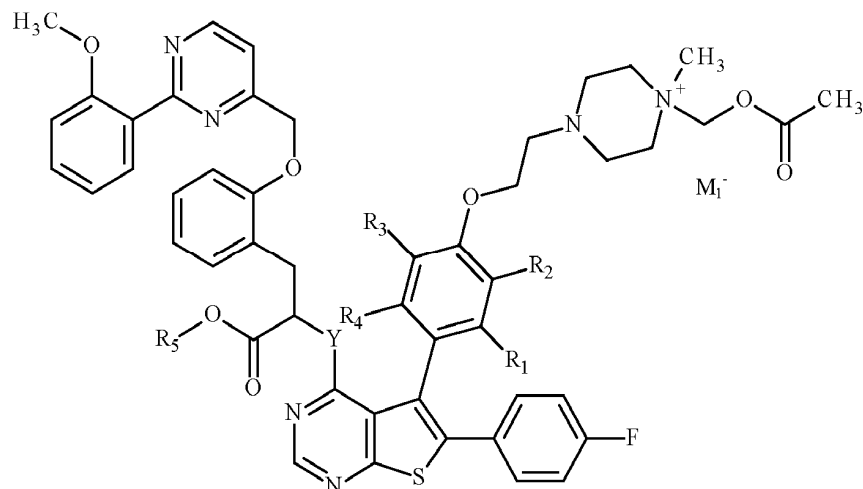
35 Entre las bases farmacéuticamente aceptables pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, hidróxido sódico, hidróxido potásico, trietilamina, *tert*-butilamina, etc.

Dependiendo de su carga electrónica, los compuestos de fórmula (I) pueden tener una forma zwitteriónica que significa una molécula neutra con una carga eléctrica positiva y negativa. Para los compuestos según la invención, ejemplos de una forma zwitteriónica pueden ser los siguientes:

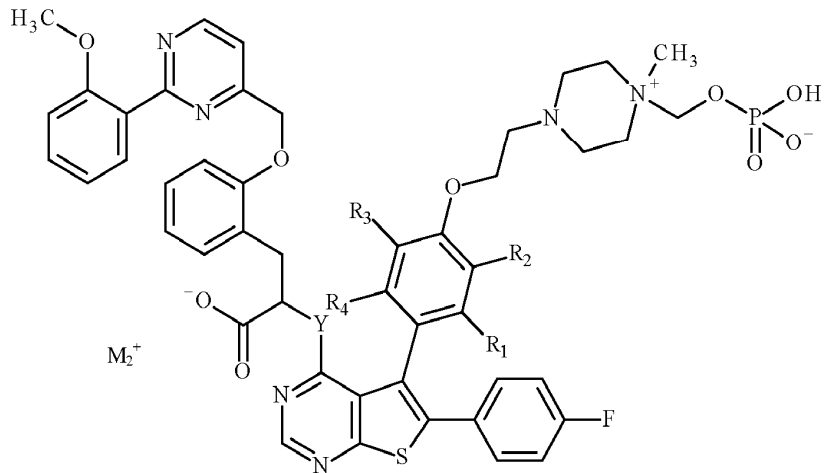
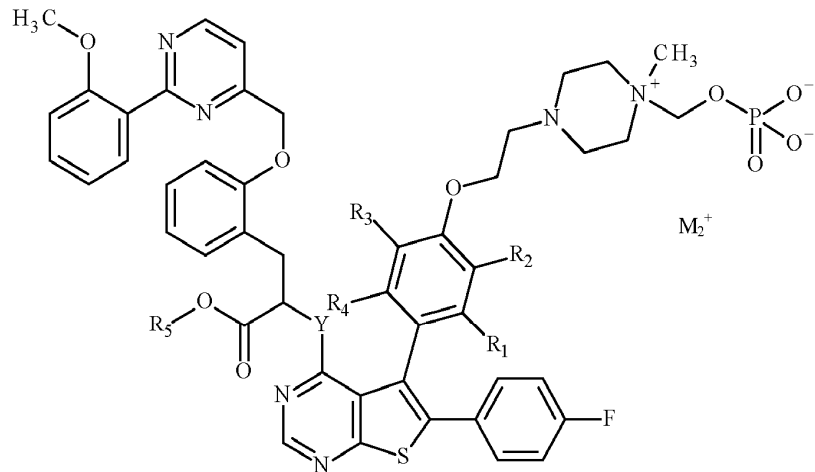
40



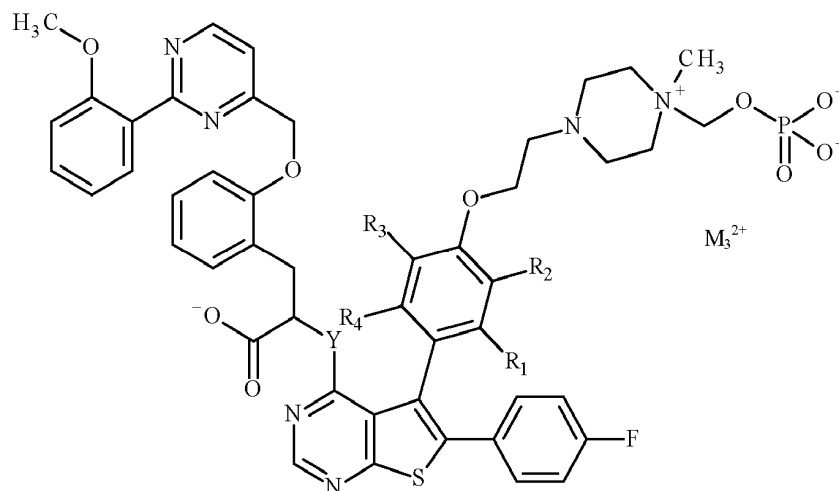
5 Dependiendo de su carga electrónica, los compuestos de fórmula (I) pueden contener un contraión aniónico monovalente farmacéuticamente aceptable M_1^- , que puede seleccionarse entre bromuro, cloruro, yoduro, acetato, trifluoroacetato, benzoato, mesilato, tosilato, triflato, o similar. Para los compuestos según la invención, un ejemplo puede ser el siguiente:



10 Dependiendo de su carga electrónica, los compuestos de fórmula (I) pueden contener un contraión catiónico monovalente farmacéuticamente aceptable M_2^+ , que puede seleccionarse entre sodio, potasio, litio, amonio, aminoácidos o similar. Para los compuestos según la invención, ejemplos pueden ser los siguientes:



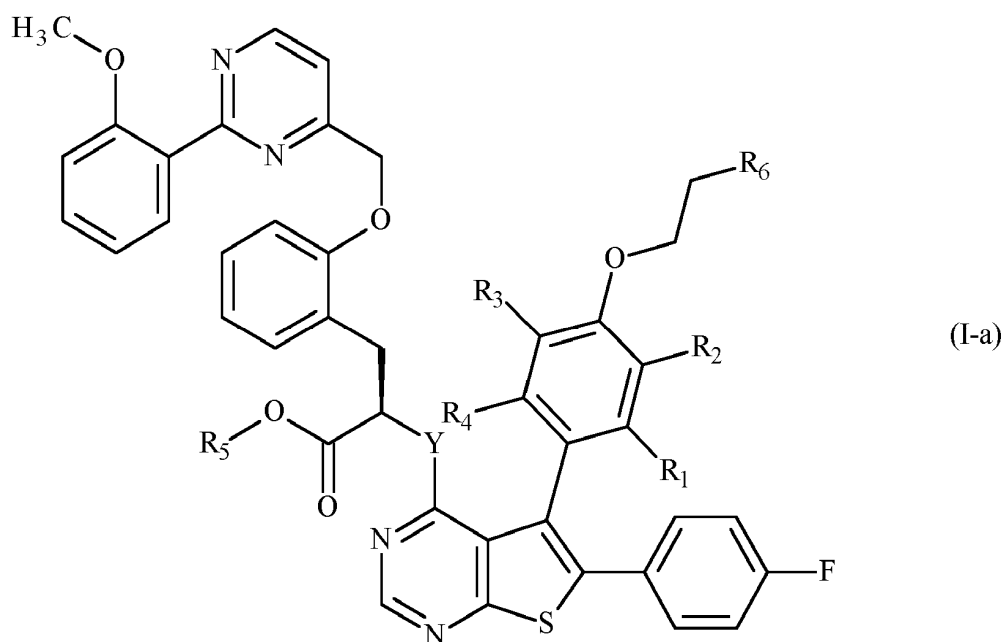
- 5 Dependiendo de su carga electrónica, los compuestos de fórmula (I) pueden contener un contraión catiónico divalente farmacéuticamente aceptable M_3^{2+} , que puede seleccionarse entre calcio, magnesio, aluminio, aminoácido o similar, o dos contraiones catiónicos monovalentes farmacéuticamente aceptables M_2^+ , idénticos o diferentes. Para los compuestos según la invención, un ejemplo puede ser el siguiente:



- 10 Y preferentemente representa un átomo de oxígeno.

Ventajosamente, al menos uno de los grupos seleccionados entre R_2 , R_3 y R_4 no representa un átomo de hidrógeno.

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



5

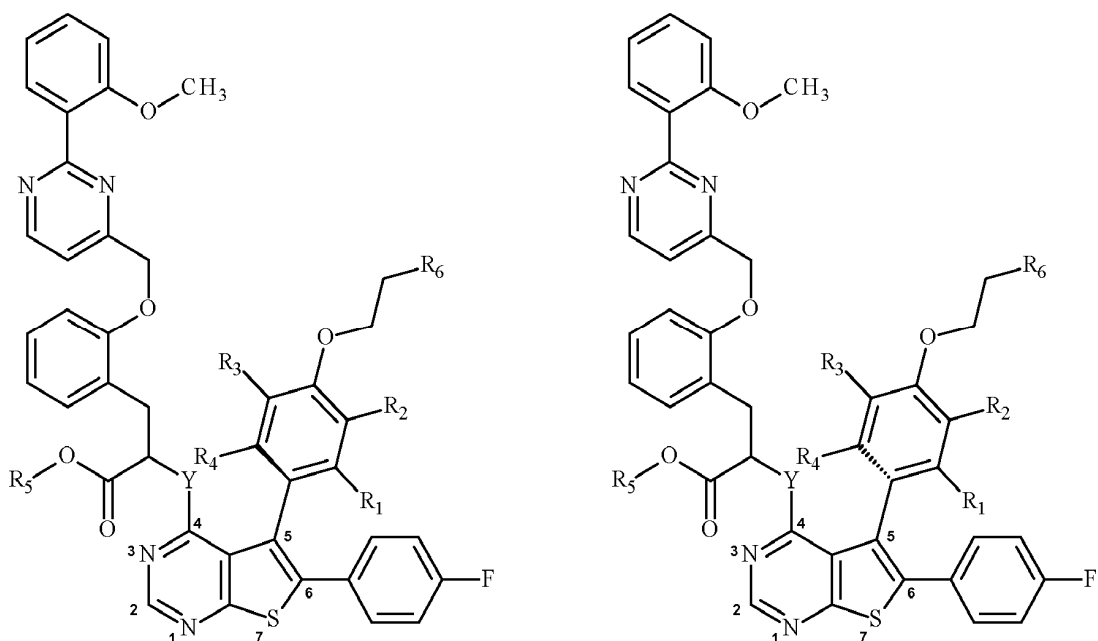
en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ e Y son como se definen para la fórmula (I).

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 cloro o un átomo de bromo. Incluso más preferentemente, R₁ representa un grupo etilo o un átomo de bromo. Más particularmente, R₁ representa un átomo de bromo. Ventajosamente, R₁ representa un grupo metilo.

10

Los atropisómeros son estereoisómeros que surgen debido a una rotación impedida en torno a un enlace sencillo, donde las diferencias de energía debido a tensión estérica u otros contribuyentes crean una barrera para la rotación que es lo suficientemente alta para permitir el aislamiento de los conformadores individuales (Bringmann *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 5384-5427). Para los compuestos según la invención, los atropisómeros son de la siguiente manera:

15



20

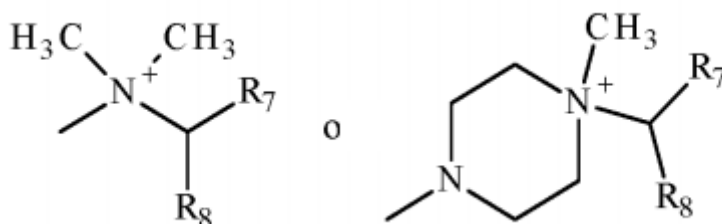
Un atropisómero preferente es (5S_a).

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

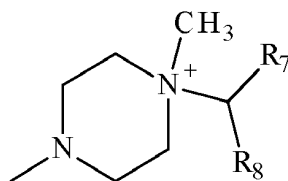
5 R₃ y R₄ preferentemente representan un átomo de hidrógeno. En una realización ventajosa, los sustituyentes del par (R₁, R₄) son idénticos y los sustituyentes del par (R₂, R₃) son idénticos. En los compuestos preferidos de la invención, los sustituyentes del par (R₁, R₄) sean idénticos y representen un grupo alquilo(C₁-C₆), preferentemente un grupo metilo, mientras que los sustituyentes del par (R₂, R₃) sean idénticos y representen un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro.

10

Ventajosamente, R₆ representa el grupo



15 Más preferentemente, R₆ representa el grupo



20 En los compuestos preferidos de la invención, R₇ representa un grupo metilo o un átomo de hidrógeno. Más preferentemente, R₇ representa un átomo de hidrógeno.

Ventajosamente, R₈ representa un grupo -O-P(O)(O⁻)(OR₁₀) en el que R₁₀ preferentemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo metilo. En otra realización preferente de la invención, R₈ representa un grupo -O-SO₂-O⁻. Preferentemente, R₈ representa un grupo 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo; un grupo -O-C(O)-CH₃; un grupo -O-C(O)-*t*Bu; un grupo -O-C(O)-CH₂-NH₂; un grupo -O-C(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NH₂; un grupo -O-C(O)-O-CH₂CH₃; o un grupo -O-C(O)-N(CH₂CH₃)₂. Incluso más preferentemente, R₈ representa un grupo -O-P(O)(O⁻)(OH).

Los compuestos preferentes de la invención son:

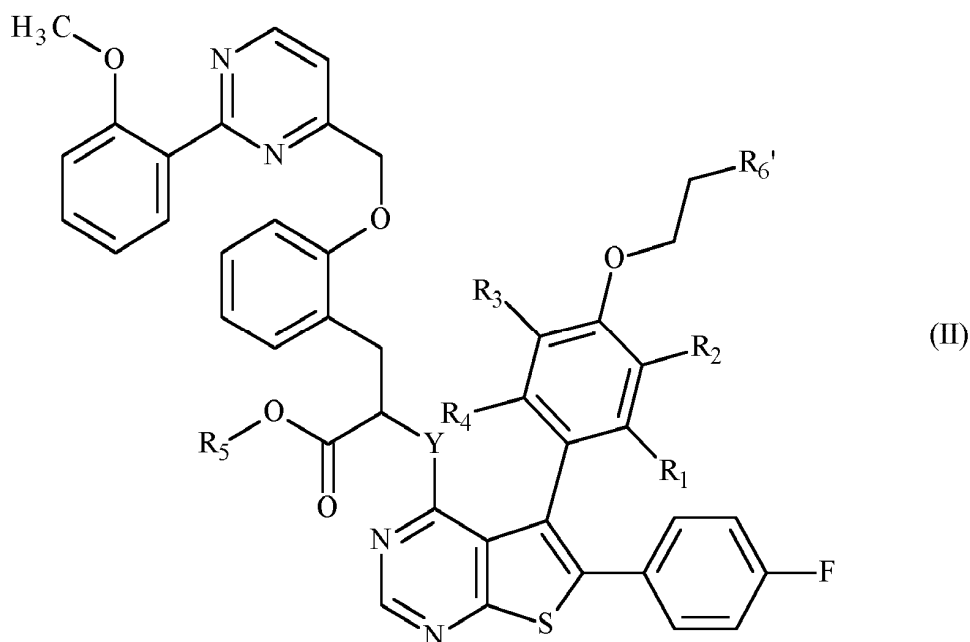
- 30 - hidrogenofosfato de {4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-*io*-1-il]metilo};
- fosfato de bencilo y {4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-*io*-1-il]metilo};
- 35 - fosfato de {4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-*io*-1-il]metilmetilo};
- hidrogenofosfato de {4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-etilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-*io*-1-il]metilo};
- hidrogenofosfato de {4-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-*io*-1-il]metilo};
- 40 - fosfato de bencilo y {4-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-*io*-1-il]metilo};
- fosfato de {4-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-*io*-1-il]metilmetilo};
- 45 - *N*-[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(4-[(hidroxifosfinato)oxi]metil]-4-metilpiperazin-4-*io*-1-il)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-*D*-fenilalanina;
- hidrogenofosfato de {4-[2-(4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2,6-dicloro-3,5-dimetilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-*io*-1-il]metilo};
- hidrogenofosfato de {4-[2-(4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-3,5-dimetilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-*io*-1-il]metilo};
- 50 - hidrogenofosfato de {[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-

- hidrogenofosfato de {[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil]etoxi)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil] (dimetil)amonio}metilo; hidrogenofosfato de 1-{4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil]etoxi)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il]etil};
- 5 - hidrogenofosfato de 1 -{4-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-[(1 R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil]etoxi)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il]etil};
- hidrogenofosfato de {1 -[2-(4-((5S_a)-4-[(1 R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil]etoxi)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-4-metilpiperazin-1-io-1-il]etil};
- 10 - hidrogenofosfato de {1-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil]etoxi)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-4-metilpiperazin-1-io-1-il]etil}metilo.

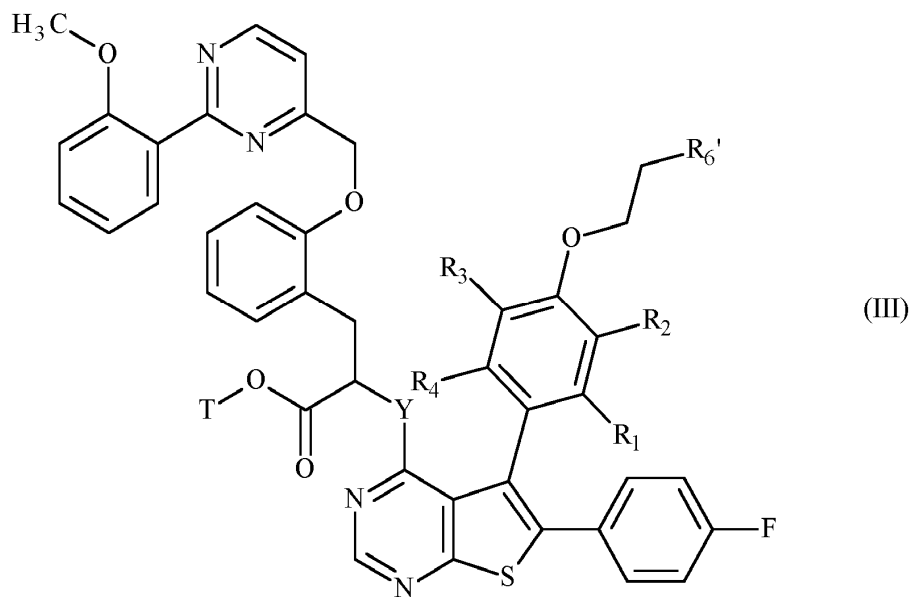
Los compuestos preferentes de la invención son:

- 15 - hidrogenofosfato de {4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil]etoxi)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il]etil};
- hidrogenofosfato de {4-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil]etoxi)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il]etil};
- 20 - hidrogenofosfato de {[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil]etoxi)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil](dimetil)amonio}metilo.

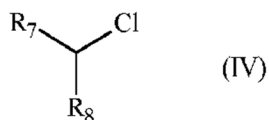
La invención se refiere también a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I), proceso que se caracteriza por que se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):



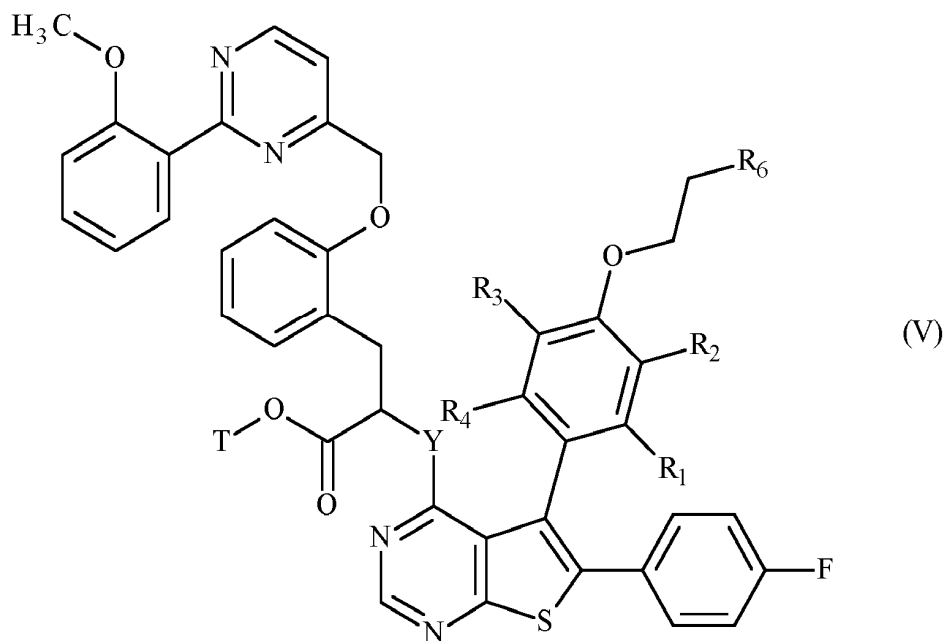
- 25 en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e Y son como se definen para la fórmula (I), y R₆' representa un grupo -N(CH₃)₂ o un grupo 4-metil-piperazinilo, que se somete a reacción protectora de la función ácido carboxílico para producir el compuesto de fórmula (III):



5 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5' e Y son como se definen en el presente documento, y T representa un grupo protector para la función ácido carboxílico tal como, por ejemplo, un grupo *para*-metoxibencilo, que se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (IV):



10 en donde R_7 y R_8 son como se definen para la fórmula (I), para producir el compuesto de fórmula (V):



15 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , T e Y son como se definen en el presente documento, y R_6 es como se define en la fórmula (I), que después se somete a reacción desprotectora de la función ácido carboxílico,

para producir el compuesto de fórmula (I), que puede purificarse según 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 según una técnica de separación convencional,

5 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 intermedios de síntesis pueden protegerse, posteriormente desprotegerse y funcionalizarse, según sea requerido por la síntesis.

Los compuestos de fórmulas (II) y (IV) están disponibles comercialmente o pueden obtenerse por el experto en la técnica mediante reacciones químicas convencionales descritas en la bibliografía.

10 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.

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

20 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 ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, y cáncer de pulmón microcítico.

La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 Entre las composiciones farmacéuticas según la invención pueden mencionarse más especialmente aquellas que son adecuadas para administración oral, parenteral, nasal, per o transcutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, especialmente comprimidos o grageas, comprimidos sublinguales, sobrecitos, paquetes, cápsulas, comprimidos farmacéuticos solubles, pastillas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, y ampollas bebibles o inyectables.

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

35 Además, la presente invención se refiere también a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un agente anticanceroso 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.

40 Ventajosamente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un inhibidor de EGFR, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación.

En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un inhibidor de mTOR/PI3K, y también a las composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un inhibidor de MEK, y también a las composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación.

45 Preferentemente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un inhibidor de HER2, y también a las composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación.

Ventajosamente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un inhibidor de RAF, y también a las composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación.

50 En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un inhibidor EGFR/HER2, y también a las composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un taxano, y también a las composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación.

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

60 La combinación de un compuesto de fórmula (I) con un agente anticanceroso puede administrarse de forma simultánea o secuencial. La ruta de administración es preferentemente la ruta 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 la forma de dos composiciones farmacéuticas separadas, conteniendo cada una los principios activos, o en la forma de una única composición farmacéutica, en la que los principios activos están en premezcla.

65 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.

Los fragmentos de anticuerpos deben entenderse como fragmentos de Fv, scFv, Fab, F(ab')₂, F(ab'), de tipo scFv-Fc o diacuerpos, que tienen generalmente la misma especificidad de unión del anticuerpo a partir del cual descienden.

5 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.

10 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 particularmente, se sabe que, para seleccionarse, tal armazón presentaría las siguientes características diversas (Skerra, J. Mol. Recog. 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, J. Biotechnol. 2001, 74, 257-75), el derivado de proteína Z del dominio B de proteína estafilocócica A, tiorredoxina A o cualquier proteína con un dominio repetido tal como "repetición de anquirina" (Kohl *et al.* PNAS 2003, 100, 1700-1705), "repetición armadillo", "repetición rica en leucina" o "repetición tetratricopéptido". Podría mencionarse también un armazón derivado de toxinas (tales como, por ejemplo, toxinas de escorpión, insecto, vegetales o moluscos) o inhibidores proteicos del óxido nítrico sintasa neural (PIN).

25 Las siguientes Preparaciones y Ejemplos ilustran la invención pero no la limitan de ninguna manera.

Procedimientos generales

30 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 ISCO CombiFlash Rf 200i con cartuchos preempaquetados de gel de sílice (RediSep® Rf Gold High Performance).

35 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®.

40 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 NH₄HCO₃ y MeCN como eluyentes a menos que se especifique otra cosa.

45 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 1350. Se realizó detección UV paralela a 210 nm y 254 nm. Las muestras se suministraron como solución 1 mM en acetonitrilo, o en tetrahidrofurano/H₂O (1:1) con inyección de 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: columna Gemini-NX, 3 µm, C18, 50 mm x 3,00 mm i.d. a 23 °C, a un caudal de 1 ml min⁻¹ 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. CLEM ácida: columna ZORBAX Eclipse XDB-C18, 1,8 µm, 50 mm x 4,6 mm i.d. a 40 °C, a un caudal de 1 ml.min⁻¹ usando 0,02 % v/v de ácido fórmico acuoso (Disolvente A) y 0,02 % v/v de ácido fórmico en acetonitrilo (Disolvente B) con un gradiente partiendo de 100 % de Disolvente A y terminando en 100 % de disolvente B durante diversa/cierta duración de tiempo.

60 Se realizaron mediciones de RMN ¹H en un espectrómetro Bruker Avance III 500 MHz y un espectrómetro Bruker Avance III 400 MHz, usando DMSO-d₆ o CDCl₃ como disolvente. Los datos de RMN ¹H están en forma de valores delta, dados en partes por millón (ppm), usando el pico residual del disolvente (2,50 ppm para DMSO-d₆ y 7,26 ppm para CDCl₃) como estándar interno. Los patrones de división se designan como: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuadrupleto), quint (quintupleto), m (multiplete), s a (singlete ancho), dd (doblete de dobletes), td (tripleto de dobletes), dt (doblete de tripletes), ddd (doblete de doblete de dobletes).

65 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 °C, cuadrupolo: 150 °C, Interfaz: 300 °C.

- 5 Se determinaron HRMS en un Shimadzu IT-TOF, temperatura de fuente de iones 200 °C, IEN +/-, voltage de ionización: (+/-)4,5 kV. Resolución de masas min. 10000.

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

- 10 Ejemplo 1: hidrogenofosfato de {4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il]metilo

Etapa A: (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 de 4-metoxibencilo

- 15 1,75 g de ácido (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)]propanoico (2 mmol, 1 equiv.; sintetizado según WO 2015/097123), 1,05 g de trifenilfosfina (4 mmol, 2 equiv.) y 0,5 ml alcohol 4-metoxibencílico (4 mmol, 2 equiv.) se disolvieron en 20 ml de tolueno seco, después se añadió 0,92 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (4 mmol, 2 equiv.) durante 3 minutos. La mezcla resultante se agitó a 50 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se inyectó directamente sobre una columna de sílice preacondicionada de 120 g, después se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/metanol (conteniendo 1,2% NH₃) como eluyente, para obtener un cristal blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,63 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21-7,13 (m, 5H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,99-6,80 (m, 7H), 6,24 (d, 1H), 5,68 (dd, 1H), 5,25-5,16 (m, 3H), 5,09 (d, 1H), 4,29-4,18 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,38 (dd, 1H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,69 (s a, 4H), 2,56 (dd, 2H), 2,46 (s a, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,90 (s, 3H)

- 20 *Etapa B:* fosfato de *terc*-butilo [4-[2-[2-cloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[(1R)-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-[[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]metil]-2-oxo-etoxi]-5S_a-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3-metil-fenoxi]etil]-1-metil-piperazin-1-io-1-il]metilo

- 25 249 mg de (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 de 4-metoxibencilo (0,25 mmol, 1 equiv.), 194 mg de fosfato de di-*terc*-butilo clorometilo (0,75 mmol, 3 equiv.), 112 mg de yoduro sódico (0,75 mmol, 3 equiv.) y 62 mg NaHCO₃ (0,75 mmol, 3 equiv.) se agitaron en 3 ml de acetona seca a temperatura ambiente durante una noche (excluido de la luz). A la mezcla de reacción, se añadieron 2 ml de agua e inyectaron directamente sobre una columna RP18 usando acetonitrilo / NH₄HCO₃ 5 mM como eluyentes con método de gradiente. Después de liofilización, se obtuvo un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,64 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,21-7,16 (m, 5H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,98 (t, 2H), 6,89-6,79 (m, 5H), 6,22 (d, 1H), 5,66 (dd, 1H), 5,20 (dd, 2H), 5,15 (dd, 2H), 5,08 (d, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,38 (dd, 2H), 3,32 (s a, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,55 (dd, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,87 (s a, 4H), 1,46 (s, 9H)

- 30 *Etapa C: Ejemplo 1*

- 35 A 150 mg de fosfato de *terc*-butilo [4-[2-[2-cloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[(1R)-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-[[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]metil]-2-oxo-etoxi]-5S_a-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3-metil-fenoxi]etil]-1-metil-piperazin-1-io-1-il]metilo (0,13 mmol, 1 equiv.) disueltos en 4 ml diclorometano seco, se añadieron 0,5 ml de ácido trifluoroacético (6,6 mmol, 50 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, después se purificó por cromatografía de fase inversa usando acetonitrilo / NH₄HCO₃ 5 mM como eluyentes. Después de liofilización, Ejemplo 1 se obtiene en forma de un sólido blanco. HRMS calculado para C₄₈H₄₈ClF₆O₁₀PS: 984,2485; encontrado 471,1189 (M+2H)

- 40 Ejemplo 2: fosfato de bencilo {4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il]metilo

Etapa A: fosfato de bencilo [4-(2-[2-cloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[(2R)-1-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)-1-oxopropan-2-il]oxi]-5S_a-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3-metilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il]metilo

- 45 995 mg de (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 de 4-metoxibencilo (1 mmol, 1 equiv.) y 392 mg de fosfato de dibencilo clorometilo (1,2 mmol, 1,2 equiv.) se agitaron en 5 ml de acetonitrilo seco a 80 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se inyectó directamente sobre una columna de sílice preacondicionada de 80 g, después se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/metanol (conteniendo 1,2% NH₃) como eluyente. Se obtuvo producto como un cristal blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-

d₆: 8,66 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,45 (tm, 1H), 7,34-7,2 (m, 5H), 7,29 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,02 (tm, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,74 (t, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,55 (dd, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,86 (d, 2H), 4,75 (d, 2H), 4,26-4,14 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,38-3,22 (m, 4H), 3,22-2,54 (m, 2H), 2,96-2,74 (s a, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,87 (t, 2H), 1,84 (s, 3H)

Etapa B: Ejemplo 2

435 mg de fosfato de bencilo [4-(2-{2-cloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[(2R)-1-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)-1-oxopropan-2-il]oxi}-(5S_a)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3-metilfenoxi)etil)-1-metilpiperazin-1-io-1-il]metilo (0,36 mmol, 1 equiv.) y 560 µl de ácido trifluoroacético (7,28 mmol, 20 equiv.) se agitaron a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad después se purificó por cromatografía de fase inversa usando acetonitrilo/NH₄HCO₃ 5 mM como eluyentes. Después de liofilización,

El Ejemplo 2 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. HRMS calculado para C₅₅H₅₃ClFN₆O₁₀PS: 1074,2954; encontrado 538,1565 (M+2H)

En los siguientes Ejemplos 3 y 4, el procedimiento es como en el Ejemplo 1, usando el derivado de cloruro apropiado de fórmula (IV) y el compuesto apropiado de tienopirimidina de fórmula (II).

Ejemplo 3: fosfato de {4-[2-(4-{(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-cloro-3-metilfenoxi)etil)-1-metilpiperazin-1-io-1-il]metilo metilo

Ejemplo 4: hidrogenofosfato de {4-[2-(4-{(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-cloro-3-etilfenoxi)etil)-1-metilpiperazin-1-io-1-il]metilo

Ejemplo 5: hidrogenofosfato de {4-[2-(3-bromo-4-{(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-clorofenoxi)etil)-1-metilpiperazin-1-io-1-il]metilo

Etapa A: (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-bromo-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 de 4-metoxibencilo

1,75 g de ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-bromo-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 (2 mmol, 1 equiv.; sintetizado según WO 2015/097123), 1,05 g de trifetilfosfina (4 mmol, 2 equiv.) y 0,5 ml de alcohol 4-metoxibencílico (4 mmol, 2 equiv.) se disolvieron en 20 ml de tolueno seco, después se añadió 0,92 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (4 mmol, 2 equiv.) durante 3 minutos. La mezcla resultante se agitó a 50 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se inyectó directamente sobre una columna de sílice preacondicionada de 120 g, después se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/metanol (conteniendo 1,2% NH₃) como eluyente, para obtener un cristal blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,63 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21-7,13 (m, 5H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,99-6,80 (m, 7H), 6,24 (d, 1H), 5,68 (dd, 1H), 5,25-5,16 (m, 3H), 5,09 (d, 1H), 4,29-4,18 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,38 (dd, 1H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,69 (s a, 4H), 2,56 (dd, 2H), 2,46 (s a, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,90 (s, 3H)

Etapa B: fosfato de *terc*-butilo [4-[2-[2-bromo-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[(1R)-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-[[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]metil]-2-oxo-etoxi]-(5S_a)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3-metil-fenoxi]etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il]metilo

265 mg de compuesto de la Etapa A anterior (0,25 mmol, 1 equiv.), 194 mg de fosfato de di-*terc*-butilo clorometilo (0,75 mmol, 3 equiv.), 112 mg de yoduro sódico (0,75 mmol, 3 equiv.) y 62 mg de NaHCO₃ (0,75 mmol, 3 equiv.) se agitaron en 3 ml de acetona seca a temperatura ambiente durante una noche (excluido de la luz). A la mezcla de reacción, se añadieron 2 ml de agua e inyectaron directamente sobre una columna RP18 usando acetonitrilo/NH₄HCO₃ 5 mM como eluyentes con método de gradiente. Después de liofilización, se obtuvo un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,64 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,21-7,16 (m, 5H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,98 (t, 2H), 6,89-6,79 (m, 5H), 6,22 (d, 1H), 5,66 (dd, 1H), 5,20 (dd, 2H), 5,15 (dd, 2H), 5,08 (d, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,38 (dd, 2H), 3,32 (s a, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,55 (dd, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,87 (s a, 4H), 1,46 (s, 9H)

Etapa C: Ejemplo 5

A 150 mg de compuesto de la Etapa B anterior (0,13 mmol, 1 equiv.) disuelto en 4 ml diclorometano seco, se añadieron 0,5 ml de ácido trifluoroacético (6,6 mmol, 50 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, después se purificó por cromatografía de fase inversa usando acetonitrilo/NH₄HCO₃ 5 mM como eluyentes. Después de liofilización, se obtuvo el Ejemplo 5. HRMS calculado para C₄₇H₄₄ClFN₆O₁₀PS: 1048,1433; encontrado 525,0791 (M+2H)

Ejemplo 6: fosfato de bencilo {4-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-((1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxi fenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d] pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il]metilo

- 5 *Etapas A:* fosfato de bencilo [4-(2-(3-bromo-2-cloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[[2(R)-1-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxi- fenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil]-1-oxopropan-2-il]oxi)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il]metilo

10 318 mg de compuesto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 5 (0,30 mmol, 1 equiv.) y 147 mg de fosfato de dibencilo clorometilo (0,45 mmol, 1,5 equiv.) se agitaron en 1,5 ml de acetonitrilo seco a 70 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se inyectó directamente sobre una columna de sílice preacondicionada de 80 g, después se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/metanol (conteniendo 1,2% NH₃) como eluyente. El producto de la Etapa A se obtuvo como cristales blancos. MS: M+H = 1260,6

15 *Etapas B:* Ejemplo 6

A la solución de 275 mg de compuesto de la Etapa B anterior (0,218 mmol, 1 equiv.) en 3,5 ml de diclorometano, se añadieron 334 µl de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/metanol (conteniendo 1,2% NH₃) como eluyente. Este producto se purificó después por cromatografía de fase inversa usando solución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes. Después de liofilización el Ejemplo 6 se obtuvo en forma de un sólido blanco. HRMS calculado para C₅₄H₅₀BrClF₆O₁₀PS: 1138,1903; encontrado 570,1018 (M+2H)

- 25 Ejemplo 7: fosfato de {4-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-((1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi)fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il]metilo metilo

En el Ejemplo 7, el procedimiento es como en el Ejemplo 1, usando el derivado de cloruro apropiado de fórmula (IV) y el compuesto apropiado de tienopirimidina de fórmula (II).

- 30 Ejemplo 8: N-[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(4-[[[hidroxifosfinato)oxi]metil]-4-metilpiperazin-4-io-1-il]etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d] pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-D-fenilalanina

35 *Etapas A:* 6-Yodo-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

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), 51,9 g de ácido peryódico (0,23 mol) y 104 g de yodo (0,41 mol) se añadieron a la solución agitada, que se calentó a 60 °C durante 1 hora. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, filtró, 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 ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,57 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,65 (s, 1H)

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

45 Un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con un agitador mecánico, un termómetro, condensador de reflujo y un tubo de CaCl₂ se cargó con 113 ml de oxiclورو de fósforo y 35 ml N,N-dimetilanilina (0,29 mol). Se añadieron 75,54 g de compuesto de la Etapa A anterior (0,27 mol) en porciones 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 ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,89 (s, 1H), 7,98 (s, 1H)

Etapas C: 5-Bromo-4-cloro-6-yodo-tieno[2,3-d]pirimidina

55 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. 84,9 g de compuesto de la Etapa B anterior (0,29 mol), se añadieron 50,9 g de N-bromosuccinimida (0,29 mol) y 8,5 ml de complejo ácido tetrafluorobórico éter dietílico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron 22,9 g (0,12 mol) adicionales de N-bromosuccinimida 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. El producto se obtuvo en forma de un sólido cristalino de color beige. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,88 (s, 1H)

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

65 75,08 g de compuesto de la Etapa C anterior (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 2-di-*tert*-butil- fosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (20 mmol) se pusieron en un matraz de 2 l. Se añadieron 600 ml de

tetrahidrofurano y 200 ml de agua, y después se agitaron durante una noche a 70 °C en atmósfera de argón. El tetrahidrofurano se evaporó, 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 se cristalizó 5-bromo-4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina en etanol/tetrahidrofurano (2:1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,02 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H)

Etapa E: Ácido (2R)-2-[[5-Bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoico

1 equiv. de compuesto de la Etapa D anterior, 2 equiv. de ácido (2R)-2-amino-3-(2-hidroxifenil)propanoico y 3 equiv. K₂CO₃ se mezclaron en dimetilsulfóxido (10 ml/mmol) y se agitaron a 50 °C hasta no observarse conversión adicional. Después, la mezcla se diluyó con agua, se acidificó con solución de HCl 1 M (a pH = 1, o a pH = 6 en presencia de un grupo amino básico) y se extrajo con acetato de etilo, o el precipitado formado después de acidificación se aisló por filtración. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa usando NH₄HCO₃ 25 mM acuoso y acetonitrilo como eluyentes para dar ácido (2R)-2-[[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil) propanoico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,90 (s a, 1H), 9,65 (s a, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,18 (dd, 1H), 7,04 (td, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,31 (dd, 1H), 3,08 (dd, 1H)
EM (M+H): 488,0

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

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

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

Se añadieron 48 ml de solución de n-butillitio (120 mmol, 2,5 M en hexanos) gota a gota a una solución de 12,1 g de diisopropilamina seca (120 mmol) en 250 ml de tetrahidrofurano seco a -78 °C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura después se añadieron 28,0 g de compuesto de la Etapa F anterior (100 mmol) gota a gota. Después de 2,5 horas, se añadieron 21,3 g de yoduro de metilo (150 mmol) gota a gota después el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con 100 ml de solución NH₄OH y 200 ml de solución NH₄Cl después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La masa oscura resultante se calentó 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, que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 7,32 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,49 (s, 3H)

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

Se añadieron 20,8 g de hexametildisilazano (129 mmol) a la solución de 19,0 g de compuesto de la Etapa H anterior (86,0 mmol) en 150 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se agitó a 85 °C en 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 ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 7,30 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 2,50 (s, 3H), 0,28 (s, 9H)

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

Una solución de 25,2 g de compuesto de la Etapa H anterior (86,0 mmol) en 250 ml de tetrahidrofurano seco se enfrió a -78 °C en argón y después se añadieron 38 ml de solución de n-butillitio (94,6 mmol, 2,5M en hexanos) gota a gota. Después de 5 minutos, se añadieron 19,2 g de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (103 mmol) gota a gota. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después la mezcla se añadió a 200 ml de solución de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y pasaron a través de una capa de gel de sílice usando hexano y acetato de etilo como eluyentes. El producto en bruto se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo y hexano para obtener 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,40 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,27 (s, 12H)

Etapa J: 1-[2-[2-Cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazina

10,0 g de compuesto de la Etapa I anterior (37,2 mmol), 8,7 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (60,3 mmol) y 15,8 g de trifetilfosfina (60,3 mmol) se disolvieron en 100 ml de tolueno seco y después se añadieron 27 ml de azodicarboxilato de dietilo (60,3 mmol, solución 40% en tolueno) gota a gota. La mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de argón hasta que no se observó más conversión. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y se añadieron 100 ml de éter dietílico. Los cristales blancos precipitados se retiraron por filtración y se lavaron con éter dietílico. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando cloroformo y

metanol como eluyentes. El aceite marrón claro resultante se cristalizó en hexano para dar 1-[2-[2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazina en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,56 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,50 (s a, 4H), 2,29 (s a, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,29 (s, 12H)

5 Etapa K: Ácido (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]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoico

1 equiv. de compuesto de la Etapa E anterior y 3 equiv. de compuesto de la Etapa J anterior se disolvieron en mezcla dioxano:agua 2:1 (10 ml/mmol), después 2 equiv. Cs₂CO₃, 5 % en moles de Pd(OAc)₂ y 0,2 equiv. de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio se añadieron y la mezcla se agitó a 120 °C en reactor de microondas en nitrógeno hasta no observarse conversión adicional. La mezcla se neutralizó con solución de HCl 1 M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa usando solución acuosa 0,1% de ácido trifluoroacético y acetonitrilo como eluyentes para dar ácido (2R)-2-[[[5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoico como una mezcla de diastereómeros. La mezcla se separó por cromatografía ultrarrápida usando eluyentes de HILIC. El diaestereoisómero de elución temprana se recogió como ácido (2R)-2-[[[(5R_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxi-fenil)propanoico. EM (M+H): 676,2

20 El diaestereoisómero de elución posterior se recogió como ácido (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]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoico. EM (M+H): 676,2

25 Etapa L: (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]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo

4,51 g de ácido (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]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoico (6,67 mmol) se disolvieron en 85 ml HCl 1,25M en etanol y se agitaron a 40 °C durante una noche. La mezcla se diluyó después cuidadosamente con solución de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener (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]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo.

35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,49 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,00 (td, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,60 (td, 1H), 6,39 (dd, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,26 (t, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,54 (a, 4H), 2,36 (dd, 1H), 2,30 (a, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,10 (t, 3H)
HRMS calculado para C₃₇H₃₉ClFN₅O₄S: 703,2395; encontrado 704,2450 (M+H)

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

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

50 Etapa N: 4-(Dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirimidina

A la mezcla de 1,2 equiv. de sal de ácido acético de 2-metoxibenzamida y 1 equiv. de compuesto de la Etapa M anterior en metanol seco (0,5 ml/mmol), se añadieron 1,2 equiv. de metóxido sódico en porciones y la mezcla se agitó a 75 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y acetato de etilo como eluyentes para dar 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirimidina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 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)

60 Etapa O: [2-(2-Metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol

261 mg de compuesto de la Etapa N anterior (1,0 mmol) se disolvieron en 2 ml de solución de HCl 4 M (en dioxano), después se añadieron 2 ml de agua y esta mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después se añadieron en porciones 320 mg de NaOH (8,0 mmol). El pH se ajustó a 8 usando 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 acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y acetato de etilo como eluyentes para dar [2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 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)

Etapa P: N-[(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]-2-[(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-D-fenilalanina

1 equiv. de compuesto de la Etapa L anterior, 2 equiv. de compuesto de la Etapa O anterior, y 3 equiv. de trifenilfosfina se disolvieron en tolueno seco (7 ml/mmol) en atmósfera de nitrógeno, después se añadieron 3 equiv. de azodicarboxilato de di-terc-butilo a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 50 °C hasta que no se observó más conversión. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y acetato de etilo como eluyentes.

1 equiv. del derivado de éster formado se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml/mmol) después se añadieron 10 equiv. de monohidrato de hidróxido de litio y agua (15 ml/mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. El pH se ajustó a 6 con una solución 1 M de HCl, después la mezcla se diluyó con salmuera, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa usando solución acuosa 25 mM de NH₄HCO₃ y acetonitrilo como eluyentes para producir N-[(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]-2-[(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi]-D-fenilalanina. HRMS calculado para C₄₇H₄₅ClFN₇O₅S: 873,2875, encontrado: 437,6498 (M+2H)

Etapa Q: N-[(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]-2-[(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-D-fenilalaninato de 4-metoxibencilo

1677 mg de compuesto de la Etapa P anterior (1,92 mmol, 1 equiv.), 1,51 g de trifenilfosfina (5,76 mmol, 3 equiv.) y 796 mg de alcohol 4-metoxibencílico (5,76 mmol, 3 equiv.) se disolvieron en 20 ml de tolueno seco, después se añadieron 1,33 g de azodicarboxilato de di(terc)butilo (5,76 mmol, 3 equiv.) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 50 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/metanol (conteniendo 1,2% NH₃) como eluyente. El producto de la Etapa Q se obtuvo como cristales blanquecinos. HRMS calculado para C₅₅H₅₃ClFN₇O₆S: 993,3450; encontrado 497,6814 (M+2H)

Etapa R: N-[(5S_a)-5-{4-[2-(4-[(benciloxi)fosfinato]oxi)-4-metilpiperazin-4-io-1-il)etoxi]-3-cloro-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-D-fenilalaninato de 4-metoxibencilo

300 mg de compuesto de la Etapa Q anterior (0,301 mmol, 1 equiv.) y 148 mg de fosfato de dibencilo clorometilo (0,451 mmol, 1,5 equiv.) se agitaron en 1,5 ml de acetonitrilo seco a 40 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se inyectó directamente sobre una columna de sílice preacondicionada de 24 g, después se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/metanol (conteniendo 1,2% NH₃) como eluyente. El compuesto de la Etapa R se obtuvo como cristales blanquecinos. HRMS calculado para C₆₃H₆₂ClFN₇O₁₀PS: 1193,3689; encontrado 597,6928 (M+2H)

Etapa S: Ejemplo 8

A la solución de 100 mg de compuesto de la Etapa R anterior (0,0837 mmol) en 840 µl diclorometano, se añadieron 152 µl de HBr al 33% en ácido acético y se agitó a 0 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se concentró, purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/metanol (conteniendo 1,2% NH₃) como eluyente. Después el producto resultante se purificó por cromatografía de fase inversa usando acetonitrilo / NH₄HCO₃ 5 mM como eluyentes. Después de liofilización, el Ejemplo 8 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. HRMS calculado para C₄₀H₄₄BrClFN₇O₄PS: 983,2645; encontrado 492,6377 (M+2H)

Ejemplo 9: hidrogenofosfato de {4-[2-(4-{4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[(2-metoxifenil)pirimidin-4-il] metoxi]fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2,6-dicloro-3,5-dimetilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il]metilo

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 N-clorosuccinimida (300 mmol, 2,0 equiv.) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano, 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 ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 10,10 (s, 1H), 2,46 (s, 6H)

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

A una solución de 26,0 g de compuesto de la Etapa A anterior (96,3 mmol, 1,0 equiv.) y 26,60 g de K_2CO_3 (192,6 mmol, 2,0 equiv.) en 300 ml de acetonitrilo, se añadieron 6,6 ml yoduro de metilo (105,9 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 3,78 (s, 3H), 2,49 (s, 6H)

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

10,0 g de compuesto de la Etapa B anterior (35,2 mmol, 1,0 equiv.) se disolvieron en 360 ml de tetrahidrofurano seco en nitrógeno y se enfriaron a $-78\text{ }^\circ C$ con hielo seco-acetona. Se añadieron 23,2 ml de n-butililitio (1,6M en hexanos) (37,0 mmol, 1,05 equiv.) 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, 1,2 equiv.) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Esto se inactivó con salmuera, extrajo con diclorometano, secó sobre Na_2SO_4 , filtró y concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener 2-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 3,81 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 1,34 (s, 12H)

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

3,92 g de 4-bromotiofeno-3-carboxilato de etilo (16,68 mmol, 1,0 equiv.) y 9,9 g de compuesto de la Etapa C anterior (30,0 mmol, 1,8 equiv.) se disolvieron en 140 ml de dioxano, después se añadieron 10,87 g de Cs_2CO_3 (33,36 mmol, 2,0 equiv.) disuelto en 40 ml de agua. Después se añadieron 590 mg de bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaladio (II) (0,83 mmol, 0,05 equiv.), y la mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura de reflejo hasta no observarse conversión adicional. Después, se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de separación de fase la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo. RMN 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) HRMS ($M+NH_4$) $^+$ = 376,0538

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

2,65 g de compuesto de la Etapa D anterior (7,38 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en 75 ml de acetonitrilo, después se añadieron 2,2 ml de complejo ácido fluorobórico éter dietílico (16,23 mmol, 2,2 equiv.) y 3,65 g N-yodosuccinimida (16,23 mmol, 2,2 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-2,5-diyodo-tiofeno-3-carboxilato de etilo. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 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 compuesto de la Etapa E anterior (8,66 mmol, 1,0 equiv.) en 90 ml de tetrahidrofurano seco, después se enfriaron a $-78\text{ }^\circ C$ en atmósfera de argón. Se añadieron 6,7 ml de complejo cloruro de isopropil magnesio cloruro de litio (1,3 M en tetrahidrofurano) (8,66 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla se agitó a $-78\text{ }^\circ C$ durante 30 minutos. Después se añadió NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-yodo-tiofeno-3-carboxilato de etilo. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 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 compuesto de la Etapa F anterior (8,66 mmol, 1,0 equiv.) y 1,82 g de ácido 4-fluorofenilborónico (13,00 mmol, 1,5 equiv.) en 80 ml de dioxano, después se añadieron 5,64 g de Cs_2CO_3 (17,32 mmol, 2,0 equiv.) disuelto en 20 ml de agua. Después se añadieron 500 mg tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,43 mmol, 1,15 equiv.), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a $80\text{ }^\circ C$ hasta no observarse conversión adicional. Después, se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de separación de fase la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 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

1,97 g de compuesto de la Etapa G anterior (4,34 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en 40 ml de acetonitrilo seco, después se añadieron 576 mg de tetrafluoroborato de nitronio (4,34 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. Después, se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de separación de fase la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-2-nitro-tiofeno-3-carboxilato de etilo. RMN 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 compuesto de la Etapa H anterior (3,71 mmol, 1,0 equiv.) en una mezcla de 90 ml de ácido acético y 18 ml de agua, después se añadieron 2,43 g de polvo de cinc (37,1 mmol, 10 equiv.) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y acetato de etilo 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 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

1,10 g de compuesto de la Etapa I anterior (2,35 mmol, 1,0 equiv.) se disolvieron en 20 ml formamida y se agitaron a 150 °C hasta no observarse conversión adicional. Después, se vertió en agua y el producto precipitado se recogió por filtración para dar 5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-6-(4-fluorofenil)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona.

RMN 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

700 mg de compuesto de la Etapa J anterior (1,56 mmol, 1,0 equiv.) se disolvieron en 6 ml oxicluro de fósforo y se agitaron a 90 °C hasta no observarse conversión adicional. 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 para dar 4-cloro-5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina.

RMN 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 compuesto de la Etapa K anterior (1,50 mmol, 1,0 equiv.) en 15 ml de diclorometano, se añadieron 3,0 ml tribromuro de boro (1M en diclorometano) (3,0 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó hasta no observarse conversión adicional. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener 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 mezcla 37:63 de productos.

RMN 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

300 mg de mezcla de 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 (0,62 mmol), 286 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (1,98 mmol, 3,0 equiv.) y 520 mg de trifenilfosfina (1,98 mmol, 3,0) se disolvieron en 10 ml de tolueno seco, después se añadieron 460 mg de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,98 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno hasta que no se observó más conversión. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el intermedio crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo y metanol como eluyentes para obtener 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 mezcla 35:65 de productos.

RMN 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: (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

5 200 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-c]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-c]pirimidina (0,33 mmol, 1,0 equiv.), 211 mg de (2R)-2-hidroxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (0,52 mmol, 1,58 equiv.) y 202 mg de Cs₂CO₃ (0,62 mmol, 1,88 equiv.) se disolvieron en 5 ml *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 70 °C hasta no observarse conversión adicional. Se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo y metanol como eluyentes para obtener (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. MS: (M+H) = 951,0

Etapa O: 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

20 200 mg de compuesto de la Etapa N anterior se disolvieron en 5 ml de dioxano-agua 1:1 y 145 mg de monohidrato de hidróxido de litio (3,45 mmol) se añadieron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. Después, se diluyó con salmuera, neutralizó con HCl 2M, extrajo con diclorometano, secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa usando solución acuosa 5 mM de NH₄HCO₃ y acetonitrilo para obtener 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. HRMS calculado para C₄₈H₄₅N₆O₆FSCl₂: 922,2482, encontrado: 462,1310 (M+2H)

Etapa P: (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 (4-metoxifenil)metilo

30 400 mg de compuesto de la Etapa O anterior (0,433 mmol, 1 equiv.), 341 mg de trifenilfosfina (1,30 mmol, 3,0 equiv.) y 180 mg de alcohol 4-metoxibencílico (1,30 mmol, 3,0 equiv.) se disolvieron en 5 ml de tolueno seco, después se añadieron 300 mg de azodicarboxilato de di(*tert*)butilo (1,30 mmol, 3,0 equiv.) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 50 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se concentró, el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano/metanol (conteniendo 1,2% NH₃) como eluyente para obtener (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 (4-metoxifenil)metilo. MS: (M+H) = 1043,2

Etapa Q: Fosfato de bencilo [4-[2-[2,6-dicloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[(1R)-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-[[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]metil]-2-oxo-etoxi]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3,5-dimetil-fenoxi]etil]-1-metil-piperazin-1-io-1-il]metilo

45 428 mg de compuesto de la Etapa P anterior (0,62 mmol, 1,5 equiv.) se agitaron en 4 ml de acetonitrilo seco a 40 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se inyectó directamente sobre una columna de sílice preacondicionada de 24 g, después se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/metanol (conteniendo 1,2% NH₃) como eluyente para dar fosfato de bencilo [4-[2-[2,6-dicloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[(1R)-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-[[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]metil]-2-oxo-etoxi]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3,5-dimetil-fenoxi]etil]-1-metil-piperazin-1-io-1-il]metilo. MS: (M+H) = 1243,2

Etapa R: Ejemplo 9

50 A la solución de 230 mg de compuesto de la Etapa P anterior (0,185 mmol) en 3 ml de diclorometano, se añadieron 110 µl de HBr al 33% en ácido acético y se agitó a 0 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el producto resultante se purificó por cromatografía de fase inversa usando acetonitrilo/NH₄HCO₃ 25 mM como eluyentes. Después de liofilización el Ejemplo 9 se obtuvo en forma de un sólido blanco. HRMS calculado para C₄₉H₄₈Cl₂FN₆O₁₀PS: 1032,2251, encontrado: 517,1213 (M+2H)

Ejemplo 10: hidrogenofosfato de {4-[2-(4-[4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3,5-dimetil fenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il]metilo

60 En el Ejemplo 10, el procedimiento es como en el Ejemplo 1, usando el derivado de cloruro apropiado de fórmula (IV) y el compuesto apropiado de tienopirimidina de fórmula (II).

Ejemplo 11: hidrogenofosfato de {[2-(4-[(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-cloro-3-metilfenoxi)etil](dimetil)amonio]metilo

65 Etapa A: (2R)-2-[[[(5S_a)-5-[3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-

(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de 4-metoxibencilo

928 mg de ácido (2R)-2-[[5S_a]-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico (1,13 mmol, 1 equiv.; sintetizado según WO 2015/097123), 889 mg de trifenilfosfina (3,39 mmol, 3 equiv.) y 468 mg de alcohol 4-metoxibencílico (3,39 mmol, 3 equiv.) se disolvieron en 12 ml de tolueno seco, después se añadieron 781 mg de azodicarboxilato de di(terc)butilo (3,39 mmol, 3 equiv.) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 50 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/metanol (conteniendo 1,2% NH₃) como eluyente. El producto de la Etapa A se obtuvo como cristales blanquecinos. HRMS calculado para C₅₂H₄₇ClF₅O₇S: 939,2869; encontrado 470,6511 (M+2H)

Etapa B: Fosfato de bencilo [(2-{2-cloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[(2R)-1-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]-1-oxopropan-2-il]oxi]-{5S_a}-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3-metilfenoxi)etil}{dimetil}amonio]metilo

282 mg de compuesto de la Etapa A anterior (0,300 mmol, 1 equiv.) y 147 mg de fosfato de dibencilo clorometilo (0,450 mmol, 1,5 equiv.) se agitaron en 1,5 ml de acetonitrilo seco a 40 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se inyectó directamente sobre una columna de sílice preacondicionada de 24 g, después se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/metanol (conteniendo 1,2% NH₃) como eluyente. El compuesto de la Etapa B se obtuvo como cristales blanquecinos. HRMS calculado para GeoHseClFNgo⁺PS: 1139,3107; encontrado 570,6613 (M+2H)

Etapa C: Ejemplo 11

A la solución de 110 mg de compuesto de la Etapa B anterior (0,0964 mmol) en 1 ml de diclorometano, se añadieron 175 µl de HBr al 33% en ácido acético y se agitó a 0 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se concentró, purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/metanol (conteniendo 1,2% NH₃) como eluyente. Después el producto resultante se purificó por cromatografía de fase inversa usando acetonitrilo / NH₄HCO₃ 5 mM como eluyentes. Después de liofilización, el Ejemplo 11 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. HRMS calculado para C₄cH₄₂BrClFNcO_{1n}PS: 929,2062; encontrado 465,6087 (M+2H)

En los siguientes Ejemplos 12 a 16, el procedimiento es como en el Ejemplo 1, usando el derivado de cloruro apropiado de fórmula (IV) y el compuesto apropiado de tienopirimidina de fórmula (II).

Ejemplo 12: hidrogenofosfato de 1-{4-[2-(4-{{5S_a}-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il}etil

Ejemplo 13: hidrogenofosfato de 1-{4-[2-(3-bromo-4-{{5S_a}-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-clorofenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il}etil

Ejemplo 14: hidrogenofosfato de {1-[2-(4-{{5S_a}-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-4-metilpiperazin-1-io-1-il}etil

Ejemplo 15: hidrogenofosfato de {1-[2-(3-bromo-4-{{5S_a}-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-clorofenoxi)etil]-4-metilpiperazin-1-io-1-il}etil

Ejemplo 16: sulfato de {4-[2-(4-{{5S_a}-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il}etil

Ejemplo 17: trifluoroacetato de 1-[(acetiloxi)metil]-4-[2-(4-{{5S_a}-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io

Etapa A: trifluoroacetato de 1-[(acetiloxi)metil]-4-(2-{2-cloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[(2R)-1-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]-1-oxopropan-2-il]oxi]-{5S_a}-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3-metilfenoxi)etil)-1-metilpiperazin-1-io

A la solución de 149 mg de compuesto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 1 (0,150 mmol, 1 equiv.) y 33 mg de acetato de clorometilo (0,300 mmol, 2,0 equiv.) en 2 ml de acetonitrilo seco, 22 mg de yoduro sódico (0,15 mmol, 1,0 equiv.) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. El producto de la Etapa A se obtuvo como sal de trifluoroacetato. MS: M = 1067,2

Etapa B: Ejemplo 11

A la solución de 73 mg de compuesto de la Etapa A anterior (0,062 mmol, 1 equiv.) en 4 ml de diclorometano, 300 µl

de ácido trifluoroacético se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad después se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. Después de liofilización, el Ejemplo 17 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. HRMS calculado para C₅₀H₄₉ClFN₆O₈S: 947,3000; encontrado 947,3001 (M)

Ejemplo 18: 4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil]etoxi)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-[[etoxicarbonil]oxi]metil]-1-metilpiperazin-1-io

Etapa A: trifluoroacetato de 4-(2-{2-cloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[[2(R)-1-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil]-1-oxopropan-2-il]oxi]-(5S_a)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3-metilfenoxi)etil)-1-[[etoxicarbonil]oxi]metil]-1-metilpiperazin-1-io

A la solución de 200 mg de compuesto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 1 (0,201 mmol, 1 equiv.) y 56 mg de carbonato de etilo clorometilo (0,402 mmol, 2,0 equiv.) en 2 ml de acetonitrilo seco, 30 mg de yoduro sódico (0,201 mmol, 1,0 equiv.) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. El compuesto de la Etapa A se obtuvo como sal de trifluoroacetato. HRMS calculado para C₅₉H₅₉ClFN₆O₁₀S: 1097,3680; encontrado 1097,3694 (M)

Etapa B: Ejemplo 18

A la solución de 162 mg de compuesto de la Etapa A anterior (0,134 mmol, 1 equiv.) en 4 ml de diclorometano, se añadieron 300 µl de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad después se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. Después de liofilización, El Ejemplo 18 se obtuvo en forma de un sólido blanco. HRMS calculado para C₅₁H₅₁ClFN₆O₉S: 977,3105; encontrado 977,3122 (M)

Ejemplo 19: trifluoroacetato de 4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil]etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-[[diethylcarbamoil]oxi]metil]-1-metilpiperazin-1-io

Etapa A: trifluoroacetato de 4-(2-{2-cloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[[2(R)-1-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil]-1-oxopropan-2-il]oxi]-(5S_a)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3-metilfenoxi)etil)-1-[[diethylcarbamoil]oxi]metil]-1-metilpiperazin-1-io

A la solución de 200 mg de compuesto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 1 (0,201 mmol, 1 equiv.) y 67 mg de N,N-dietilcarbamato de clorometilo (0,402 mmol, 2,0 equiv.) en 2 ml de acetonitrilo seco, 30 mg de yoduro sódico (0,201 mmol, 1,0 equiv.) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. El compuesto de la Etapa A se obtuvo como sal de trifluoroacetato. HRMS calculado para C₆₁H₆₄ClFN₇O₉S: 1124,4153; encontrado 1124,4209 (M)

Etapa B: Ejemplo 19

A la solución de 192 mg de compuesto de la Etapa A anterior (0,155 mmol, 1 equiv.) en 4 ml de diclorometano, se añadieron 300 µl de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad después se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. Después de liofilización, El Ejemplo 19 se obtuvo en forma de un sólido blanco. HRMS calculado para C₅₃H₅₆ClFN₇O₈S: 1004,3578; encontrado 1004,3579 (M)

Ejemplo 20: 4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil]etoxi)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-[[gliciloxi]metil]-1-metilpiperazin-1-io

En el Ejemplo 20, el procedimiento es como en el Ejemplo 1, usando el derivado de cloruro apropiado de fórmula (IV) y el compuesto apropiado de tienopirimidina de fórmula (II). El compuesto obtenido es sal de amonio cuaternario en el que los contraiones pueden seleccionarse entre bromuro, cloruro, yoduro, acetato, trifluoroacetato, benzoato, mesilato, tosilato, triflato, o similar.

Ejemplo 21: trifluoroacetato de 4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil]etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-[[diethylcarbamoil]oxi]etil]-1-metilpiperazin-1-io

Etapa A: N,N-dietilcarbamato de 1-cloroetilo

A la solución de 1,828 g de dietilamina (25 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano, 3,574 g de carbonocloridato de 1-

cloroetilo (25 mmol, 1,0 equiv.) se añadieron gota a gota a -78 °C, después se añadió piridina gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente (3 horas) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, el producto en bruto se diluyó con 70 ml de diclorometano después se lavó con 50 ml de HCl acuoso 1 N, después dos veces con 50 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para dar *N,N*-dietilcarbamato de 1-cloroetilo como aceite marrón claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 6,64 (c, 1H), 3,34 (m, 4H), 1,83 (d, 3H), 1,17 (t, 6H).

Etapa B: trifluoroacetato de 4-(2-{2-cloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[(2R)-1-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)-1-oxopropan-2-il]oxi}-(5S_a)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3-metilfenoxi)etil)-1-{1-[(dietilcarbamoil)oxi]etil}-1-metilpiperazin-1-io

A la solución de 250 mg de compuesto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 1 (0,251 mmol, 1,0 equiv.) y 225 mg de compuesto de la Etapa A anterior (1,26 mmol, 5,0 equiv.) en 5 ml de acetonitrilo, 75 mg de yoduro sódico (0,50 mmol, 2,0 equiv.) se añadieron y se agitaron a 45 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, después se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. Los compuestos de la Etapa B se obtuvieron como sales de trifluoroacetato de los diastereómeros (los diastereómeros no se separaron). MS: M = 1138,4

Etapa C: Ejemplo 21

A la solución de 81 mg de compuestos de la Etapa B anterior (0,0647 mmol, 1 equiv.) en 5 ml de diclorometano, se añadieron 800 µl de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad después se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. Después de liofilización, El Ejemplo 21 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (los diastereómeros no se separaron). HRMS calculado para C₅₄H₅₈ClFN₇O₈S: 1018,3735; encontrado 509,6925 (M+H)²⁺

Ejemplo 22: trifluoroacetato de 4-[2-(4-[(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-cloro-3-metilfenoxi)etil)-1-metil-1-[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil]piperazin-1-io

Etapa A: trifluoroacetato de 4-(2-{2-cloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[(2R)-1-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)-1-oxopropan-2-il]oxi}-(5S_a)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3-metilfenoxi)etil)-1-metil-1-[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil]piperazin-1-io

A la solución de 348 mg de compuesto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 1 (0,350 mmol, 1 equiv.) y 104 mg de 4-(clorometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,700 mmol, 2,0 equiv.) en 2 ml de acetonitrilo seco, 52 mg de yoduro sódico (0,35 mmol, 1,0 equiv.) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. El compuesto de la Etapa A se obtuvo como sal de trifluoroacetato. MS: M = 1107,2

Etapa B: Ejemplo 22

A la solución de 250 mg de compuesto de la Etapa A anterior (0,205 mmol, 1 equiv.) en 8 ml de diclorometano, se añadieron 600 µl de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad después se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. Después de liofilización, El Ejemplo 22 se obtuvo en forma de un sólido blanco. HRMS calculado para C₅₂H₄₉ClFN₆O₉S: 987,2949; encontrado 987,2961 (M)

Ejemplo 23: 4-[2-(4-[(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-cloro-3-metilfenoxi)etil)-1-metil-1-[(L-valiloxi)metil]piperazin-1-io

En el Ejemplo 23, el procedimiento es como en el Ejemplo 1, usando el derivado de cloruro apropiado de fórmula (IV) y el compuesto apropiado de tienopirimidina de fórmula (II). El compuesto obtenido es una sal de amonio cuaternario en que los contraiones pueden seleccionarse entre bromuro, cloruro, yoduro, acetato, trifluoroacetato, benzoato, mesilato, tosilato, triflato, o similar.

Ejemplo 24: trifluoroacetato de 4-[2-(4-[(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-cloro-3-metilfenoxi)etil)-1-[(2,2-dimetil-propanoil)oxi]metil]-1-metilpiperazin-1-io

Etapa A: trifluoroacetato de 4-(2-{2-cloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[(2R)-1-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)-1-oxopropan-2-il]oxi}-(5S_a)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3-metilfenoxi)etil)-1-[(2,2-

dimetil-propanoil)oxi]metil]-1-metilpiperazin-1-io

5 A la solución de 249 mg de compuesto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 1 (0,250 mmol, 1 equiv.) y 75 mg de 2,2-dimetilpropanoato de clorometilo (0,500 mmol, 2,0 equiv.) en 2 ml de acetonitrilo seco, 37 mg de yoduro sódico (0,25 mmol, 1,0 equiv.) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. El compuesto de la Etapa A se obtuvo como sal de trifluoroacetato. HRMS calculado para C₆₁H₆₃ClFN₆O₉S: 1109,4044; encontrado 1109,4040 (M)

10 Etapa B: Ejemplo 24

15 A la solución de 216 mg de compuesto de la Etapa A anterior (0,177 mmol, 1 equiv.) en 8 ml de diclorometano, se añadieron 600 µl de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad después se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. Después de liofilización, El Ejemplo 24 se obtuvo en forma de un sólido blanco. HRMS calculado para C₅₃H₅₅ClFN₆O₈S: 989,3469; encontrado 989,3480 (M)

20 Ejemplo 25: trifluoroacetato de 1-[(acetiloxi)metil]-4-[2-(3-bromo-4-[(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-clorofenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io

25 Etapa A: tricloraacetato de 1-[(acetiloxi)metil]-4-(2-{3-bromo-2-cloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[[2R)-1-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)-1-oxopropan-2-il]oxi}-(5S_a)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io

30 A la solución de 212 mg de compuesto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 5 (0,20 mmol, 1 equiv.) y 43 mg de acetato de clorometilo (0,40 mmol, 2,0 equiv.) en 2 ml de acetonitrilo seco, 30 mg de yoduro sódico (0,20 mmol, 1,0 equiv.) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. El compuesto de la Etapa A se obtuvo como sal de trifluoroacetato. MS: M = 1131,0

35 Etapa B: Ejemplo 25

40 A la solución de 105 mg de compuesto de la Etapa A anterior (0,0842 mmol, 1 equiv.) en 4 ml de diclorometano, se añadieron 300 µl de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad después se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. Después de liofilización, El Ejemplo 25 se obtuvo en forma de un sólido blanco. HRMS calculado para C₄₉H₄₆BrClFN₆O₈S: 1011,1948; encontrado 1011,1949 (M)

45 Ejemplo 26: trifluoroacetato de 4-[2-(3-bromo-4-[(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-clorofenoxi)etil]-1-[[etoxicarbonil)oxi]metil]-1-metilpiperazin-1-io

50 Etapa A: trifluoroacetato de 4-(2-{3-bromo-2-cloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[[2R)-1-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)-1-oxopropan-2-il]oxi}-(5S_a)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenoxi)etil]-1-[[etoxicarbonil)oxi]metil]-1-metilpiperazin-1-io

55 A la solución de 252 mg de compuesto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 5 (0,20 mmol, 1 equiv.) y 55 mg de carbonato de etilo clorometilo (0,40 mmol, 2,0 equiv.) en 2 ml de acetonitrilo seco, 30 mg de yoduro sódico (0,20 mmol, 1,0 equiv.) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. El compuesto de la Etapa A se obtuvo como sal de trifluoroacetato. HRMS calculado para C₅₈H₅₆BrClFN₆O₁₀S: 1161,2629 encontrado 1161,2674 (M)

60 Etapa B: Ejemplo 26

65 A la solución de 240 mg de compuesto de la Etapa A anterior (0,188 mmol, 1 equiv.) en 4 ml de diclorometano, se añadieron 300 µl de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad después se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. Después de liofilización, El Ejemplo 26 se obtuvo en forma de un sólido blanco. HRMS calculado para C₅₀H₄₈BrClFN₆O₉S: 1041,2054; encontrado 1041,2049 (M)

Ejemplo 27: trifluoroacetato de 4-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi]fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-1-[[diethylcarbamoil]oxi]metil]-1-metilpiperazin-1-io

- 5 Etapa A: trifluoroacetato de 4-(2-{3-bromo-2-cloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[[2(R)-1-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)-1-oxopropan-2-il]oxi]}-(5S_a)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenoxi)etil)-1-[[diethylcarbamoil]oxi]metil]-1-metilpiperazin-1-io

10 A la solución de 212 mg de compuesto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 5 (0,20 mmol, 1 equiv.) y 66 mg de N,N-dietilcarbamato de clorometilo (0,40 mmol, 2,0 equiv.) en 2 ml de acetonitrilo seco, 30 mg de yoduro sódico (0,20 mmol, 1,0 equiv.) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. El compuesto de la Etapa A se obtuvo como sal de trifluoroacetato. HRMS calculado para C₆₀H₆₁BrClFN₇O₉S: 1188,3102; encontrado 1188,3101 (M)

15 Etapa B: Ejemplo 27

20 A la solución de 208 mg de compuesto de la Etapa A anterior (0,160 mmol, 1 equiv.) en 4 ml de diclorometano, se añadieron 300 µl de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad después se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. Después de liofilización, El Ejemplo 27 se obtuvo en forma de un sólido blanco. HRMS calculado para C₅₂H₅₃BrClFN₇O₈S: 1068,2527; encontrado 1068,2514 (M)

- 25 Ejemplo 28: 4-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi]fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-1-[[gliciloxi]metil]-1-metilpiperazin-1-io

30 En el Ejemplo 28, el procedimiento es como en el Ejemplo 1, usando el derivado de cloruro apropiado de fórmula (IV) y el compuesto apropiado de tienopirimidina de fórmula (II). El compuesto obtenido es una sal de amonio cuaternario en que los contraiones pueden seleccionarse entre bromuro, cloruro, yoduro, acetato, trifluoroacetato, benzoato, mesilato, tosilato, triflato, o similar.

35 Ejemplo 29: trifluoroacetato de 4-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi]fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-1-1-[[diethylcarbamoil]oxi]etil]-1-metilpiperazin-1-io

40 Etapa A: trifluoroacetato de 4-(2-{3-bromo-2-cloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[[2(R)-1-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)-1-oxopropan-2-il]oxi]}-(5S_a-tieno[2, 3-d]pirimidin-5-il]fenoxi)etil)-1-{1 - [[diethylcarbamoil]oxi]etil]-1-metilpiperazin-1-io

45 A la solución de 250 mg de compuesto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 5 (0,236 mmol, 1,0 equiv.) y 212 mg de compuesto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 21 (1,18 mmol, 5,0 equiv.) en 5 ml de acetonitrilo, 71 mg de yoduro sódico (0,471 mmol, 2,0 equiv.) se añadieron y se agitaron a 45 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, después se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. Los compuestos de la Etapa A se obtuvieron como sales de trifluoroacetato de los diastereómeros (los diastereómeros no se separaron). MS: (M+H)²⁺ =602,8

Etapa B: Ejemplo 29

50 A la solución de 51 mg de compuestos de la Etapa A anterior (0,0387 mmol, 1 equiv.) en 5 ml de diclorometano, se añadieron 800 µl de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad después se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. Después de liofilización, El Ejemplo 29 se obtuvo en forma de un sólido blanco (los diastereómeros no se separaron). HRMS calculado para C₅₃H₅₅BrClFN₇O₈S: 1082,2683; encontrado 541,6396 (M+H)²⁺ y 541,6389 (M+H)²⁺

60 Ejemplo 30: trifluoroacetato de 4-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi]fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-1-metil-1-[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil] piperazin-1-io

Etapa A: trifluoroacetato de 4-(2-{3-bromo-2-cloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-[[2(R)-1-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)-1-oxopropan-2-il]oxi]}-(5S_a)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenoxi)etil)-1-metil-1-[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil]piperazin-1-io

65 A la solución de 212 mg de compuesto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 5 (0,200 mmol, 1 equiv.) y 59 mg de 4-(clorometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,40 mmol, 2,0 equiv.) en 2 ml de acetonitrilo seco, 30 mg de yoduro sódico

(0,20 mmol, 1,0 equiv.) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. El compuesto de la Etapa A se obtuvo como sal de trifluoroacetato. HRMS calculado para C₅₉H₅₄BrClFN₆O₁₀S: 1171,2473; encontrado 1171,2461 (M)

5

Etapa B: Ejemplo 30

A la solución de 225 mg de compuesto de la Etapa A anterior (0,175 mmol, 1 equiv.) en 8 ml de diclorometano, se añadieron 600 µl de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad después se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. Después de liofilización, El Ejemplo 30 se obtuvo en forma de un sólido blanco. HRMS calculado para C₅₁H₄₆BrClFN₆O₉S: 1051,1897; encontrado 1051,1891 (M)

10

15 Ejemplo 31: 4-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-((1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi)fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-1-metil-1-[(L-valiloxi)metil]piperazin-1-io

En el Ejemplo 31, el procedimiento es como en el Ejemplo 1, usando el derivado de cloruro apropiado de fórmula (IV) y el compuesto apropiado de tienopirimidina de fórmula (II). El compuesto obtenido es una sal de amonio cuaternario en que los contraiones pueden seleccionarse entre bromuro, cloruro, yoduro, acetato, trifluoroacetato, benzoato, mesilato, tosilato, triflato, o similar.

20

Ejemplo 32: trifluoroacetato de 4-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-((1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi)fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-1-[[2,2-dimetilpropanoil]oxi]metil]-1-metil piperazin-1-io

25

Etapa A: trifluoroacetato de 4-(2-(3-bromo-2-cloro-4-[6-(4-fluorofenil)-4-((2R)-1-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil]-1-oxopropan-2-il]oxi)-(5S_a-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenoxi)etil)-1-[[2,2-dimetilpropanoil]oxi]metil]-1-metilpiperazin-1-io

30

A la solución de 212 mg de compuesto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 5 (0,200 mmol, 1 equiv.) y 60 mg de 2,2-dimetilpropanoato de clorometilo (0,40 mmol, 2,0 equiv.) en 2 ml de acetonitrilo seco, 30 mg de yoduro sódico (0,20 mmol, 1,0 equiv.) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. El compuesto de la Etapa A se obtuvo como sal de trifluoroacetato. HRMS calculado para C₆₀H₆₀BrClFN₆O₉S: 1173,2993; encontrado 1173,2994 (M)

35

Etapa B: Ejemplo 32

A la solución de 215 mg de compuesto de la Etapa A anterior (0,167 mmol, 1 equiv.) en 8 ml de diclorometano, se añadieron 600 µl de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta no observarse conversión adicional. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad después se purificó por cromatografía de fase inversa usando ácido trifluoroacético/acetonitrilo (0,5 ml/l) y ácido trifluoroacético/H₂O (0,5 ml/l) como eluyentes. Después de liofilización, El Ejemplo 32 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. HRMS calculado para C₅₂H₅₂BrClFN₆O₈S: 1053,2418; encontrado 1053,2405 (M)

40

45

Dependiendo de su carga electrónica y el pH en solución, los Ejemplos 1,4, 5 y 8 a 15 pueden existir como cuatro formas iónicas (zwitteriónica, dianiónica, aniónica o catiónica); los Ejemplos 2, 3, 6 y 7 pueden existir como tres formas (zwitteriónica, aniónica o catiónica); y los Ejemplos 16 a 32 pueden existir como dos formas (zwitteriónica o catiónica).

50

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-βAla-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.

60

Una dilución seriada de 11 puntos de cada compuesto se preparó en DMSO y se transfirió 2 µl a una placa de 384 pocillos de fondo plano y baja unión (concentración final de DMSO 5%). 38 µl de tampón (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico [HEPES] 10 mM, NaCl 150 mM, 0,05 % de Tween 20, 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).

65

Las placas de ensayo se incubaron ~2 horas a temperatura ambiente antes de que se midiera FP en un lector Biomek Synergy2 (Ex. 528 nm, Em. 640 nm, corte 510 nm) y se calcularon las unidades mP. La unión de dosis crecientes de compuesto de prueba se expresó como un porcentaje de reducción en mP en comparación con una ventana establecida entre controles de "5% de DMSO solo" y "100% de inhibición". Se trazaron curvas de respuesta a la dosis de 11 puntos con el software XL-Fit usando un Modelo Logístico de 4 Parámetros (Modelo de Respuesta a la Dosis Sigmoideo) y se determinaron las concentraciones inhibidoras que dieron una reducción del 50% en mP (CI₅₀). Los resultados se presentan a continuación en la Tabla 1.

10 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*

15 Los estudios de citotoxicidad se realizaron en la línea 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 microcultivo en tetrazolio (Carmichael *et al.* Cancer Res. 1987, 47, 936-942).

20 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.

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

	CI ₅₀ (M) Mcl-1 FP	CI ₅₀ (M) MTT H929		CI ₅₀ (M) Mcl-1 FP	CI ₅₀ (M) MTT H929
Ejemplo 1	1,03E-09	2,84E-08	Ejemplo 17	1,12E-09	2,15E-09
Ejemplo 2	9,48E-10	1,09E-08	Ejemplo 18	9,48E-10	1,74E-09
Ejemplo 3	ND	ND	Ejemplo 19	1,2E-09	1,64E-06
Ejemplo 4	ND	ND	Ejemplo 20	ND	ND
Ejemplo 5	1,06E-09	5,54E-08	Ejemplo 21	1,96E-09	7,04E-08
Ejemplo 6	ND	ND	Ejemplo 22	9,48E-10	2,23E-09
Ejemplo 7	ND	ND	Ejemplo 23	ND	ND
Ejemplo 8	9,48E-10	2,29E-07	Ejemplo 24	1,04E-09	2,52E-09
Ejemplo 9	ND	ND	Ejemplo 25	1,07E-09	1,95E-09
Ejemplo 10	ND	ND	Ejemplo 26	9,48E-10	2,29E-09
Ejemplo 11	1,06E-09	3,93E-08	Ejemplo 27	1,17E-09	1,9E-06
Ejemplo 12	ND	ND	Ejemplo 28	ND	ND
Ejemplo 13	ND	ND	Ejemplo 29	1,36E-09	1,36E-07
Ejemplo 14	ND	ND	Ejemplo 30	9,48E-10	2,81 E-09
Ejemplo 15	ND	ND	Ejemplo 31	ND	ND
Ejemplo 16	ND	ND	Ejemplo 32	1,77E-09	2,11 E-09

ND: no determinado

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

30 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.

5,10⁶ células AMO-1 se injertaron por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). 12-14 días después del injerto, los animales se tratan por rutas intravenosas con 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.

35 A cuantificación se realiza usando el ensayo "Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform", que analiza específicamente la forma escindida de PARP. Se expresa en forma de un factor de activación correspondiente a la relación entre la cantidad de PARP escindido en los tumores de los ratones tratados dividido por la cantidad de PARP escindido en los tumores de los ratones no tratados.

40 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*

45 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). 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.

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

10 Ejemplo E: Ensayo de solubilidad

15 Método 1: Se diluyeron soluciones de muestra (aproximadamente 16,7 mg/ml) en propilenglicol con agua (30% de propilenglicol). Luego, las muestras se agitaron durante 72 horas a temperatura ambiente. Después del período de agitación, las muestras se centrifugaron, después la fase líquida se filtró y se analizó mediante HPLC acoplado a detección UV. Para determinar la concentración real se estableció una curva de calibración de 5 puntos.

20 Por ejemplo, en estas condiciones, la solubilidad del compuesto del Ejemplo 1 aumentó significativamente (> 4907 μM) comparado con ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-c/]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico (63,3 μM) desvelado en el documento WO 2015/097123.

Método 2: Se diluyeron muestras (40 mg/ml) en tampón fosfato acuoso (67,7 mM, con pH ajustado a 7,4) usado para estudios *in vivo*. Las muestras se agitaron a temperatura ambiente, después se filtraron. La fracción solubilizada se cuantificó por análisis de LC-MS-MS.

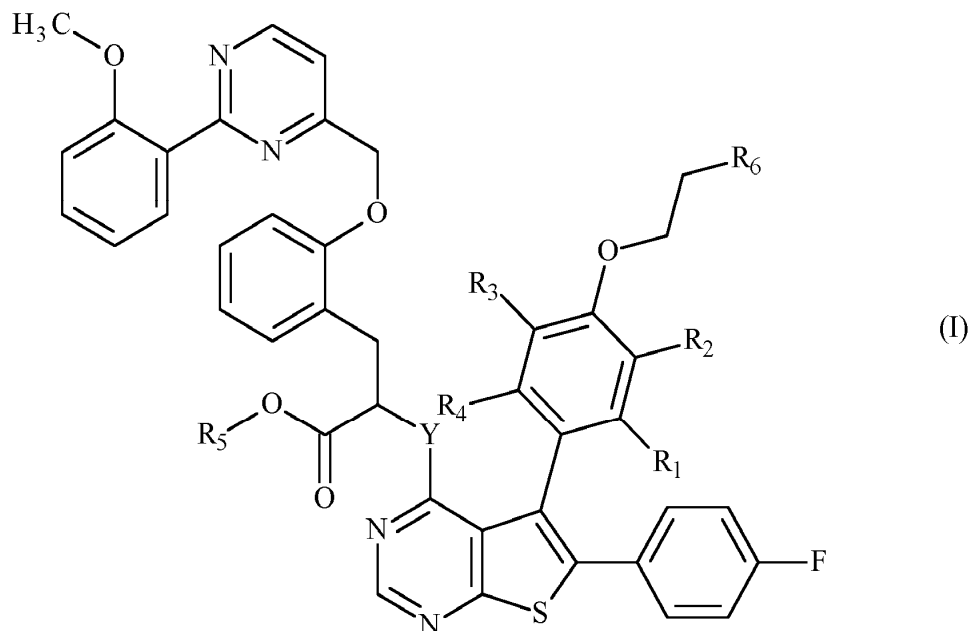
25 En estas condiciones, los compuestos del Ejemplo 1 y Ejemplo 11 mostraron alta solubilidad (> 35 mg/ml) que son más solubles comparados con ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico y ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico, respectivamente, desvelados en el documento WO 2015/097123.

30 EJEMPLO F: Composición farmacéutica: Comprimidos

1000 comprimidos que contienen una dosis de 5 mg de un compuesto seleccionado entre los Ejemplos 1 a 32	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

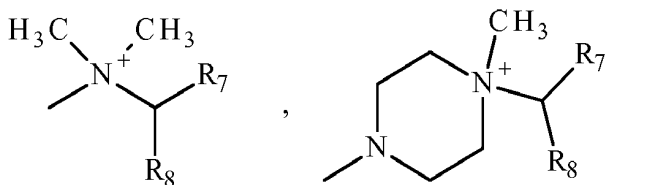
en donde:

- ◆ Y representa un grupo -NH- o un átomo de oxígeno,
- ◆ 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 grupo polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, -NR₉R₉', -Cy₁ o un átomo de halógeno,
- ◆ R₂, R₃ y R₄ 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 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', -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-alquil(C₁-C₆),
- ◆ R₅ representa un átomo de hidrógeno,
- ◆ R₆ representa el grupo

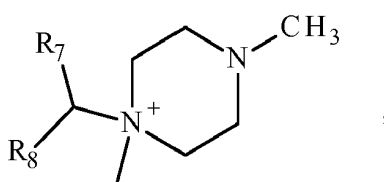
10

15

20



25 o



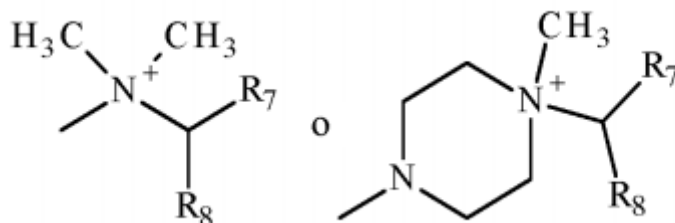
- ♦ R₇ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- ♦ R₈ representa un grupo -O-P(O)(O)(O), un grupo -O-P(O)(O)(OR₁₀), un grupo -O-P(O)(OR₁₀)(OR₁₀'), un grupo -O-SO₂-O', un grupo -O-SO₂-OR₁₀, -Cy₂, un grupo -O-C(O)-R₉, un grupo -O-C(O)-OR₉ o un grupo -O-C(O)-NR₉R₉';
- ♦ R₉ y R₉', independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo aminoalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- ♦ R₁₀ y R₁₀' independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo arilalquil(C₁-C₆),
- ♦ Cy₁ y Cy₂ independientemente entre sí, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo,

siendo posible para el amonio definido de ese modo existir como forma zwitteriónica o tener un contraión aniónico monovalente, entendiéndose que:

- "arilo" significa un grupo fenilo o naftilo,
- "heteroarilo" significa cualquier grupo mono o bicíclico compuesto por 5 a 10 miembros de anillo, que tiene al menos un resto aromático y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno,
- "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico, no aromático, mono o bicíclico que contiene de 3 a 10 miembros de anillo,
- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene de 3 a 10 miembros de anillo, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, que puede incluir sistemas anulares condensados, con puente o espiránicos,

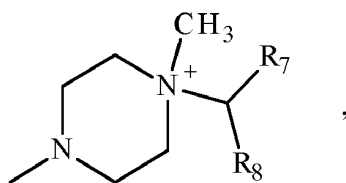
siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo definidos de ese modo y los grupos alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, que estén sustituidos con 1 a 4 grupos seleccionados entre alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, alquil(C₁-C₆)-S-, 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, y entendiéndose que uno o más de los átomos de carbono de los sustituyentes posibles precedentes, pueden estar deuterados, 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) según la reivindicación 1, en donde Y representa un átomo de oxígeno.
3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde al menos uno de los grupos seleccionados entre R₂, R₃ y R₄ no representa un átomo de hidrógeno.
4. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde R₁ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un átomo de halógeno.
5. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde R₂ representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado.
6. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno.
7. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde los sustituyentes del par (R₁, R₄) son idénticos y los sustituyentes del par (R₂, R₃) son idénticos.
8. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde R₆ representa el grupo



en donde R₇ y R₈ son como se definen en la reivindicación 1.

9. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde R₆ representa el grupo



5 en donde R₇ y R₈ son como se definen en la reivindicación 1.

10. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde R₇ representa un grupo metilo o un átomo de hidrógeno.

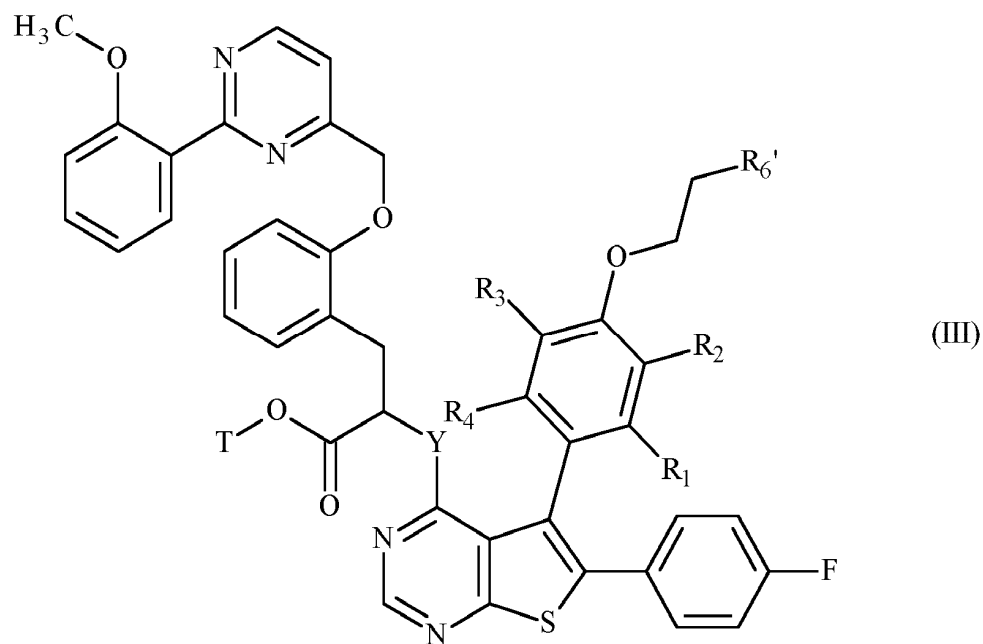
10 11. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde R₈ representa un grupo -O-P(O)(O)(OR₁₀) en donde R₁₀ representa un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo metilo.

12. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde R₈ representa un grupo 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo; un grupo -O-C(O)-CH₃; un grupo -O-C(O)-tBu; un grupo -O-C(O)-CH₂-NH₂; un grupo -O-C(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NH₂; un grupo -O-C(O)-O-CH₂CH₃; o un grupo -O-C(O)-N(CH₂CH₃)₂.

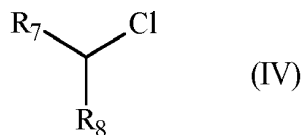
13. Compuestos según la reivindicación 1, que son:

- 20 - hidrogenofosfato de {4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il}metilo;
- fosfato de bencilo {4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il}metilo;
- 25 - fosfato de {4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il}metilo;
- hidrogenofosfato de {4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-etilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il}metilo;
- hidrogenofosfato de {4-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il}metilo;
- 30 - fosfato de bencilo {4-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il}metilo;
- fosfato de {4-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il}metilo metilo;
- N-[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(4-[(hidroxifosfinato)oxi]metil]-4-metilpiperazin-4-io-1-il)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-D-fenilalanina;
- 35 - hidrogenofosfato de {4-[2-(4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,6-dicloro-3,5-dimetilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il}metilo;
- hidrogenofosfato de {4-[2-(4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3,5-dimetilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il}metilo;
- 40 - hidrogenofosfato de [[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil](dimetil)amonio}metilo;
- hidrogenofosfato de 1-{4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il}etilo;
- hidrogenofosfato de 1-{4-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il}etilo;
- 45 - hidrogenofosfato de {1-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-4-metilpiperazin-1-io-1-il}metilo;
- hidrogenofosfato de {1-[2-(3-bromo-4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenoxi)etil]-4-metilpiperazin-1-io-1-il}metilo;
- 50 - sulfato de {4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io-1-il}metilo;
- 1-[(acetiloxi)metil]-4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-metilpiperazin-1-io;
- 4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-[(etoxicarbonil)oxi]metil]-1-metilpiperazin-1-io;
- 55 - 4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-[(diethylcarbamoil)oxi]metil]-1-metilpiperazin-1-io;
- 4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-3-metilfenoxi)etil]-1-[(gliciloxi)metil]-1-metilpiperazin-1-io;
- 4-[2-(4-((5S_a)-4-[(1R)-1-carboxi-2-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)etoxi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-

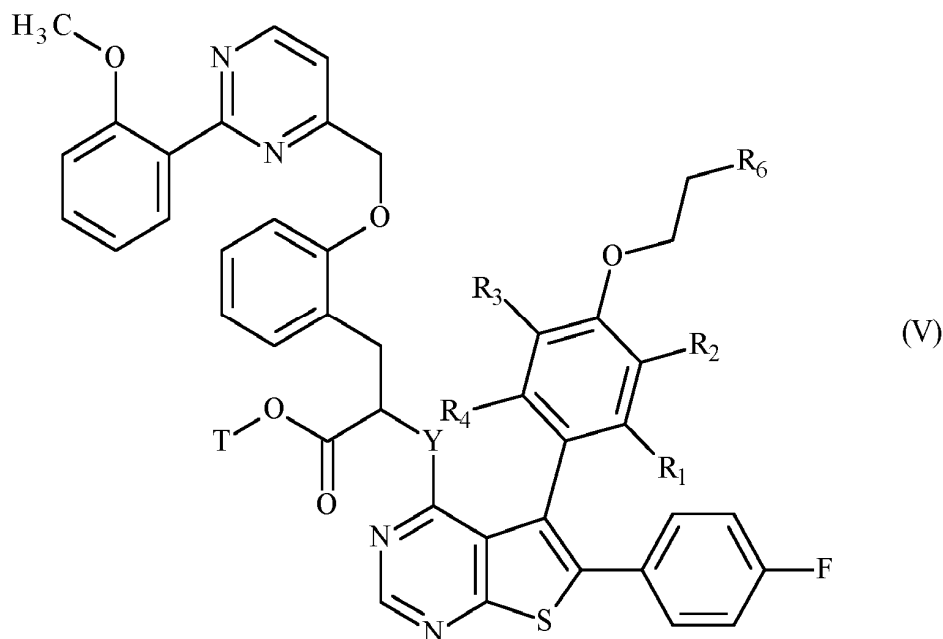
metil- piperazinilo,
que se somete a reacción protectora de la función ácido carboxílico para producir el compuesto de fórmula (III):



5 en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₆' e Y son como se definen en el presente documento, y T representa un grupo protector para la función ácido carboxílico tal como, por ejemplo, un grupo *para*-metoxibencilo, que se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (IV):



10 en donde R₇ y R₈ son como se definen para la fórmula (I), para producir el compuesto de fórmula (V):



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , T e Y son como se han definido anteriormente en el presente documento, y R_6 es como se define en la reivindicación 1,

- 5 que después se somete a reacción desprotectora de la función ácido carboxílico, para producir el compuesto de fórmula (I), que puede purificarse según 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 según una técnica de separación convencional, entendiéndose que en cualquier momento considerado adecuado durante el curso del proceso descrito anteriormente,
- 10 algunos grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos de partida o de los intermedios de síntesis pueden protegerse, posteriormente desprotegerse y funcionalizarse, según sea requerido por la síntesis.

18. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal de adición del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15

19. Composición farmacéutica según la reivindicación 18 para su uso como agentes proapoptóticos.

20. Composición farmacéutica según la reivindicación 19 para su uso en el tratamiento de cánceres y de enfermedades autoinmunitarias y del sistema inmunitario.
- 20

21. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de cánceres según la reivindicación 20 en donde los cánceres son 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 ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, y cáncer de pulmón microcítico.
- 25

22. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 18 en la fabricación de medicamentos para su uso como agentes proapoptóticos.

30

23. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 18 en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres y de enfermedades autoinmunitarias y del sistema inmunitario.

24. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 18 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 ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, y cáncer de pulmón microcítico.
- 35

25. Un compuesto de fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal de adición del mismo con un ácido o 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 ovario, cáncer de pulmón no
- 40

microcítico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, y cáncer de pulmón microcítico.

- 5 26. Uso de un compuesto de fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal de adición del mismo con un ácido o 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 ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, y cáncer de pulmón microcítico.
- 10 27. Combinación de un compuesto de fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, con un agente anticancerígeno seleccionado entre agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores de proteasomas, inhibidores de quinasa y anticuerpos.
- 15 28. Composición farmacéutica que comprende una combinación según la reivindicación 27 junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
29. Combinación según la reivindicación 27 para su uso en el tratamiento de cánceres.
- 20 30. Uso de una combinación según la reivindicación 27 en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres.
31. Un compuesto de fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su uso en el tratamiento de cánceres que requieren radioterapia.