



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 321 966**

51 Int. Cl.:
C07D 495/14 (2006.01)
C07D 495/22 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05814833 .9**
96 Fecha de presentación : **30.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1819710**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.08.2007**

54 Título: **Nuevos derivados de piridotienopirimidina.**

30 Prioridad: **30.11.2004 ES 200402876**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.06.2009

73 Titular/es: **Laboratorios Almirall, S.A.**
Ronda del General Mitre, 151
08022 Barcelona, ES

72 Inventor/es: **Pages Santacana, Lluís, Miquel y**
Taltavull Moll, Joan

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 321 966 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 piridotienopirimidina.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados terapéuticamente útiles de piridotienopirimidina, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos son inhibidores potentes y selectivos de fosfodiesterasas 4 (PDE4) y por ello son útiles en el tratamiento, prevención o supresión de estados patológicos, enfermedades y trastornos conocidos por su susceptibilidad de mejora por la inhibición de PDE4.

10 Las fosfodiesterasas (PDEs) comprenden una superfamilia de enzimas responsables de la hidrólisis e inactivación de los segundos mensajeros monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Hasta la fecha se han identificado once familias diferentes de PDE (PDE1 a PDE11) que se diferencian en la preferencia por el sustrato, actividad catalítica, sensibilidad a activadores e inhibidores endógenos y genes que las codifican.

15 La familia de isoenzimas PDE4 presenta una alta afinidad por el AMP cíclico pero tiene una débil afinidad por el GMP cíclico. Mayores niveles de AMP cíclico causados por la inhibición de PDE4 se asocian con la supresión de activación celular en una amplia gama de células inflamatorias e inmunes, incluyendo linfocitos, macrófagos, basófilos, neutrófilos y eosinófilos. Por otro lado, la inhibición de PDE4 reduce la liberación de Factor α de Necrosis Tumoral (FNT α). La biología de PDE4 se describe en diversas revisiones científicas recientes, por ejemplo M. D. Houslay, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **2001**, 69, 249-315; J. E. Souness *et al. Immunopharmacol.* **2000** 47, 127-162; o M. Conti and S. L. Jin, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **1999**, 63, 1-38.

20 A la vista de estos efectos fisiológicos, los inhibidores de PDE4 de diversas estructuras químicas se han descrito recientemente para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas y de otros estados patológicos, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de alivio por la inhibición de PDE4. Véase, por ejemplo, los documentos US 5449686, US 5710170, WO 98/45268, WO 99/06404, WO 01/57025, WO 01/57036, WO 01/46184, WO 97/05105, WO 96/40636, US 5786354, US 5773467, US 5753666, US 5728712, US 5693659, US 5679696, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072 o H. J. Dyke and J. G. Montana, *Exp. Opin. Invest. Drugs* **1999**, 8, 1301-1325.

25 Unos pocos compuestos que tienen la capacidad de inhibir de forma selectiva fosfodiesterasa 4 están en desarrollo activo. Ejemplos de estos compuestos son cipamfilina, arofilina, cilomilast, roflumilast, mesopram y pumafentrina.

30 Los autores de la invención han encontrado ahora que una nueva serie de derivados de piridotienopirimidina son inhibidores potentes y selectivos de PDE4 y, por tanto, son de utilidad en el tratamiento o prevención de estos estados patológicos, enfermedades y trastornos, en particular, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

35 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con otros fármacos conocidos por ser eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, éstos se pueden usar en combinación con esteroides o agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, rapamicina o bloqueadores del receptor de linfocitos T. En este caso, la administración de los compuestos permite una reducción de la dosificación de los otros fármacos, previniendo así la aparición de los efectos secundarios indeseados asociados con esteroides e inmunosupresores.

40 Al igual que otros inhibidores de PDE4 (véanse referencias anteriores), los compuestos de la invención también se pueden usar para bloquear los efectos ulcerogénicos inducidos por una diversidad de agentes etiológicos, tales como fármacos antiinflamatorios (agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos), estrés, amoníaco, etanol y ácidos concentrados. Estos se pueden usar solos o en combinación con antiácidos y/o fármacos antisecretores en el tratamiento preventivo y/o curativo de patologías gastrointestinales como úlceras inducidas por fármacos, úlceras pépticas, úlceras relacionadas con *H. Pylori*, esofaguitis y enfermedad por reflujo gastro-esofágico.

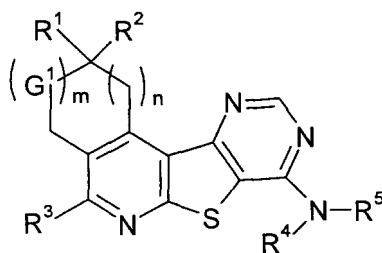
45 Estos se pueden usar también en el tratamiento de situaciones patológicas en las que se produce daño a células o tejidos por estados patológicos como anoxia o la producción de un exceso de radicales libres. Ejemplos de tales efectos beneficiosos son la protección del tejido cardíaco después de oclusión arterial coronaria o la prolongación de la viabilidad celular o tisular cuando se añaden los compuestos de la invención a soluciones de conservación destinadas a almacenar órganos o fluidos para trasplantes tales como sangre o espermatozoides. También son beneficiosos para reparar tejidos y curar heridas.

50 El Journal of General Chemistry of the USSR, vol. 20, págs. 2216-24 y págs. 225-30 (1984) describe la síntesis de compuestos de piridotienopirimidina. El documento EP-A-1167367 describe la síntesis de compuestos de tienopirimidina. El documento US 6,420,368 describe la síntesis de compuestos de tienopirimidina. El compuesto US 6,495,557 describe la síntesis de compuestos de tienopirimidina.

65

ES 2 321 966 T3

Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de un derivado de piridotienopirimidina de fórmula (I):



(I)

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables;

en la que

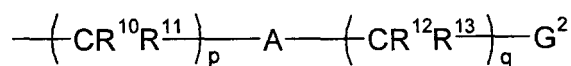
G¹ representa un grupo seleccionado de -CR⁶R⁷- o -NR⁶, seleccionándose R⁶ y R⁷ independientemente de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄;

m y n son números enteros seleccionados de 0 ó 1;

R¹ y R² se seleccionan, de forma independiente, de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄;

R³ representa un grupo seleccionado de grupos alquilo C₁ a C₂₀, amino, mono(alquil C₁ a C₁₀)amino, di(alquil C₁ a C₁₀)amino, arilo C₅ a C₁₄, heteroarilo de 5 a 14 miembros y grupos heterociclilo saturados de 3 a 10 miembros que contienen nitrógeno unidos a través del átomo de nitrógeno al anillo de piridina, los cuales están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alquilo C₁ a C₂₀, (alcoxi C₁ a C₁₀)(alquilo C₁ a C₂₀), (aril C₅ a C₁₄) (alquilo C₁ a C₂₀), R⁸OCO-, alcoxi C₁ a C₁₀, R⁸R⁹N-CO-, -CN, -CF₃, -NR⁸R⁹, -SR⁸ y -SO₂NH₂, seleccionándose R⁸ y R⁹ independientemente de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄;

R⁴ y R⁵ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁ a C₂₀ y grupos de fórmula (II):



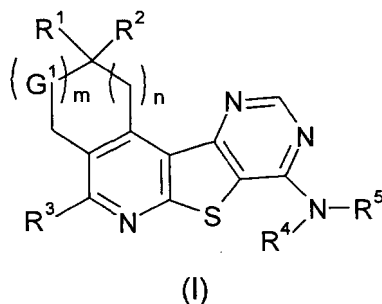
(II)

en la que p y q son números enteros seleccionados de 1, 2 y 3; A es, o un enlace directo, o un grupo seleccionado de -CONR¹⁴-, -NR¹⁴CO-, -O-, -COO-, -OCO-, -NR¹⁴COO-, -OCONR¹⁴-, -NR¹⁴CONR¹⁵-, -S-, -SO-, -SO₂-, -COS- y -SCO-; y G² es un grupo seleccionado de arilo C₅ a C₁₄, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros; estando los grupos alquilo C₁ a C₂₀ y el grupo G² opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alquilo C₁ a C₂₀, (alcoxi C₁ a C₁₀)(alquilo C₁ a C₂₀), (aril C₅ a C₁₄) (alquilo C₁ a C₂₀), R¹⁶OCO-, hidroxilo, alcoxi C₁ a C₁₀, oxo, R¹⁶R¹⁷NCO-, -CN, -CF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -SR¹⁶ y -SO₂NH₂; seleccionándose los grupos R¹⁰ a R¹⁷ independientemente de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄;

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un estado patológico o enfermedad que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o síndrome del intestino irritable.

ES 2 321 966 T3

Entre los compuestos de fórmula (I), son nuevos aquellos en los que R¹ es un grupo alquilo C₁₋₄. Por consiguiente, otros objetos de la presente invención son los derivados de piridienotienopirimidina de fórmula (I)



y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables;

en la que

G¹ representa un grupo seleccionado de -CR⁶R⁷- o -NR⁶, seleccionándose R⁶ y R⁷ independientemente de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄;

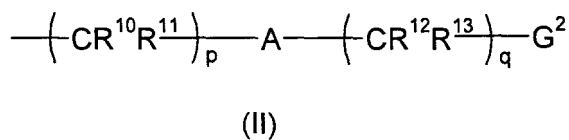
m y n son números enteros seleccionados de 0 ó 1;

R¹ se selecciona de grupos alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄;

R³ representa un grupo seleccionado de grupos alquilo C₁ a C₂₀, amino, mono(alquil C₁ a C₁₀)amino, di(alquil C₁ a C₁₀)amino, arilo C₅ a C₁₄, grupos heteroarilo de 5 a 14 miembros y heterociclilo saturados de 3 a 10 miembros que contienen nitrógeno unidos a través del átomo de nitrógeno al anillo de piridina, los cuales están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alquilo C₁ a C₂₀, (alcoxi C₁ a C₁₀)(alquilo C₁ a C₂₀), (aril C₅ a C₁₄)(alquilo C₁ a C₂₀), R⁸OCO-, alcoxi C₁ a C₁₀, R⁸R⁹N-CO-, -CN, -CF₃, -NR⁸R⁹, -SR⁸ y -SO₂NH₂, seleccionándose R⁸ y R⁹ independientemente de entre átomos de hidrógeno o grupos alquilo C₁₋₄;

R⁴ y R⁵ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁ a C₂₀ y grupos de fórmula (II):



en la que p y q son números enteros seleccionados de 1, 2 y 3; A es, o un enlace directo, o un grupo seleccionado de -CONR¹⁴-, -NR¹⁴CO-, -O-, -COO-, -OCO-, -NR¹⁴COO-, -OCONR¹⁴-, -NR¹⁴CONR¹⁵-, -S-, -SO-, -SO₂-, -COS- y -SCO-; y G² es un grupo seleccionado de arilo C₅ a C₁₄, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros; estando los grupos alquilo C₁ a C₂₀ y el grupo G² opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alquilo C₁ a C₂₀, (alcoxi C₁ a C₁₀)(alquilo C₁ a C₂₀), (aril C₅ a C₁₄)(alquilo C₁ a C₂₀), R¹⁶OCO-, hidroxilo, alcoxi C₁ a C₁₀, oxo, R¹⁶R¹⁷NCO-, -CN, -CF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -SR¹⁶ y -SO₂NH₂; seleccionándose los grupos R¹⁰ a R¹⁷ independientemente de entre átomos de hidrógeno o grupos alquilo C₁₋₄;

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

Otros objetos de la presente invención son los procedimientos para preparar dichos compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquilo incluye radicales lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono o, con preferencia, de 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquilo son radicales "alquilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente, de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

ES 2 321 966 T3

Ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo e iso-hexilo.

5

Cuando se indica que los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos se refiere a que incluyen radicales alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados, tal como se han definido antes, que pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo, con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o distinto.

10

Un grupo alquilo opcionalmente sustituido citado está, de forma típica, no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. De forma típica, los sustituyentes en un grupo alquilo están ellos mismos no sustituidos. Grupos alquilo opcionalmente sustituidos preferidos están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 átomos de flúor.

15

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alcoxi (o alquiloxi) incluye radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 10 átomos de carbono. Radicales alcoxi más preferidos son radicales "alcoxi inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

20

Un grupo alcoxi está, de forma típica, no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. De forma típica, los sustituyentes en un grupo alcoxi están ellos mismos no sustituidos.

25

Radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi y 2-hidroxipropoxi.

30

Tal y como se usa en la presente memoria, el término monoalquilamino incluye radicales que contienen radicales alquilo de 1 a 10 átomos de carbono lineales o ramificados opcionalmente sustituidos unidos a un radical divalente-NH-. Radicales monoalquilamino más preferidos son radicales "monoalquilamino inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

35

Un grupo monoalquilamino contiene de forma típica un grupo alquilo que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. De forma típica, los sustituyentes en un grupo monoalquilamino están ellos mismos no sustituidos.

40

Radicales monoalquilamino opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, i-propilamino, n-butilamino, sec-butilamino, t-butilamino, trifluorometilamino, difluorometilamino, hidroximetilamino, 2-hidroxietilamino y 2-hidroxipropilamino.

45

Tal y como se usa en la presente memoria, el término dialquilamino incluye radicales que contienen átomos de nitrógeno trivalentes con dos radicales alquilo de 1 a 10 átomos de carbono lineales o ramificados opcionalmente sustituidos unidos a los mismos. Radicales dialquilamino más preferidos son radicales "(dialquil inferior)amino" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono en cada uno de los radicales alquilo.

50

Un grupo dialquilamino contiene de forma típica dos grupos alquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. De forma típica, los sustituyentes en un grupo dialquilamino están ellos mismos no sustituidos.

55

Radicales dialquilamino opcionalmente sustituidos preferidos incluyen dimetilamino, dietilamino, metil(etil)amino, di(n-propil)amino, n-propil(metil)amino, n-propil(etil)amino, di(i-propil)amino, i-propil(metil)amino, i-propil(etil)amino, di(n-butil)amino, n-butil(metil)amino, n-butil(etil)amino, n-butil(i-propil)amino, di(sec-butil)amino, sec-butil(metil)amino, sec-butil(etil)amino, sec-butil(n-propil)amino, sec-butil(i-propil)amino, di(t-butil)amino, t-butil(metil)amino, t-butil(etil)amino, t-butil(n-propil)amino, t-butil(i-propil)amino, trifluorometil(metil)amino, trifluorometil(etil)amino, trifluorometil(n-propil)amino, trifluorometil(i-propil)amino, trifluorometil(n-butil)amino, trifluorometil(sec-butil)amino, difluorometil(metil)amino, difluorometil(etil)amino, difluorometil(n-propil)amino, difluorometil(i-propil)amino, difluorometil(n-butil)amino, difluorometil(sec-butil)amino, difluorometil(t-butil)amino, difluorometil(trifluorometil)amino, hidroximetil(metil)amino, etil(hidroximetil)amino, hidroximetil(n-propil)amino, hidroximetil(i-propil)amino, n-butil(hidroximetil)amino, sec-butil(hidroximetil)amino, t-butil(hidroximetil)amino, difluorometil(hidroximetil)amino, hidroximetil(trifluorometil)amino, hidroxietil(metil)amino, etil(hidroxietil)amino, hidroxietil(n-propil)amino, hidroxietil(i-propil)amino, n-butil(hidroxietil)amino, sec-butil(hidroxietil)amino, t-butil(hidroxietil)amino, difluorometil(hidroxietil)amino, hidroxietil(trifluorometil)amino, hidroxipropil(metil)amino, etil(hidro-

60

65

ES 2 321 966 T3

xipropil)amino, hidroxipropil(n-propil)amino, hidroxipropil(i-propil)amino, n-butil(hidroxipropil)amino, sec-butil(hidroxipropil)amino, t-butil(hidroxipropil)amino, difluorometil(hidroxipropil)amino, hidroxipropil(trifluorometil)amino.

5 Tal y como se usa en la presente memoria, el término radical arilo incluye de forma típica un radical arilo monocíclico o policíclico C₅-C₁₄ tal como fenilo, naftilo, antrano y fenantrilo. Se prefiere fenilo.

10 Uno de dichos radicales arilo opcionalmente sustituido está de forma típica no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo, grupos alcoxicarbonilo en los que el resto alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxycarbonilo, grupos carbamoilo, grupos nitro, grupos ciano, grupos alquilo C₁-C₄, grupos alcoxi C₁-C₄ y grupos hidroxialquilo C₁-C₄. Cuando un radical arilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. A no ser que se indique de otro modo, los sustituyentes en el grupo arilo están de forma típica ellos mismos no sustituidos.

15 Tal y como se usa en la presente memoria, el término radical heteroarilo incluye de forma típica un sistema de anillo de 5 a 14 miembros, preferiblemente un sistema de anillo de 5 a 10 miembros, que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un anillo único o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contenga un heteroátomo.

20 Uno de los citados radicales heteroarilo opcionalmente sustituido está, de forma típica, no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente flúor, átomos de cloro o bromo, grupos alcoxicarbonilo en los que el resto alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos nitro, grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁-C₄ y grupos alcoxi C₁-C₄. Cuando un radical heteroarilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. A no ser que se indique de otro modo, los sustituyentes en un radical heteroarilo están, de forma típica, ellos mismos no sustituidos.

25 Ejemplos incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, benzofuranilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinizilo, cinolinilo, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo, tiantrenilo, pirazolilo, 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d] pirimidinilo y los diversos radicales pirrolopiridilo.

30 Se prefieren oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoxazolilo, naftiridinilo, benzofuranilo, pirazinilo, pirimidinilo y los diversos radicales pirrolopiridilo.

35 Tal y como se usa en la presente memoria, el término radical heterociclilo incluye de forma típica un anillo carbocíclico C₃-C₁₀ saturado o no saturado, no aromático, tal como un radical de 5, 6 ó 7 miembros, en el que uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 de los átomos de carbono, con preferencia 1 ó 2 de los átomos de carbono, están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Se prefieren los radicales heterociclilo saturados. Un radical heterocíclico puede ser un único anillo o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contenga un heteroátomo. Cuando un radical heterociclilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Un radical heterociclilo que contiene N es un radical heterociclilo en el que al menos un átomo de carbono del anillo carbociclilo está reemplazado por un átomo de nitrógeno.

40 Un radical heterociclilo opcionalmente sustituido citado está de forma típica no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. De forma típica, los sustituyentes en un radical heterociclilo están ellos mismos no sustituidos.

45 Ejemplos de radicales heterociclilo incluyen piperidilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, cromanilo, isocromanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxiranilo, azaridinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo y 3-aza-tetrahidrofuranilo. Los radicales heterociclilo preferidos se seleccionan de piperidilo, pirrolidilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

50 Cuando un radical heterociclilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos.

55 Tal y como se usa en la presente memoria, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos pueden estar, bien no sustituidos o bien sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, por lo que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos no sustituidos están reemplazados por átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o distinto. Los sustituyentes están, de forma típica, ellos mismos no sustituidos.

ES 2 321 966 T3

Tal y como se usa en la presente memoria, el término átomo de halógeno incluye átomos de cloro, flúor, bromo y yodo. Un átomo de halógeno es de forma típica un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferible cloro o flúor. El término halo cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

5 Se pueden usar compuestos que contienen uno o más centros quirales en forma enantiomérica o diastereoisoméricamente pura, o en forma de mezcla de isómeros.

10 Tal y como se usa en la presente memoria, el término sal farmacéuticamente aceptable incluye sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

15 Tal y como se usa en la presente memoria, se forma un N-óxido a partir de aminas o iminas terciarias básicas presentes en la molécula, usando un agente oxidante conveniente.

20 Una realización de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula (I), en la que G^1 es un grupo $-CR^6R^7-$, seleccionándose R^6 y R^7 independientemente de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} , siendo más preferiblemente un grupo $-CH_2-$ en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

25 Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 y R^2 son ambos grupos metilo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

30 Otra realización más de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula (I) en la que m y tienen ambos el valor de 1; en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

35 Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 se selecciona de grupos mono(alquil C_1 a C_{10})amino, di(alquil C_1 a C_{10})amino, y grupos heterociclilo de 3 a 10 miembros saturados que contienen nitrógeno unidos a través del átomo de nitrógeno al anillo de piridina, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alquilo C_1 a C_{20} , (alcoxi C_1 a C_{10})(alquilo C_1 a C_{20}), (aril C_5 a C_{14})(alquilo C_1 a C_{20}), R^8OCO- , alcoxi C_1 a C_{10} , R^8R^9NCO- , $-CN$, $-CF_3$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$ y $-SO_2NH_2$, seleccionándose R^8 y R^9 independientemente de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} ; en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

45 Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 se selecciona de grupos mono(alquil C_1 a C_{10})amino, di(alquil C_1 a C_{10})amino y grupos heterociclilo de 3 a 10 miembros saturados que contienen nitrógeno unidos a través del átomo de nitrógeno al anillo de piridina, estando todos ellos no sustituidos; en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

50 Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula (I), en la que R^4 es un átomo de hidrógeno; en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

55 Otra realización de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (I), en la que R^5 es un grupo de fórmula (III)



(III)

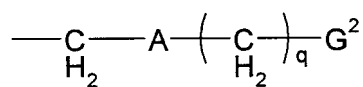
65 en la que q es un número entero seleccionado de 1 ó 2, A representa un enlace directo o un grupo $-CONH-$ y G^2 es un grupo seleccionado de arilo C_5 a C_{14} , heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

ES 2 321 966 T3

estando el grupo G^2 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alquilo C_1 a C_{20} , (alcoxi C_1 a C_{10})(alquilo C_1 a C_{20}), (aril C_5 a C_{14}) (alquilo C_1 a C_{20}), $R^{16}OCO-$, alcoxi C_1 a C_{10} , $R^{16}R^{17}NCO-$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, $-SR^{16}$ y $-SO_2NH_2$; seleccionándose los grupos R^{16} y R^{17} independientemente de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} ; en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades susceptibles de mejorarse mediante inhibición de PDE4, en particular, para el tratamiento o prevención de un trastorno que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

Es otra realización de la presente invención el uso de los compuestos de fórmula (I) en los que el grupo G^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alquilo, alcoxialquilo, arilalquilo, $R^{16}OCO-$, alcoxi, $R^{16}R^{17}NCO-$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, $-SR^{16}$ y $-SO_2NH_2$; seleccionándose los grupos R^{16} y R^{17} independientemente de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} .

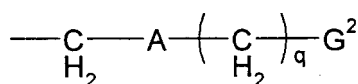
Otra realización más de la presente invención es el uso de compuestos de fórmula (I), en la que R^5 es un grupo de fórmula (III)



(III)

en la que q es un número entero seleccionado de 1 ó 2, A representa un enlace directo o un grupo $-CONH-$ y G^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y alcoxi C_1 a C_{10} y grupos $R^{16}OCO-$; seleccionándose R^{16} de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} ; en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

Una realización particularmente preferida de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula (I), en la que G^1 es un grupo $-CH_2-$, R^1 y R^2 son ambos grupos metilo, m y n tienen ambos el valor de 1, R^3 se selecciona de grupos mono(alquil C_1 a C_{10})amino, di(alquil C_1 a C_{10})amino y grupos heterociclilo de 3 a 10 miembros saturados que contienen nitrógeno unidos a través del átomo de nitrógeno al anillo de piridina, estando todos ellos no sustituidos, R^4 es un átomo de hidrógeno y R^5 es un grupo de fórmula (III)



(III)

en la que q es un número entero seleccionado de 1 ó 2, A representa un enlace directo o un grupo $-CONH-$ y G^2 es un grupo seleccionado de arilo C_5 a C_{14} , heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros; estando el grupo G^2 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y alcoxi C_1 a C_8 inferior, oxo y grupos $R^{16}OCO-$; donde R^{16} se define como antes; en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

Es otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula (I) en los que R^1 se selecciona entre grupos alquilo C_{1-4} y m , n , G^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define anteriormente.

Conforme a otra realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R^1 se selecciona de grupos alquilo C_{1-4} y G^1 es un grupo $-CR^6R^7-$, seleccionándose R^6 y R^7 independientemente de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} , siendo con preferencia un grupo $-CH_2-$.

Conforme a otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R^1 y R^2 son ambos grupos metilo.

Conforme a otra realización más de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R^1 se selecciona de grupos alquilo C_{1-4} y m y n tienen ambos el valor de 1.

Conforme a otra realización más de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R^1 se selecciona de grupos alquilo C_{1-4} y R^3 se selecciona de grupos mono(alquil C_1 a C_{10})amino, di(alquil C_1 a C_{10})amino y grupos heterociclilo de 3 a 10 miembros saturados que contienen nitrógeno unidos a través del átomo de nitrógeno al anillo de piridina, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alquilo C_1 a C_{20} , (alcoxi C_1 a C_{10})(alquilo C_1 a C_{20}), (aril C_5 a C_{14}) (alquilo

ES 2 321 966 T3

- 2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 5 2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- N-(2-Metoxibencil)-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 10 N-(2,3-Dimetoxibencil)-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno-[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 4-[(2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]metil}bencenosulfonamida
- 15 2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(2-piridin-2-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(1-naftilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 20 na
- N-(2-Furilmetil)-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- N-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 25 1-{3-[(2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona
- 30 2,2-Dimetil-N-(2-morfolin-4-iletel)-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno-[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 2,2-Dimetil-N-(piridin-4-ilmetil)-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno-[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 35 2,2-Dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno-[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 2,2-Dimetil-N-(piridin-2-ilmetil)-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno-[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 40 8-amina
- N-(2,3-Dimetoxibencil)-2,2-dimetil-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 45 1-{3-[(2,2-Dimetil-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona
- 4-[(2,2-Dimetil-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo
- 50 2,2-Dimetil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 2,2-Dimetil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 55 isoquinolin-8-amina
- 2,2-Dimetil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 60 2,2-Dimetil-N-(2-morfolin-4-iletel)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 2,2-Dimetil-N-(piridin-4-ilmetil)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 65 2,2-Dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

ES 2 321 966 T3

- 2,2-Dimetil-N-(piridin-2-ilmetil)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-
amina
- 5 N-(2-Metoxibencil)-2,2-dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-
amina
- N-(2,3-Dimetoxibencil)-2,2-dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-tieno[2,3-c]isoquino-
lin-8-amina
- 10 N-(2-Furilmetil)-2,2-dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-ami-
na
- N-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]-2,2-dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-tieno[2,3-c]isoqui-
nolin-8-amina
- 15 1-{3-[(2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]pro-
pil}pirrolidin-2-ona
- 4-{2-[(2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]
20 etil}piperazin-1-carboxilato de etilo
- 2,2-Dimetil-N-(2-piperazin-1-iletel)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-tieno[2,3-c]isoquino-
lin-8-amina
- 25 2,2-Dimetil-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]iso-
quinolin-8-amina
- N2-(2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)-N1-
(tetrahidrofurano-2-ilmetil)glicinamida
- 30 2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il-N-(quinolin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-
amina
- 2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il-N-(isoquinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquino-
lin-8-amina
- 35 N⁵,N⁵,2,2-tetrametil-N⁸-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-dia-
mina
- 40 N⁵,N⁵,2,2-Tetrametil-N⁸-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-dia-
mina
- N⁸-(2,3-Dimetoxibencil)-N⁵,N⁵,2,2-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-
diamina
- 45 N⁸-[2-(1H-Imidazol-5-il)etil]-N⁵,N⁵,2,2-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-
5,8-diamina
- 1-(3-{[5-(Dimetilamino)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il]ami-
50 no}propil)pirrolidin-2-ona
- 4-(2-{[5-(Dimetilamino)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il]amino}etil)
piperazin-1-carboxilato de etilo
- 55 N⁵,N⁵,2,2-Tetrametil-N⁸-(2-piperazin-1-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-
diamina
- 3-{[5-(Dimetilamino)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il]ami-
no}propanonitrilo
- 60 8-Etoxi-N,N,2,2-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5-amina
- N⁵-Etil-N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-
diamina
- 65 N⁵-Etil-N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-dia-
mina

ES 2 321 966 T3

- N⁵-Etil-N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina
- 5 N⁵-Etil-N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina
- N⁵-Etil-N⁸-(2-furilmetil)-N⁵,2,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina
- 10 N⁵-Etil-N⁸-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-N⁵,2,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina
- 1-[3-({5-[Etil(metil)amino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il}amino)propil]pirrolidin-2-ona
- 15 N²-{5-[Etil(metil)amino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il}-N¹-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)glicinamida
- 2,2,5-Trimetil-N-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 20 2,2,5-Trimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 1-{3-[(2,2,5-Trimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona
- 25 5-Isobutil-2,2-dimetil-N-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 5-Isobutil-2,2-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 30 1-{3-[(5-Isobutil-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona
- 4-{2-[(5-Isobutil-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo
- 35 5-(2-Furil)-2,2-dimetil-N-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 5-(2-Furil)-2,2-dimetil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 40 5-(2-Furil)-2,2-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 5-(2-Furil)-2,2-dimetil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 45 1-(3-{{5-(2-Furil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il}amino}propil)pirrolidin-2-ona
- 4-(2-{{5-(2-Furil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il}amino}etil)piperazin-1-carboxilato de etilo
- 50 5-(3-Furil)-2,2-dimetil-N-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 5-(3-Furil)-2,2-dimetil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 55 5-(3-Furil)-2,2-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 5-(3-Furil)-2,2-dimetil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 60 5-(3-Furil)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 1-(3-{{5-(3-Furil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il}amino}propil)pirrolidin-2-ona
- 65 4-(2-{{5-(3-Furil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il}amino}etil)piperazin-1-carboxilato de etilo

ES 2 321 966 T3

- 2,2,3-Trimetil-5-morfolin-4-il-N-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-tieno[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-amina
- 2,2,3-Trimetil-5-morfolin-4-il-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-tieno[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-amina
- N-(2-Metoxibencil)-2,2,3-trimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]-tieno[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-amina
- N⁴,N⁴,2,2-Tetrametil-N⁷-(2-morfolin-4-iletil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina
- N⁴,N⁴,2,2-Tetrametil-N⁷-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina
- 1-(3-{[4-(Dimetilamino)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il]amino}propil)pirrolidin-2-ona
- N⁷-(2-Furilmetil)-N⁴,N⁴,2,2-tetrametil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]-tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina
- 2,2-Dimetil-4-morfolin-4-il-7-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido-[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina
- N⁴,N⁴,1,1-Tetrametil-N⁷-(2-morfolin-4-iletil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido-[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina
- N⁴,N⁴,1,1-Tetrametil-N⁷-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]-tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina
- 4-(2-{[4-(Dimetilamino)-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il]amino}etil)piperazincarboxilato de etilo
- 1-(3-{[4-(Dimetilamino)-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il]amino}propil)pirrolidin-2-ona
- N⁷-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]-N⁴,N⁴,1,1-tetrametil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido-[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina
- N⁷-(2-Furilmetil)-N⁴,N⁴,1,1-tetrametil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido-[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina
- N⁷-(2,3-Dimetoxibencil)-N⁴,N⁴,1,1-tetrametil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina
- 1,1-Dimetil-4-morfolin-4-il-N⁷-(2-morfolin-4-iletil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina
- 1,1-Dimetil-4-morfolin-4-il-N⁷-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina
- 1-(3-{[4-(Morfolin-4-il)-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il]amino}propil)pirrolidin-2-ona
- 2,2-Dimetil-7-(2-morfolin-4-iletil)-4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina
- 2,2-Dimetil-7-(piridin-3-ilmetil)-4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina
- 2-[(2,2-Dimetil-4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)(2-morfolin-4-iletil)amino]etanol
- 2-[(2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)-(2-morfolin-4-iletil)amino]etanol
- N,N,2,2-Tetrametil-4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina

ES 2 321 966 T3

2,2-Dimetil-N-(2-morfolin-4-iletil)-N-(piridin-3-ilmetil)-4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina

5 N⁴-Etil-N⁴,2,2-trimetil-N⁷-(2-morfolin-4-iletil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina

N⁴-Etil-N⁴,2,2-trimetil-N⁷-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina

10 1-[3-({4-[Etil(metil)amino]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il}amino)propil]pirrolidin-2-ona

15 N⁷-(2,3-Dimetoxibencil)-N⁴-etil-N⁴,2,2-trimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina

2-[{4-[Etil(metil)amino+2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il}(2-morfolin-4-iletil)amino]etanol

20 N⁴-Etil-N⁴,2,2-trimetil-N⁷-(2-morfolin-4-iletil)-N⁷-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina

2,2-Dimetil-4-morfolin-4-il-N-(2-morfolin-4-iletil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina

25 2-[(2,2-Dimetil-4-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)(2-morfolin-4-iletil)amino]etanol

30 N-(2,3-Dimetoxibencil)-2,2-dimetil-4-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina

1-{3-[(2,2-Dimetil-4-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona

35 2-[(2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)(2-morfolin-4-iletil)amino]etanol

2-[(2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)(piridin-3-ilmetil)amino]etanol

40 N⁵,2,2-Trimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

N⁵,2,2-Trimetil-N⁸-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

45 1-(3-{[2,2-Dimetil-5-(metilamino)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il]amino}propil)pirrolidin-2-ona

Son de particular interés:

50 2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

55 2,2-Dimetil-N-(2-morfolin-4-iletil)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

2,2-Dimetil-N-(piridin-4-ilmetil)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

60 2,2-Dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

65 Según otra característica de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por uno de los procedimientos descritos a continuación.

ES 2 321 966 T3

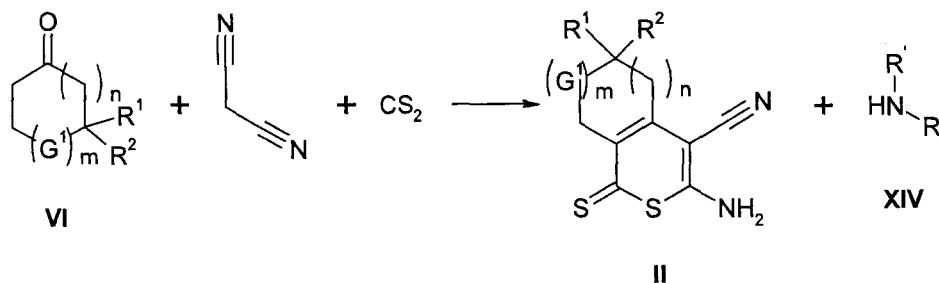
Los compuestos de fórmula Ia en los que R³ es un grupo amino monosustituido, disustituido o no sustituido se pueden obtener como se muestra en el Esquema 1.

5

Esquema 1

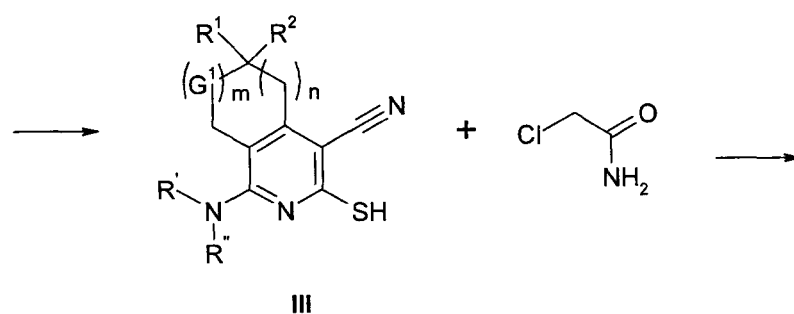
10

15



20

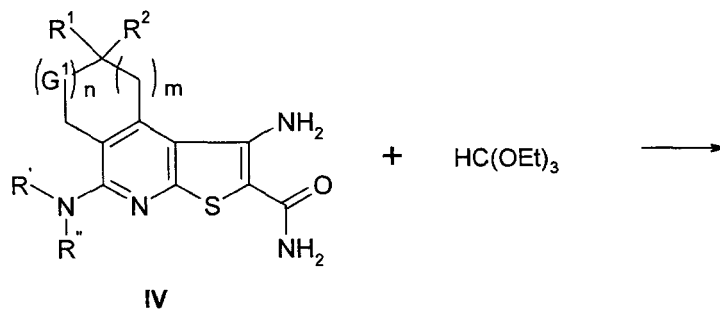
25



30

35

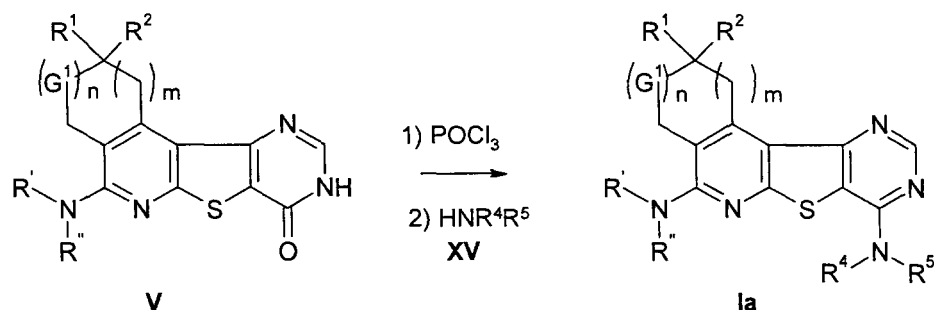
40



45

50

55



60

65

Se condensa con malonitrilo en presencia de disulfuro de carbono una cetona de fórmula VI, en la que G¹, m, n, R¹ y R² son como se definen antes en la presente memoria, dando el heterociclo de fórmula II, según el procedimiento descrito por E.G. Paronikyan and A.S. Noravyan en *Chem. Heterocycl. Compd* (NY), **1999**, 35(7), 799-803. Las cetonas VI son comerciales o se preparan según procedimientos descritos en C. Ainsworth *Org. Synth.*, **1959**, 39, 536, J. Cologne, A. Varagnat *Bull. Soc. Chim. France*, **1964**, 10, 2499-504 y E.M. Kosower, T.S. Sorensen, **1963**, 28, 687.

ES 2 321 966 T3

La reacción del compuesto II con una amina HNR'R'' de fórmula XIV, en la que R' y R'' son como se definen antes en la presente memoria, da el derivado piridina III, como se describe por K. Gewald *et al* en *J. Prakt. Chem.*, **1973**, 315(4), 679-689.

- 5 La posterior ciclocondensación del compuesto III con 2-cloroacetamida en presencia de una base tal como carbonato potásico proporciona el compuesto tienopiridina IV, según C. Peinador *et al* *J. Het. Chem.*, **1992**, 29, 1693 o C. Peinador *et al* *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, 6, 1911.

10 El derivado piridotienopirimidina V se sintetiza por ciclación del intermedio IV con un derivado ortoformiato HC(O R⁶)₃, en el que R⁶ es un grupo alquilo C₁₋₄, como se describe en C. Peinador *et al* *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, 6, 1911, o ácido fórmico o uno de sus derivados reactivos. El derivado reactivo del ácido fórmico es, con preferencia, el haluro, ortoéster o anhídrido de ácido. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente, preferiblemente un disolvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida, dioxano, acetona o tetrahidrofurano, en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base amina, tal como trietilamina y a una temperatura de 15°C a 40°C. La
15 reacción también se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente, en cuyo caso se usa un exceso de ácido fórmico o de derivado reactivo del ácido fórmico y la mezcla se calienta a una temperatura de 40°C a su temperatura de ebullición.

20 El derivado cloroimina correspondiente de V se sintetiza usando oxiclورو de fósforo como disolvente y el intermedio resultante se hace reaccionar con una amina de fórmula XV, en la que R⁴ y R⁵ son como se definen antes en la presente memoria, dando el compuesto final deseado Ia.

25 Cuando los grupos definidos R', R'' y R¹ a R⁶ son susceptibles de reacción química en las condiciones de los procesos descritos antes en la presente memoria o son incompatibles con dichos procesos, pueden ser útiles grupos protectores convencionales conforme a la práctica habitual, por ejemplo, véase T. W. Greene and P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", 3ª Edición, John Wiley & Sons (1999). Puede ser que la desprotección constituya la última etapa de la síntesis de los compuestos de fórmula I.

30

(Esquema pasa a página siguiente)

35

40

45

50

55

60

65

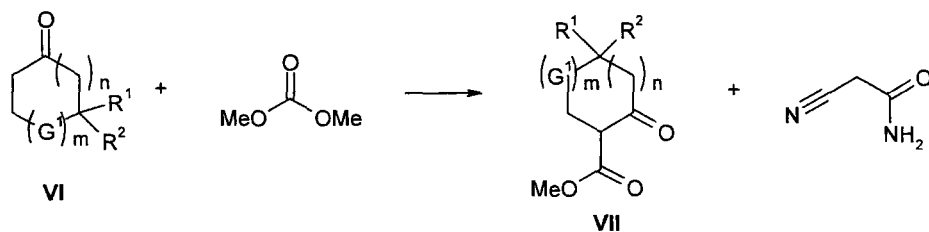
ES 2 321 966 T3

En el Esquema 2 se muestra otra ruta para la obtención de los compuestos Ib.

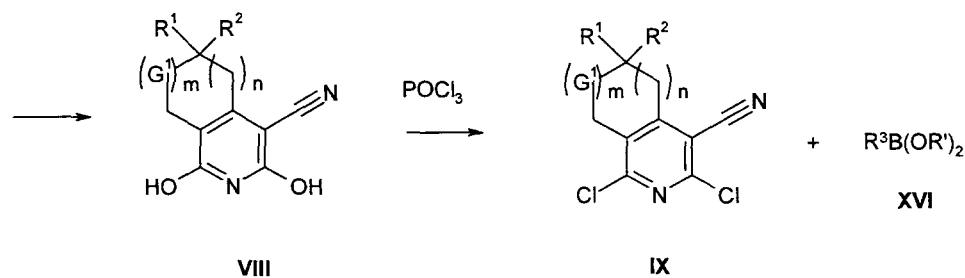
Esquema 2

5

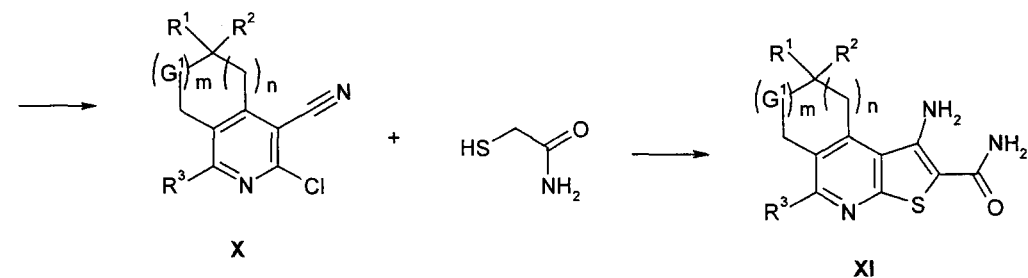
10



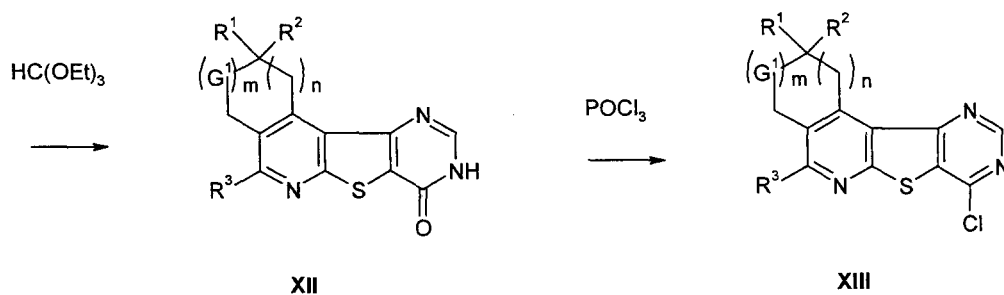
15



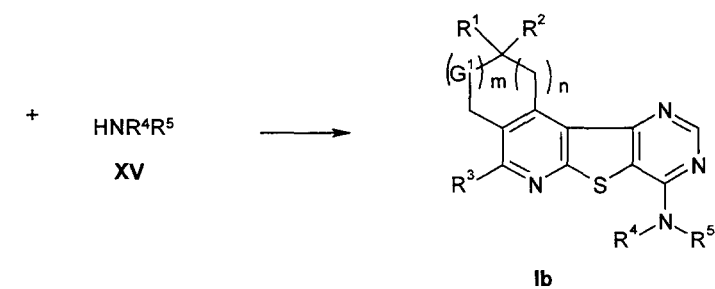
25



40



50



65

La cetona VI, en la que G^1 , m , n , R^1 y R^2 son como se definen antes en la presente memoria, reacciona con carbonato de dimetilo en presencia de una base fuerte tal como hidruo sódico en tetrahidrofurano dando la dicetona VII, según el procedimiento descrito por L. A. Paquette en *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6199. Las cetonas VI están

ES 2 321 966 T3

disponibles de forma comercial o se preparan según procedimientos descritos en C. Ainsworth *Org. Synth.*, **1959**, 39, 536, J. Cologne, A. Varagnat *Bull. Soc. Chim. France*, **1964**, 10, 2499-504, y E.M. Kosower, T.S. Sorensen, **1963**, 28, 687.

5 La reacción del compuesto VII con cianoacetamida en metanol en condiciones de reflujo con la presencia de hidróxido potásico da el derivado piridina VIII, como se describe por E. Wenkert *et al.* en *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 5461. Para la conversión de VIII en el derivado 1,6-dicloropiridina IX se aplica la misma referencia por reacción con oxiclورو de fósforo sin disolvente a 150-170°C en un tubo herméticamente cerrado.

10 Se convierte IX en X en condiciones de acoplamiento de Suzuki clásicas por reacción con un ácido borónico o un boronato de alquilo inferior de fórmula XVI en presencia de carbonato potásico y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) a reflujo de dioxano, estando los ácidos borónicos $R^3B(OH)_2$ o sus boronatos correspondientes disponibles de forma comercial o se pueden sintetizar por metodología común, siendo R^3 como se define antes en la presente memoria.

15 La posterior ciclocondensación del compuesto X con 2-mercaptoacetamida en presencia de una base tal como carbonato potásico da el compuesto de tienopiridina XI, según Santilli, A. A.; Kim, D. H.; Wanser, S. V.; *J Heterocycl Chem*, **1971**, 8, 445 o Schneller, S. W.; Clough, F. W.; *J Heterocycl Chem*, **1975**, 12, 513.

20 El derivado de piridotienopirimidina XII se sintetiza por ciclación del intermedio XI con un derivado ortoformiato $HC(OR^6)_3$, en el que R^6 un grupo alquilo C_{1-4} , como se describe en C. Peinador *et al Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, 6, 1911, o el ácido fórmico o uno de sus derivados reactivos. El derivado reactivo del ácido fórmico es, con preferencia, el haluro, ortoéster o anhídrido de ácido. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente, preferiblemente un disolvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida, dioxano, acetona o tetrahidrofurano, en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base amina, tal como trietilamina y a una temperatura de 15°C a 40°C. La reacción
25 también se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente, en cuyo caso se usa un exceso de ácido fórmico o de derivado reactivo del ácido fórmico y la mezcla se calienta a una temperatura de 40°C a su temperatura de ebullición.

30 El derivado de cloroimina XIII correspondiente se sintetiza usando oxiclورو de fósforo como disolvente, y el intermedio resultante se hace reaccionar con una amina de fórmula XV, en la que R^4 y R^5 son como se definen antes en la presente memoria, dando el compuesto final deseado Ib.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula Ia y Ib pueden ser sales de adición de ácidos o sales de adición de álcalis. Ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen las formadas con ácidos minerales tales como, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico o con los ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, maleico, fumárico, cítrico, oxálico, succínico, tartárico, málico, mandélico, metanosulfónico y *p*-toluenosulfónico. Ejemplos de sales de adición de álcalis incluyen sales inorgánicas tales como por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio y amonio y sales de álcalis orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina y sales de aminoácidos básicos.

40 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (Ia y Ib) anteriormente descritas pueden incluir enantiómeros dependiendo de su asimetría o diastereoisómeros. Los isómeros individuales y las mezclas de isómeros están dentro del alcance de la presente invención.

45 Los compuestos de fórmulas VI, XIV, XV y XVI son compuestos conocidos o se pueden preparar por analogía a procedimientos conocidos.

Actividad farmacológica

50 Procedimiento de ensayo de PDE4

Los compuestos a ensayar se resuspendieron en DMSO en una concentración madre de 1 mM. Los compuestos se ensayaron en diferentes concentraciones que variaban de 10 μM a 10 pM para calcular la CI_{50} . Estas diluciones se realizaron en placas de 96 pocillos. En algunos casos, las placas que contenían compuestos diluidos se congelaron antes de ensayar. En estos casos, las placas se descongelaron a temperatura ambiente y se agitaron durante 15 minutos.

60 Se vertieron diez microlitros de los compuestos diluidos en una placa de ensayo de "baja unión". Se añadieron a cada pocillo ochenta microlitros de la mezcla de reacción que contenía Tris 50 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM y [3H]-cAMP 15 nM. La reacción se inició añadiendo diez microlitros de una solución que contenía PDE4. La placa se incubó seguidamente bajo agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la incubación, la reacción se interrumpió con 50 microlitros de microesferas de SPA, y la reacción se dejó incubando durante otros 20 minutos a temperatura ambiente antes de medir la radiactividad usando instrumentación convencional.

65 La mezcla de reacción se preparó añadiendo 90 ml de H_2O a 10 ml de tampón de ensayo 10X (Tris 500 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 83 mM, EGTA 17 mM) y 40 microlitros de [3H]-cAMP 1 $\mu Ci/\mu l$. La solución de microesferas de SPA se preparó añadiendo 500 mg a 28 ml de H_2O para una concentración final de 20 mg/ml de microesferas y 18 mM de sulfato de cinc.

ES 2 321 966 T3

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo	CI ₅₀ PDE4 (nM)
1	2,9
3	3,6
16	3,0
23	8,1
24	14
25	1,5
43	7,9
54	10
60	4,8
62	3,8
68	2,9
79	4,6

De la Tabla 1 se puede apreciar que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE 4). Los derivados de piridotienopirimidina preferidos de la invención poseen un valor de CI₅₀ para la inhibición de PDE4 (determinado como se ha definido antes) menor que 100 nM, con preferencia menor que 50 nM y, lo más preferible, menor que 30 nM.

Los compuestos también pueden bloquear la producción de algunas citoquinas proinflamatorias tales como, por ejemplo, TNF α . Así, éstos se pueden usar en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamatorias e inmunológicas, así como en aquellas enfermedades o estados patológicos en los que pudiera ser beneficioso un bloqueo de citoquinas proinflamatorias o la inhibición selectiva de PDE 4.

Estos estados de enfermedad incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, trastornos de la formación de huesos, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, oftalmopatía de Graves, miastenia grave, diabetes insípida, rechazo a injertos, trastornos gastrointestinales tales como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto y enfermedades de la piel tales como dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatomiositis aguda y psoriasis. Estos se pueden usar también como mejoradores de la función cerebrovascular, así como en el tratamiento de otras enfermedades relacionadas con el SNC tales como demencia, enfermedad de Alzheimer, depresión y como agentes nootrópicos.

Los compuestos de la presente invención también son beneficiosos cuando se administran en combinación con otros fármacos tales como esteroides y agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, rapamicina o bloqueadores del receptor de linfocitos T. En este caso, la administración de los compuestos permite la reducción de la dosificación de otros fármacos, evitando así la aparición de efectos secundarios indeseados asociados con los esteroides y con los inmunosupresores. Los compuestos de la invención también han mostrado su eficacia en el bloqueo, después del tratamiento preventivo y/o curativo, de los efectos erosivos y ulcerogénicos inducidos por una diversidad de agentes etiológicos, tales como fármacos antiinflamatorios (agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos), estrés, amoníaco, etanol y ácidos concentrados.

Éstos se pueden usar solos o en combinación con antiácidos y/o fármacos antiseoretos en el tratamiento preventivo y/o curativo de patologías gastrointestinales como úlceras inducidas por fármacos, úlceras pépticas, úlceras relacionadas con *H. Pylori*, esofagitis y enfermedad por reflujo gastroesofágico. También se pueden usar en el tratamiento de situaciones patológicas en las que se produce lesión a células o tejidos por estados patológicos tales como anoxia o la producción de un exceso de radicales libres. Ejemplos de tales efectos beneficiosos son la protección del tejido cardíaco después de oclusión de las arterias coronarias o la prolongación de la viabilidad celular y tisular cuando se añaden los compuestos de la invención para conservar soluciones destinadas a almacenar órganos o fluidos para trasplante tales como sangre o esperma. Estos también son beneficiosos para la reparación de tejidos y la curación de heridas.

ES 2 321 966 T3

Por consiguiente, la presente invención proporciona un derivado de piridotienopirimidina de la invención para uso en el tratamiento de un paciente afectado con un estado patológico o enfermedad que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

5 La presente invención proporciona también un producto de combinación que comprende: (i) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 23; y (ii) otro compuesto seleccionado de (a) esteroides, (b) agentes inmunosupresores, (c) bloqueantes de los receptores de células T y (d) fármacos antiinflamatorios; para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

10 La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de piridotienopirimidina de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender de 0,001% a 99% en peso, con preferencia de 0,01% a 90% en peso de la composición, dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si se va a realizar dilución posterior antes de la aplicación. Con preferencia, 15 las composiciones se preparan en una forma adecuada para la administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o las sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención son bien conocidos *per se* y los excipientes reales usados dependen *inter alia* del procedimiento deseado de administración de las composiciones. 20

Las composiciones para administración oral pueden adoptar la forma de comprimidos, comprimidos de liberación retardada, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, soluciones para inhalación, polvos secos para inhalación, o preparaciones líquidas, tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, conteniendo todos el 25 compuesto de la invención; tales preparaciones se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los diluyentes que se pueden usar en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener, convenientemente, de 2 a 500 mg de ingrediente activo o la cantidad 30 equivalente de una de sus sales.

La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal soluble u otro derivado del compuesto activo asociado con, por ejemplo, sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto insoluble activo de la invención 35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables asociado con agua, junto con un agente de suspensión o agente aromatizante.

Las composiciones para inyección parenteral pueden prepararse a partir de sales solubles, que pueden o no estar liofilizadas y que se pueden disolver en medios acuosos exentos de pirógenos o en otro fluido para inyección parenteral 40 apropiado.

Las composiciones para administración tópica pueden adoptar la forma de pomadas, cremas o lociones, conteniendo todas el compuesto de la invención; tales preparaciones se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica. 45

Las dosis eficaces están normalmente en el intervalo de 10 a 600 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, con preferencia de 1 a 4 tratamientos por día.

La síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios para usar los mismos se ilustra en los siguientes Ejemplos (incluyendo los Ejemplos de preparación (Preparaciones 1 a 63)) que no limitan el alcance de la invención 50 en modo alguno.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300.

55 Los Espectros de Masas de Baja Resolución (m/z) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZMD usando ionización ESI.

Los puntos de fusión se registraron usando un aparato Perkin Elmer DSC-7.

60 Las separaciones cromatográficas se obtuvieron usando un sistema Waters 2690 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 10 mm, 3,5 mM). La fase móvil fue ácido fórmico (0,4 ml), amoníaco (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B) y ácido fórmico (0,46 ml), amoníaco (0,115 ml) y agua (1000 ml) (A): inicialmente desde 0% a 95% de B en 20 minutos, y luego 4 minutos con 95% de B. El tiempo de reequilibrado entre dos inyecciones fue de 5 minutos. El caudal fue 0,4 ml/minuto. El volumen de inyección fue 5 microlitros. Los cromatogramas de matriz 65 de diodos se registraron a 210 nM.

Ejemplos de preparación

Preparación 1

5 *3,3-Dimetilciclohexanona*

Se añade gota a gota a una suspensión de cianuro de cobre (I) (2,46 g, 27,5 mmol) enfriada a 0°C una solución 3,0M de bromuro de metil magnesio (18,25 ml, 54,8 mmol). Una vez completada la adición, se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos más a 0°C y luego se enfría hasta -78°C. Se añade entonces, gota a gota una solución de 3-metil-10 *2-ciclohexen-1-ona* (1,0 g, 9,07 mmol) en éter etílico (15 ml). Cuando finaliza la adición, la mezcla de reacción se agita entre -40°C y -20°C durante dos horas. Finalmente, se añade cuidadosamente una solución acuosa de tampón fosfato (pH=7,2, 90 ml) para inactivar la reacción, seguido por una solución saturada de cloruro amónico (35 ml). Se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente y se separan las dos fases. La fase acuosa se extrae dos veces con éter etílico y se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan 15 los disolventes a vacío. Se obtienen 1,08 g del compuesto final deseado, como un aceite naranja, suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa de síntesis sin purificación adicional. Rendimiento = 94%.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,98 (s, 6H) 1,59 (m, 2H) 1,89 (m, 2H) 2,16 (s, 2H) 2,28 (t, J=6,62 Hz, 2H)

20

Preparación 2

3-Amino-6,6-dimetil-1-tioxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-isotiocromen-4-carbonitrilo

Se disuelve 2,2-dimetilciclohexanona (1,15 g, 9,07 mmol, véase la preparación 1) en metanol (1,10 ml) y se añade en una porción disulfuro de carbono (1,10 ml, 18,2 mmol). Se añade malononitrilo (0,60 g, 9,07 mmol) en varias porciones y, finalmente, se añade trietilamina (0,44 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se evapora a vacío y se aíslan 0,84 g de 2-(3,3-dimetilciclohexiliden)malononitrilo por cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con CH₂Cl₂ y a continuación con la mezcla de disolventes. Este 30 compuesto intermedio se disolvió en metanol (0,56 ml) y disulfuro de carbono (2 equivalentes) y se añadió trietilamina (0,35 eq.). Después de 48 horas a temperatura ambiente, se filtró un sólido y se lavó con metanol. Pesó 0,45 g y su RMN de ¹H es consistente con el producto final. De la fase metanólica, se aislaron otros 0,5 g del compuesto final por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con CH₂Cl₂: MeOH 95:5. Rendimiento total= 42%.

35 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,01 (s, 6H) 1,57 (m, 2H) 2,52 (s, 2H) 2,76 (t, J=6,62 Hz, 2H) 5,67 (s, 2H)

Preparación 3

40 *3-Mercapto-6,6-dimetil-1-morfolin-4-il-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo*

El producto resultante de la preparación 2 (0,94 g, 3,75 mmol) se suspende en etanol (4,5 ml) y se añade morfolina (1,86 ml, 21,4 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo en nitrógeno durante la noche. Seguidamente, se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente y se deja la mezcla de reacción en un baño de hielo durante dos 45 horas. El sólido formado se filtra y se lava dos veces con etanol. Después de secar, se obtienen 0,35 g del compuesto final como un sólido oscuro, suficientemente puro para llevar a cabo la siguiente etapa. Rendimiento= 31%.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,01 (s, 6H) 1,5 (t, J=6,99 Hz, 2H) 2,2 (m, 1H) 2,47 (t, J=6,99, 2H) 2,6 (s, 2H) 3,3 (m, 4H) 3,9 (m, 4H)

50

Preparación 4

55 *1-Amino-8,8-dimetil-5-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidrotieno[2,3-c]isoquinolin-2-carboxamida*

Se añaden a una suspensión de 3-mercapto-6,6-dimetil-1-morfolin-4-il-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (0,35 g, 1,15 mmol, véase la preparación 3) en etanol (15 ml), carbonato potásico (0,38 g, 2,77 mmol) y 2-cloroacetamida (0,12 g, 1,27 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 3 horas. El disolvente se evapora a vacío y se añade agua al residuo: el sólido precipitado se filtra y se seca. Pesa 0,31 g y su RMN de ¹H es 60 consistente con el producto deseado. Rendimiento= 74%.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,6 (s, 6H) 2,7 (t, J=6,99 Hz, 2H) 3,0 (s, 2H) 3,2 (m, 4H) 3,4 (m, 2H) 3,85 (m, 6H) 5,25 (s, 2H) 6,25 (s, 2H)

65

ES 2 321 966 T3

Preparación 5

2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8(9H)-ona

5 Se suspende 1-amino-8,8-dimetil-5-morfolin-4-il-8,9-dihidro-6H-pirano[4,3-d]tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida (0,31 g, 0,85 mmol, véase la preparación 4) en ortoformiato de etilo (6 ml) y se añade ácido p-toluensulfónico hidratado (0,02 g, 0,1 mmol). Esta mezcla se calienta a reflujo durante la noche. A continuación se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se deja en un baño de hielo durante dos horas. El precipitado formado se filtra y se lava con éter etílico. Después de secar, pesa 0,15 g y su RMN de ¹H es consistente con el compuesto deseado.
10 Rendimiento= 47%.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,1 (s, 6H) 1,6 (t, J=6,99 Hz, 2H) 1,8 (m, 4H) 3,3 (m, 4H) 3,35 (s, 1H) 3,85 (m, 4H) 8,1 (s, 1H)

15 Preparación 6

8-Cloro-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina

20 El producto final de la preparación 5 (0,15 g, 0,40 mmol) se suspende en oxiclورو de fósforo (2 ml) y se calienta hasta reflujo durante 90 min. Se evapora el exceso de oxiclورو de fósforo a vacío y el residuo se vuelve a disolver entre cloroformo y una solución enfriada de NaOH 2N. La fase acuosa se extrae dos veces con cloroformo y las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evapora el disolvente. Se obtienen 0,16 g de un sólido pardusco, cuya RMN de ¹H es consistente con el producto final deseado. Rendimiento
25 cuantitativo.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,1 (s, 6H) 1,6 (t, J=6,99 Hz, 2H) 2,8 (t, J=6,99 Hz, 2H) 3,4 (m, 6H) 3,9 (m, 4H) 9,05 (s, 1H)

30 Preparación 7

3-Mercapto-6,6-dimetil-1-tiomorfolin-4-il-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo

35 El producto resultante de la preparación 2 (3,0 g, 11,98 mmol) se suspende en etanol (15 ml) y se añade tiomorfolina (6,87 ml, 68,3 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo en nitrógeno durante la noche. El disolvente se evapora y el residuo se hace pasar a través de una columna de cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con diclorometano y luego con la mezcla CH₂Cl₂:MeOH 9:1. Se obtienen 3,69 g de una mezcla 55:45 del compuesto final y material de partida, respectivamente. La siguiente etapa de síntesis se lleva a cabo con esta mezcla.
40

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,01 (s, 6H) 1,5 (t, J=6,99 Hz, 2H) 2,2 (m, 1H) 2,47 (t, J=6,99, 2H) 2,6 (s, 2H) 3,3 (m, 4H) 3,9 (m, 4H)

45 Preparación 8

1-Amino-8,8-dimetil-5-tiomorfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidrotieno[2,3-c]isoquinolin-2-carboxamida

50 Se añaden a una suspensión de 3-mercapto-6,6-dimetil-1-tiomorfolin-4-il-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (3,69 g, mezcla de productos, véase la preparación 7) en etanol (175 ml), carbonato potásico (3,83 g, 27,7 mmol) y 2-cloroacetamida (1,19 g, 12,7 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 18 horas. El disolvente se evapora a vacío y se añade agua al residuo: el sólido precipitado se filtra y se seca. Este se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH 95:5. Se aíslan 0,85 g del compuesto final. Su RMN de ¹H es consistente con la estructura propuesta. Rendimiento (calculado a partir del material de partida de la preparación 35)=
55 20%.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,1 (s, 6H) 1,5 (m, 2H) 2,7 (t, J=6,99 Hz, 2H) 2,8 (m, 4H) 3,0 (s, 2H) 3,4 (m, 4H) 5,25 (s, 2H) 6,45 (s, 2H)

60 Preparación 9

2,2-Dimetil-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8(9H)-ona

65 Se suspende 1-amino-8,8-dimetil-5-tiomorfolin-4-il-8,9-dihidro-6H-pirano[4,3-d]tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida (0,85 g, 2,26 mmol, véase la preparación 8) en ortoformiato de etilo (17 ml) y se añade ácido p-toluensulfónico hidratado (0,05 g, 0,23 mmol). Esta mezcla se calienta a reflujo durante 3 h. A continuación se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se deja en un baño de hielo durante dos horas. El precipitado formado se

ES 2 321 966 T3

filtra y se lava con éter etílico. Después de secar, éste pesa 0,46 g y su RMN de ^1H es consistente con el compuesto deseado. Rendimiento= 53%.

5 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,1 (s, 6H) 1,6 (t, $J=6,99$ Hz, 2H) 2,7 (m, 2H) 2,9 (m, 4H) 3,35 (s, 2H) 3,55 (m, 4H) 8,25 (s, 1H)

Preparación 10

10 *8-Cloro-2,2-dimetil-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina*

El producto final de la preparación 9 (0,46 g, 1,18 mmol) se suspende en oxiclورو de fósforo (10 ml) y se calienta hasta reflujo durante 90 min. El exceso de oxiclورو de fósforo se evapora a vacío y el residuo se vuelve a disolver entre cloroformo y una solución enfriada de NaOH 2N. La fase acuosa se extrae dos veces con cloroformo y las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evapora el disolvente. Se obtienen 0,48 g de un sólido, cuya RMN de ^1H es consistente con el producto final deseado. Rendimiento cuantitativo.

15 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,15 (s, 6H) 1,6 (t, $J=6,99$ Hz, 2H) 2,75 (t, $J=6,99$ Hz, 2H) 2,85 (m, 4H) 3,4 (s, 2H) 3,6 (m, 4H) 9,05 (s, 1H)

Preparación 11

25 *3-Mercapto-6,6-dimetil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo*

El producto resultante de la preparación 2 (1,0 g, 3,99 mmol) se suspende en etanol (7 ml) y se añade N-metilpiperazina (2,53 ml, 22,7 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo en nitrógeno durante la noche. El disolvente se evapora y el residuo se hace pasar a través de una columna de cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con diclorometano y luego con la mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 95:5. Se obtienen 0,9 g del compuesto final.

30 Rendimiento= 71%.

35 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,10 (s,6H) 1,50 (m, 2H) 2,5 (m, 2H) 2,60 (s, 2H) 2,65 (s, 3H) 2,80 (s ancho, 1H) 2,95 (m, 4H) 3,55 (m, 4H)

Preparación 12

40 *1-Amino-8,8-dimetil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidrotieno[2,3-c]isoquinolin-2-carboxamida*

Se añaden a una suspensión de 3-mercapto-6,6-dimetil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (0,9 g, véase la preparación 11) en etanol (50 ml), carbonato potásico (0,83 g, 5,97 mmol) y 2-cloroacetamida (0,29 g, 3,12 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo seguidamente durante 6 horas y luego se deja a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evapora a vacío y se añade agua al residuo: el precipitado sólido se filtra y se seca. Se aíslan 0,95 g del compuesto final. Su RMN de ^1H es consistente con la estructura propuesta. Rendimiento = 90%.

45 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,1 (s, 6H) 1,5 (t, $J=6,99$ Hz, 2H) 2,40 (s, 3H) 2,65 (m, 6H) 3,0 (s, 2H) 3,30 (m, 4H) 5,25 (s, 2H) 6,45 (s, 2H)

Preparación 13

55 *2,2-Dimetil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8(9H)-ona*

Se suspende 1-amino-8,8-dimetil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidrotieno[2,3-c]isoquinolin-2-carboxamida (0,95 g, 2,55 mmol, véase la preparación 12) en ortoformiato de etilo (20 ml) y se añade ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,05 g, 0,26 mmol). Esta mezcla se calienta a reflujo durante 4 h. A continuación se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se deja en un baño de hielo durante 2 horas, pero no precipita sólido. Se evapora el exceso de ortoformiato de etilo a vacío y se disuelve el residuo en cloroformo. Esta fase orgánica se lava con agua, solución acuosa de carbonato potásico 4M y salmuera. Después de secar con sulfato de magnesio, la fase orgánica se filtra y se evapora. Se obtiene un semisólido pardusco que pesa 0,80 g. Aunque con cierto exceso de ortoformiato de etilo, la RMN de ^1H es consistente con el compuesto deseado. Rendimiento= 82%.

65 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,1 (s, 6H) 1,6 (t, $J=6,99$ Hz, 2H) 2,40 (s, 3H) 2,60 (m, 6H) 2,7 (t, $J=6,99$ Hz, 2H) 3,35 (m, 4H) 6,80 (s, 1H) 8,45 (s, 1H)

ES 2 321 966 T3

Preparación 14

8-Cloro-2,2-dimetil-5-(4-metilpiperazin-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina

5 El producto final de la preparación 13 (0,80 g, 2,10 mmol) se suspende en oxiclورو de fósforo (20 ml) y se calienta hasta reflujo durante 90 min. Se evapora el exceso de oxiclورو de fósforo a vacío y se vuelve a disolver el residuo entre cloroformo y una solución enfriada de NaOH 2N. La fase acuosa se extrae dos veces con cloroformo y las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evapora el disolvente. Se obtienen 0,90 g de un aceite negro, que se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH 95:5. Se aíslan 0,26 g del compuesto final. La RMN de ¹H es consistente con el producto final deseado. Rendimiento= 31%.

10 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,15 (s, 6H) 1,6 (t, J=6,99 Hz, 2H) 2,40 (s, 3H) 2,65 (m, 4H) 2,75 (t, J=6,99 Hz, 2H) 3,45 (m, 6H) 9,05 (s, 1H)

15

Preparación 15

3-Mercapto-6,6-dimetil-1-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo

20

El producto resultante de la preparación 2 (2,20 g, 8,79 mmol) se suspende en etanol (14 ml) y se añade pirrolidina (4,18 ml, 50,1 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo en nitrógeno durante 3 h. El disolvente se evapora y el residuo se hace pasar a través de una columna de cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con diclorometano y luego con la mezcla CH₂Cl₂:MeOH 95:5. Se obtienen 1,93 g del compuesto final.

25

Rendimiento= 76%.

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,10 (s, 6H) 1,50 (m, 2H) 2,1 (m, 6H) 2,5 (s ancho, 1H) 3,5 (m, 4H) 3,8 (s, 2H)

30

Preparación 16

1-Amino-8,8-dimetil-5-pirrolidin-1-il-6,7,8,9-tetrahidrotieno[2,3-c]isoquinolin-2-carboxamida

35

Se añaden a una suspensión de 3-mercapto-6,6-dimetil-1-pirrolidin-il-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (1,93 g, 6,71 mmol, véase la preparación 15) en etanol (100 ml), carbonato potásico (1,95 g, 14,1 mmol) y 2-cloroacetamida (0,69 g, 7,39 mmol) y la mezcla de reacción se lleva entonces a reflujo durante 4 h y luego se deja durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evapora a vacío y se añade agua al residuo: se filtra y se seca el sólido precipitado. Se aíslan 1,70 g del compuesto final. Su RMN de ¹H es consistente con la estructura propuesta. Rendimiento = 71%.

40

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,1 (s, 6H) 1,5 (t, J=6,99 Hz, 2H) 1,90 (m, 4H) 2,65 (t, J=6,99 Hz, 2H) 3,50 (s, 2H) 3,60 (m, 4H) 5,15 (s, 2H) 6,45 (s, 2H)

45

Preparación 17

2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8(9H)-ona

50

Se suspende 1-amino-8,8-dimetil-5-pirrolidin-1-il-6,7,8,9-tetrahidrotieno[2,3-c]isoquinolin-2-carboxamida (1,70 g, 4,93 mmol, véase la preparación 16) en ortoformiato de etilo (35 ml) y se añade ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,07 g, 0,35 mmol). Esta mezcla se calienta a reflujo durante 4 h. A continuación, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se deja durante la noche a +5°C. Se filtran 0,65 g de un sólido negro, pero su RMN de ¹H no es consistente con la estructura final y se rechaza. El exceso de ortoformiato de etilo se evapora a vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con diclorometano y luego con CH₂Cl₂:MeOH 98:2. Se aíslan 0,69 g del compuesto final deseado. Rendimiento= 39%.

55

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,1 (s, 6H) 1,6 (t, J=6,99 Hz, 2H) 2,0 (m, 4H) 2,8 (t, J=6,99 Hz, 2H) 3,30 (s, 2H) 3,70 (m, 4H) 8,20 (s, 1H) 12,4 (s ancho, 1H).

60

Preparación 18

8-Cloro-2,2-dimetil-5-pirrolidin-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina

65

El producto final de la preparación 17 (0,69 g, 1,94 mmol) se suspende en oxiclورو de fósforo (10 ml) y se calienta hasta reflujo durante 90 min. El exceso de oxiclورو de fósforo se evapora a vacío y el residuo se vuelve a

ES 2 321 966 T3

disolver entre cloroformo y una solución enfriada de NaOH 2N. La fase acuosa se extrae dos veces con cloroformo y las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evapora el disolvente. Se obtienen 0,60 g del compuesto final. La RMN de ¹H es consistente con el producto final deseado. Rendimiento= 83%.

5

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,15 (s, 6H) 1,6 (t, J=6,99 Hz, 2H) 2,0 (m, 4H) 2,80 (t, J=6,99 Hz, 2H) 3,35 (s, 2H) 3,75 (m, 4H) 8,90 (s, 1H)

10 Preparación 19

3-Mercapto-1-dimetilamino-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo

15 El producto resultante de la preparación 2 (4,0 g, 16,0 mmol) se suspende en etanol (4,2 ml) y se añade dimetilamina (16,26 ml, solución 5,6M en EtOH, 91,0 mmol). La mezcla de reacción se calienta durante la noche a 85°C en nitrógeno en un recipiente a presión. El disolvente se evapora y el residuo se hace pasar a través de una columna de cromatografía ultrarrápida, eluyendo con la mezcla CH₂Cl₂:MeOH 98:2. Se obtienen 1,54 g del compuesto final.

Rendimiento= 37%.

20

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,05 (s,6H) 1,50 (t, J=6,56 Hz, 2 H) 1,65 (s ancho, 1H) 2,5 (t, J=6,56 Hz, 2 H) 2,6 (s, 2H) 3,1 (s, 6H)

25 Preparación 20

1-Amino-5-dimetilamino-8,8-dimetil-6,7,8,9-tetrahidrotieno[2,3-c]isoquinolin-2-carboxamida

30 Se añaden a una suspensión de 3-mercapto-1-dimetilamino-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (1,54 g, 5,84 mmol, véase la preparación 19) en etanol (100 ml), carbonato potásico (1,94 g, 14,0 mmol) y 2-cloroacetamida (0,60 g, 6,43 mmol), y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo seguidamente durante toda la noche. El disolvente se evapora a vacío y se añade agua al residuo. Después de la extracción con cloroformo, la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío, se aíslan 1,84 g del compuesto final. Su RMN de ¹H es consistente con la estructura propuesta. Rendimiento = 99%.

35

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,1 (s, 6H) 1,5 (t, J=6,99 Hz, 2H) 2,65 (t, J=6,99 Hz, 2H) 2,95 (s, 6H) 3,00 (s, 2H) 5,20 (s, 2H) 6,45 (s, 2H)

40 Preparación 21

5-Dimetilamino-2,2-dimetil-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8(9H)-ona

45 Se suspende 1-amino-5-dimetilamino-8,8-dimetil-6,7,8,9-tetrahidrotieno[2,3-c]isoquinolin-2-carboxamida (1,84 g, 5,78 mmol, véase la preparación 20) en ortoformiato de etilo (50 ml) y se añade ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,12 g, 0,58 mmol). Esta mezcla se calienta a reflujo durante 4 h. A continuación, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se deja durante la noche a +5°C. Se filtran 1,20 g de un sólido, y su RMN de ¹H es consistente con la estructura final. La fase orgánica se evapora a vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con diclorometano y luego con CH₂Cl₂:MeOH 98:2. Se aíslan otros 0,46 g del compuesto final deseado. Rendimiento total= 87%.

50

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,1 (s, 6H) 1,6 (t, J=6,99 Hz, 2H) 2,8 (t, J=6,99 Hz, 2H) 3,0 (s, 6H) 3,35 (s, 2H) 8,20 (s, 1H) 12,1 (s ancho, 1H)

55

Preparación 22

8-Cloro-5-dimetilamino-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina

60 El producto final de la preparación 21 (1,20 g, 3,65 mmol) se suspende en oxiclورو de fósforo (15 ml) y se calienta hasta reflujo durante 90 min. Se evapora el exceso de oxiclورو de fósforo a vacío y el residuo se vuelve a disolver entre cloroformo y una solución enfriada de NaOH 2N. La fase acuosa se extrae dos veces con cloroformo y las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evapora el disolvente. Se obtienen 1,27 g del compuesto final. La RMN de ¹H es consistente con el producto final deseado. Rendimiento cuantitativo.

65

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,1 (s, 6H) 1,6 (t, J=6,99 Hz, 2H) 2,8 (t, J=6,99 Hz, 2H) 3,0 (s, 6H) 3,40 (s, 2H) 9,01 (s, 1H)

ES 2 321 966 T3

Preparación 23

8-Cloro-2,2,3-trimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]-2,7-naftiridina

5 Se suspende en oxiclورو de fósforo (7 ml) 2,2,3-trimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]-2,7-naftiridin-8(9H)-ona (0,3 g, 0,78 mmol, disponible de forma comercial de Pharmeks Ltd., nº de referencia PHAR010756) y la mezcla se mantiene a reflujo durante 90 minutos. Se evapora el exceso de POCl₃ a vacío y el residuo se redissuelve entre NaOH 2N y cloroformo. La fase acuosa se extrae dos veces con cloroformo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtienen 0,27 g de un aceite pardusco, suficientemente puro para llevar a cabo la siguiente etapa de síntesis. Rendimiento= 87%

10 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,25 (s, 6H) 2,45 (s, 3H) 3,35 (m, 4H) 3,55 (s, 2H) 3,75 (s, 2H) 3,90 (m, 4H) 9,0 (s, 1H)

15 Preparación 24

2-Cloro-N-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-acetamida

20 Se añade una solución de cloruro de cloroacetilo (2,0 ml, 25,1 mmol) en diclorometano (20 ml) gota a gota a una solución enfriada en hielo de tetrahydrofurfurilamina (2,59 ml, 25,1 mmol) y trimetilamina (5,24 ml, 37,7 mmol) en diclorometano (60 ml). Una vez que finaliza la adición, se deja agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Esta solución orgánica se lava dos veces con agua y luego con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío. Se obtienen 3,39 g del producto final deseado, suficientemente puro para llevar a cabo la siguiente etapa de síntesis. Rendimiento= 76%.

25 RMN de ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,55 (m, 1H) 1,98 (m, 3H) 3,25 (m, 1H) 3,6 (m, 1H) 3,8 (m, 1H) 3,90 (m, 1H) 4,05 (m, 1H) 4,10 (s, 2H) 6,90 (s ancho, 1H).

30 Preparación 25

Hidrocloruro de 2-amino-N-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-acetamida

35 Se disuelve 2-cloro-N-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-acetamida (0,50 g, 2,81 mmol, véase la preparación 24) en etanol saturado con amoníaco (15 ml) y se calienta hasta 80°C en un tubo herméticamente cerrado durante 3,5 h. Una vez a temperatura ambiente, el disolvente se evapora y el residuo (0,53 g, sólido naranja) contiene el producto final, suficientemente puro para llevar a cabo la siguiente etapa de síntesis. Rendimiento= 97%.

40 LRMS: m/z 158 (M+1)⁺

Preparación 26

1-(Etilmetilamino)-3-mercapto-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo

45 El producto resultante de la preparación 2 (2,20 g, 8,79 mmol) se suspende en etanol (12 ml) y se añade etilmetilamina (4,52 ml, 52,7 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo en nitrógeno durante 6 h. El disolvente se evapora y el residuo se hace pasar a través de una columna de cromatografía ultrarrápida, eluyendo con la mezcla CH₂Cl₂:MeOH 98:2. Se obtienen 1,20 g del compuesto final.

Rendimiento= 50%.

55 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,10 (s, 6H) 1,25 (t, 3H) 1,45-1,60 (m, 4H) 2,5 (m, 2H) 2,6 (s, 2H) 3,0 (s, 2H) 3,35 (c, 2H)

Preparación 27

1-Amino-8,8-dimetil-5-etilmetilamino-6,7,8,9-tetrahidrotieno[2,3-c]isoquinolin-2-carboxamida

65 Se añaden a una suspensión de 1-(etilmetilamino)-3-mercapto-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (1,20 g, 4,36 mmol, véase la preparación 27) en etanol (25 ml), carbonato potásico (1,45 g, 10,5 mmol) y 2-cloroacetamida (0,45 g, 4,79 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 18 h y luego se deja durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evapora a vacío y se añade agua al residuo. Después de la extracción con cloroformo, la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 98:2. Se aíslan 1,04 g del compuesto final. Su RMN de ¹H es consistente con la estructura propuesta. Rendimiento = 72%.

ES 2 321 966 T3

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,10 (s, 6H) 1,20 (t, 3H) 1,5 (m, 2H) 2,65 (t, 2H) 2,90 (s, 3H) 3,0 (s, 2H) 3,20 (c, 2H) 5,20 (s ancho, 1H) 6,45 (s ancho, 2H)

5 Preparación 28

2,2-Dimetil-5-etilmetilamina-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8(9H)-ona

Se suspende 1-amino-8,8-dimetil-5-etilmetilamino-6,7,8,9-tetrahidrotieno[2,3-c]isoquinolin-2-carboxamida (1,04 g, 3,13 mmol, véase la preparación 28) en ortoformiato de etilo (30 ml) y se añade ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,06 g, 0,31 mmol). Esta mezcla se calienta a reflujo durante 18 h. A continuación, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se deja durante la noche a +5°C. Se filtran 0,62 g de un sólido blanco, se lava con Et_2O y su RMN de ^1H es consistente con la estructura final. Rendimiento= 58%.

15 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,05 (s, 6H) 1,20 (t, 3H) 1,55 (t, 2H) 2,7 (t, 2H) 2,90 (s, 3H) 3,30 (m, 5H) 8,30 (s, 1H)

Preparación 29

20

8-Cloro-2,2-dimetil-5-etilmetilamino-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina

El producto final de la preparación 29 (0,62 g, 1,81 mmol) se suspende en oxiclورو de fósforo (10 ml) y se calienta hasta reflujo durante 2 h. El exceso de oxiclورو de fósforo se evapora a vacío y el residuo se vuelve a disolver entre cloroformo y una solución enfriada de NaOH 2N. La fase acuosa se extrae dos veces con cloroformo y las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evapora el disolvente. Se obtienen 0,64 g del compuesto final. La RMN de ^1H es consistente con el producto final deseado. Rendimiento= 98%.

30 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,15 (s, 6H) 1,25 (t, 2H) 1,6 (m, 3H) 2,75 (t, 2H) 3,05 (s, 3H) 3,4 (s, 2H) 3,42 (c, 2H) 9,00 (s, 1H)

Preparación 30

35

4,4-Dimetil-2-oxo-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se hace reaccionar 3,3-dimetilciclohexan-1-ona (3,0 g, 23,8 mmol, sintetizado según M.G. Organ *et al. J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 3312-3323) con carbonato de dimetilo (10,02 ml, 119 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) en presencia de hidruro sódico (60%, 1,96 g, 49,0 mmol) según el procedimiento descrito en L. A. Paquette *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 6199 dando 4,70 g (100%) del producto final deseado, suficientemente puro para llevar a cabo la siguiente etapa de síntesis.

45 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,09 (s, 6H) 1,40 (t, 2H) 1,85 (t, 1H) 2,1 (s, 2H) 2,25 (t, 2H) 3,75 (s, 3H)

Preparación 31

50 *1,3-Dihidroxi-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo*

Se hace reaccionar 4,4-dimetil-2-oxo-ciclohexanocarboxilato de metilo (4,38 g, 23,8 mmol, véase la preparación 30) con cianoacetamida (2,00 g, 23,8 mmol) en metanol (20 ml) en presencia de hidróxido potásico (85%, 1,40 g, 25,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en E. Wenkert *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 5461 dando 2,75 g (rendimiento=53%) del producto final deseado.

55 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,9 (s, 6H) 1,4 (t, $J=6,6$ Hz, 2H) 2,3 (t, $J=6,6$ Hz, 2H) 2,4 (s, 2H) 2,5 (m, 2H)

60 Preparación 32

1,3-Dicloro-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo

Se hace reaccionar 1,3-dihidroxi-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (2,75 g, 12,6 mmol, véase la preparación 31) con oxiclورو de fósforo (8 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en E. Wenkert *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 5461 dando 1,97 g (rendimiento=61%) del producto final deseado.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,10 (s, 6H) 1,65 (t, 2H) 2,70 (s, 2H) 2,80 (m, 2H)

ES 2 321 966 T3

Preparación 33

3-Cloro-1,6,6-trimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo

5 Se suspende trifenilfosfina paladio (0,23 g, 0,19 mmol) y carbonato potásico (0,81 g, 5,88 mmol) en dioxano (10 ml) y se añade 1,3-dicloro-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (0,5 g, 1,96 mmol, véase la preparación 32). Se añade gota a gota ácido metilborónico (0,12 g, 1,96 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 48 horas. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con CH₂Cl₂/hexano 7:3. Se obtienen 0,21 g del producto final deseado. Rendimiento= 45%.

10 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,10 (s, 6 H) 1,65 (t, 2 H) 2,5 (s, 3H) 2,65 (t, 2 H) 2,70 (s, 2 H)

15 Preparación 34

1-Amino-5,8,8-trimetil-6,7,8,9-tetrahidrotieno[2,3-c]isoquinolin-2-carboxamida

20 Se disuelve 3-cloro-1,6,6-trimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (0,21 g, 0,89 mmol, véase la preparación 33) en etanol (5 ml) y se añaden carbonato potásico (0,30 g, 2,14 mmol) y tioacetamida (0,81 ml, 0,89 mmol). Esta mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante toda la noche en nitrógeno. Se añaden 0,2 equivalentes más de tioacetamida y se mantiene el reflujo durante otras 4 horas. Una vez se evapora el disolvente a presión reducida, se suspende el residuo en agua y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 0,26 g del producto final deseado, suficientemente puro para llevar a cabo la siguiente etapa de síntesis. Rendimiento= 100%.

25 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,10 (s, 6 H) 1,66 (t, 2 H) 2,55 (s, 3H) 2,72 (t, 2 H) 3,03 (s, 2 H) 5,32 (s ancho, 2H) 6,46 (s ancho, 2H)

30

Preparación 35

2,2,5-Trimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8(9H)-ona

35 Se suspende 1-amino-5,8,8-trimetil-6,7,8,9-tetrahidrotieno[2,3-c]isoquinolin-2-carboxamida (0,26 g, 0,89 mmol, véase la preparación 34) en ortoformiato de etilo (10 ml) y se añade ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,02 g, 0,089 mmol). Esta mezcla se calienta a reflujo durante 3 h. A continuación, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se deja durante la noche a +5°C. Se filtran 0,16 g de un sólido blanco, se lava con Et₂O y su RMN de ¹H es consistente con la estructura final. Rendimiento= 60%.

40

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 (s, 6H) 1,71 (t, 2H) 2,62 (s, 3H) 2,79 (t, 2H) 3,39 (s, 2H) 8,11 (s, 1H)

Preparación 36

45

8-Cloro-2,2,5-trimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina

50 El producto final de la preparación 35 (0,16 g, 0,53 mmol) se suspende en oxiclورو de fósforo (5 ml) y se calienta hasta reflujo durante 2 h. Se evapora a vacío el exceso de oxiclورو de fósforo y el residuo se vuelve a disolver entre diclorometano y una solución de K₂CO₃ 2N. La fase acuosa se extrae dos veces con diclorometano y las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evapora el disolvente. Se obtienen 0,17 g del compuesto final. La RMN de ¹H es consistente con el producto final deseado. Rendimiento= 100%.

55

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,10 (s, 6H) 1,75 (t, 2H) 2,68 (s, 3H) 2,83 (t, 2H) 3,47 (s, 2H) 9,10 (s, 1H)

Preparación 37

3-Cloro-1-isobutil-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo

60

Se obtiene (47%) a partir del compuesto de la Preparación 32 y ácido isobutil borónico siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 33.

65

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,95 (d, 6H) 1,01 (s, 6H) 1,59 (s, 2H) 1,63 (t, 2H) 2,20 (m, 1H) 2,65 (d, 2H) 2,72 (s, 2H)

ES 2 321 966 T3

Preparación 38

1-Amino-5-isobutil-8,8-dimetil-6,7,8,9-tetrahidrotieno[2,3-c]isoquinolin-2-carboxamida

5 Se obtiene (99%) a partir del compuesto de la Preparación 37 y tioacetamida siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 34.

10 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,97 (d, 6H) 1,05 (s, 6H) 1,63 (t, 2H) 2,21 (m, 1H) 2,72 (d, 2H) 2,80 (t, 2H) 3,04 (s, 2H) 5,32 (s ancho, 2H) 6,47 (s ancho, 2H)

Preparación 39

2,2-Dimetil-5-isobutil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8(9H)-ona

15 Se obtiene (72%) a partir del compuesto de la Preparación 38 y ortoformiato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 35.

20 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,00 (d, 6H) 1,01 (s, 6H) 1,70 (t, 2H) 2,29 (m, 1H) 2,80 (d, 2H) 2,88 (t, 2H) 3,42 (s, 2H) 8,29 (s, 1H) 12,57 (s ancho, 1H)

Preparación 40

25 *8-Cloro-2,2-dimetil-5-isobutil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina*

Se obtiene (68%) a partir del compuesto de la Preparación 39 y oxocloruro de fósforo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 36.

30 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,02 (d, 6H) 1,10 (s, 6H) 1,72 (t, 2H) 2,30 (m, 1H) 2,83 (d, 2H) 2,90 (t, 2H) 3,47 (s, 2H) 9,09 (s, 1H)

Preparación 41

35 *3-Cloro-1-furan-2-il-6,6-trimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo*

Se obtiene (42%) a partir del compuesto de la Preparación 32 y ácido 2-furanborónico siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 33.

40 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,06 (s, 6H) 1,67 (t, 2H) 2,77 (s, 2H) 3,06 (t, 2H) 6,60 (m, 1H) 7,24 (m, 1H) 7,67 (s, 1H)

Preparación 42

1-Amino-5-furan-2-il-8,8-dimetil-6,7,8,9-tetrahidrotieno[2,3-c]isoquinolin-2-carboxamida

50 Se obtiene (92%) a partir del compuesto de la Preparación 41 y tioacetamida siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 34.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,10 (s, 6H) 1,67 (t, 2H) 3,07 (t, 2H) 3,10 (s, 2H) 5,35 (s ancho, 2H) 6,51 (s ancho, 2H) 6,59 (d, 1H) 7,07 (d, 1H) 7,65 (s, 1H)

Preparación 43

5-Furan-2-ilo 2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8(9H)-ona

60 Se obtiene (97%) a partir del compuesto de la Preparación 42 y ortoformiato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 35.

65 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,06 (s, 6H) 1,67 (t, 2H) 3,10 (t, 2H) 3,44 (s, 2H) 6,74 (d, 1H) 7,28(d, 1H) 7,98 (d, 1H) 8,42 (s, 1H)

ES 2 321 966 T3

Preparación 44

8-Cloro-5-(2-furil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina

5 Se obtiene (66%) a partir del compuesto de la Preparación 43 y oxocloruro de fósforo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 36.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,15 (s, 6H) 1,75 (t, 2H) 3,18 (t, 2H) 3,53 (s, 2H) 6,64 (d, 1H) 7,23 (d, 1H) 7,72 (s, 1H) 9,11 (s, 1H)

10

Preparación 45

3-Cloro-1-furan-3-il-6,6-trimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo

15

Se obtiene (61%) a partir del compuesto de la Preparación 32 y ácido 3-furanborónico siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 33.

20 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,06 (s, 6H) 1,68 (t, 2H) 2,78 (s, 2H) 2,83 (t, 2H) 7,07 (d, 1H) 7,52 (m, 1H) 7,99 (s, 1H)

Preparación 46

1-Amino-5-furan-3-il-8,8-dimetil-6,7,8,9-tetrahidrotieno[2,3-c]isoquinolin-2-carboxamida

25 Se obtiene (93%) a partir del compuesto de la Preparación 45 y tioacetamida siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 34.

30 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,09 (s, 6H) 1,66 (t, 2H) 2,90 (t, 2H) 3,10 (s, 2H) 5,354 (s ancho, 2H) 6,51 (s ancho, 2H) 7,04 (s, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,91 (s, 1H)

Preparación 47

35

5-Furan-3-ilo 2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8(9H)-ona

40 Se obtiene (73%) a partir del compuesto de la Preparación 46 y ortoformiato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 35.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,12 (s, 6H) 1,71 (t, 2H) 2,97 (t, 2H) 3,47 (s, 2H) 7,11 (s, 1H) 7,55 (s, 1H) 7,98 (s, 1H) 8,13 (s, 1H)

Preparación 48

8-Cloro-5-(3-furil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina

50 Se obtiene (85%) a partir del compuesto de la Preparación 47 y oxocloruro de fósforo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 36.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,15 (s, 6H) 1,75 (t, 2H) 3,01 (t, 2H) 3,53 (s, 2H) 7,16 (s, 1H) 7,57 (s, 1H) 8,03 (s, 1H) 9,11 (s, 1H)

55

Preparación 49

2-(3,3-Dimetilciclopentiliden)malononitrilo

60 Se mantiene a reflujo en un aparato de Dean-Stark durante la noche 3,3-dimetilciclopentanona (6,18 g, 55,09 mmol, sintetizada según L. A. Paquette *et al. J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 5731-5740), malononitrilo (5,46 g, 82,64 mmol), acetato amónico (2,76 g, 35,81 mmol) y ácido acético (5,50 ml) en tolueno (80 ml). Una vez de nuevo a temperatura ambiente, se decanta la fase líquida y se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se evapora a presión reducida. Se obtienen 7,32 g del producto final como un aceite y suficientemente puro para llevar a cabo la siguiente etapa de síntesis. RMN de ^1H conforme con la estructura propuesta. Rendimiento= 83%

65

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,10 (s, 6H) 1,75 (t, 2H) 2,60 (s, 2H) 2,90 (t, 2H)

ES 2 321 966 T3

Preparación 50

3-Amino-6,6-dimetil-1-tioxo-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[c]tiopiran-4-carbonitrilo

5 Se disuelve 2-(3,3-dimetilciclopentiliden)malononitrilo (7,32 g, 45,69 mmol, véase la preparación 49) en dimetilformamida (18,75 ml) y se añade en una porción disulfuro de carbono (13,62 ml, 0,29 mol). Finalmente, se añade trietilamina (0,48 ml, 3,44 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añade agua y se filtra el sólido precipitado y se lava con metanol. Pesa 3,51 g y su RMN de ¹H es consistente con el producto final. De la fase acuosa, por extracciones con éter etílico, se aíslan otros 2,92 g del compuesto final, suficientemente
10 puro para llevar a cabo la siguiente etapa de síntesis. Rendimiento total= 60%.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,20 (s, 6H) 1,70 (s, 2H) 1,80 (s, 2H) 3,00 (s ancho, 1H) 8,25 (s ancho, 1H)

15 Preparación 51

1-Dimetilamino-3-mercapto-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-4-carbonitrilo

El producto resultante de la preparación 50 (3,51 g, 14,85 mmol) se suspende en etanol (3,9 ml) y se añade
20 dimetilamina (15,2 ml, solución 5,6M en EtOH, 84,7 mmol). La mezcla de reacción se calienta durante la noche a 85°C en nitrógeno en un recipiente a presión. El disolvente se evapora y el residuo se hace pasar a través de una columna de cromatografía ultrarrápida, eluyendo con la mezcla CH₂Cl₂:MeOH 98:2. Se obtienen 1,21 g del compuesto final.

25 Rendimiento= 33%.

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,10 (s,6H) 1,60 (s ancho, 1H) 2,70 (s, 2H) 3,10 (s, 2H) 3,2 (s, 6H)

30

Preparación 52

1-Amino-5-dimetilamino-7,7-dimetil-6H-7,8-dihidrociclopenta[d]tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

35 Se añaden a una suspensión de 1-dimetilamino-3-mercapto-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-4-carbonitrilo (1,21 g, 4,89 mmol, véase la preparación 51) en etanol (50 ml), carbonato potásico (1,35 g, 9,78 mmol) y 2-cloroacetamida (0,50 g, 5,38 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo seguidamente durante toda la noche. El disolvente se evapora a vacío y se añade agua al residuo. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío, se aíslan 1,04 g del
40 compuesto final. Su RMN de ¹H es consistente con la estructura propuesta. Rendimiento = 99%.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,20 (s, 6H) 2,85 (s, 2H) 3,00 (s, 2H) 3,10 (s, 6H) 5,25 (s, 2H) 6,15 (s, 2H)

45 Preparación 53

4-Dimetilamino-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7(8H)-ona

Se suspende 1-amino-5-dimetilamino-7,7-dimetil-6H-7,8-dihidrociclopenta[d]tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida
50 (1,04 g, 3,42 mmol, véase la preparación 52) en ortoformiato de etilo (23 ml) y se añade ácido p-toluenosulfónico hidratado (74 mg, 0,39 mmol). Esta mezcla se calienta a reflujo durante 24 h. A continuación, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se deja durante la noche a +5°C. Se filtran 0,24 g de un sólido, y su RMN de ¹H es consistente con la estructura final. La fase orgánica se evapora a vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con diclorometano/metanol 99,5:0,5 y luego con CH₂Cl₂/MeOH 98:2.
55 Se aíslan otros 0,58 g del compuesto final deseado. Rendimiento total= 76%.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,2 (s, 6H) 2,95 (s, 2H) 3,20 (s, 6H) 3,25 (s, 2H) 8,25 (s, 1H) 12,1 (s ancho, 1H)

60

Preparación 54

7-Cloro-N,N,2,2-tetrametil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

65 El producto final de la preparación 53 (0,82 g, 2,61 mmol) se suspende en oxiclورو de fósforo (14 ml) y se calienta hasta reflujo durante 3 h. Se evapora a vacío el exceso de oxiclورو de fósforo y el residuo se vuelve a disolver entre acetato de etilo y una solución enfriada de NaOH 2N. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evapora

ES 2 321 966 T3

el disolvente. Se obtienen 0,51 g del compuesto final. La RMN de ^1H es consistente con el producto final deseado. Rendimiento= 59%.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,20 (s, 6H) 3,0 (s, 2H) 3,25 (s, 6H) 3,30 (s, 2H) 8,95 (s, 1H)

Preparación 55

3-Mercapto-6,6-dimetil-1-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-4-carbonitrilo

El producto resultante de la preparación 50 (2,92 g, 12,35 mmol) se suspende en etanol (18 ml) y se añade morfolina (6,13 g, 70,4 mmol). La mezcla de reacción se calienta durante la noche a 100°C en nitrógeno. El disolvente se evapora y el residuo se hace pasar a través de una columna de cromatografía ultrarrápida, eluyendo con la mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2. Se obtienen 1,70 g del compuesto final.

Rendimiento= 67%.

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,20 (s,6H) 2,70 (s, 2H) 2,75 (s, 2H) 3,60 (m, 4H) 3,80 (m, 4H)

Preparación 56

1-Amino-5-(1-morfolino)-7,7-dimetil-6H-7,8-dihidrociclopenta[d]tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

Se añaden carbonato potásico (3,46 g, 25,03 mmol) y 2-cloroacetamida (1,28 g, 13,69 mmol) a una suspensión de 3-mercapto-6,6-dimetil-1-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-4-carbonitrilo (3,62 g, 12,51 mmol, véase la preparación 55) en etanol (80 ml), y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 48 h. El disolvente se evapora a vacío y se añade agua al residuo. Después del tratamiento habitual con diclorometano, se obtienen 1,57 g de un sólido y su RMN de ^1H es consistente con el producto deseado. Rendimiento= 36%.

LRMS: m/z 347 ($\text{M}+1$)⁺

Preparación 57

2,2-Dimetil-4-(1-morfolino)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7(8H)-ona

Se suspende 1-amino-5-(1-morfolino)-7,7-dimetil-6H-7,8-dihidrociclopenta[d]tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida (1,57 g, 4,53 mmol, véase la preparación 56) en ortoformiato de etilo (30 ml) y se añade ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,10 g, 0,53 mmol). Esta mezcla se calienta a reflujo durante la noche. A continuación se evapora el disolvente hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2. Se obtienen 0,19 g y su RMN de ^1H es consistente con el compuesto deseado. Rendimiento= 12%.

RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,20 (s, 6H) 2,80 (s, 2H) 3,25 (s, 2H) 3,50 (m, 4H) 3,75 (m, 4H) 8,20 (s, 1H)

Preparación 58

7-Cloro-2,2-dimetil-4-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina

El producto final de la preparación 57 (0,19 g, 0,53 mmol) se suspende en oxiclورو de fósforo (3 ml) y se calienta hasta reflujo durante 4 h. Se evapora a vacío el exceso de oxiclورو de fósforo y el residuo se vuelve a disolver entre acetato de etilo y una solución enfriada de NaOH 2N. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evapora el disolvente. Se obtienen 0,11 g de un sólido pardusco, cuya RMN de ^1H es consistente con el producto final deseado. Rendimiento= 55%.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,20 (s, 6H) 2,80 (s, 2H) 3,30 (s, 2H) 3,65 (m, 4H) 3,85 (m, 4H) 8,95 (s, 1H)

ES 2 321 966 T3

Preparación 59

2-(2,2-Dimetilciclopentiliden)malononitrilo

5 Se llevan a reflujo durante la noche en un aparato de Dean-Stark 2,2-dimetilciclopentanona (5,07 g, 45,20 mmol, disponible comercialmente en Aldrich nr,31,147-5), malononitrilo (4,48 g, 67,8 mmol), acetato amónico (2,26 g, 29,32 mmol) y ácido acético (4,5 ml) en tolueno (67 ml). La fase líquida se decanta y se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se evapora a presión reducida. Se obtienen 6,59 g del producto final como un aceite y suficientemente puro para llevar a cabo la siguiente etapa de síntesis. RMN de ¹H conforme con la estructura propuesta.
10 Rendimiento= 91%

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,40 (s, 6H) 1,80 (m, 4H) 2,90 (t, 2H)

15 Preparación 60

3-Amino-5,5-dimetil-1-tioxo-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[c]tiopiran-4-carbonitrilo

20 Se disuelven 2-(2,2-dimetilciclopentiliden)malononitrilo (6,59 g, 41,13 mmol, véase la preparación 59) en dimetilformamida (17 ml) y se añade en una porción disulfuro de carbono (12,26 ml, 0,26 mol). Finalmente, se añade trietilamina (0,43 ml, 3,09 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añade agua y el sólido precipitado se filtra y se lava con metanol. Este pesa 4,95 g y su RMN de ¹H es consistente con el producto final. De la fase acuosa, por extracciones con éter etílico, se aíslan otros 4,48 g del compuesto final, suficientemente puro para llevar a cabo la siguiente etapa de síntesis. Rendimiento total= 97%.

25 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45 (s, 6H) 1,90 (t, 2H) 2,85 (t, 2H) 6,30 (s ancho, 1H)

Preparación 61

1-Dimetilamino-3-mercapto-5,5-dimetil-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-4-carbonitrilo

35 El producto resultante de la preparación 60 (4,95 g, 20,94 mmol) se suspende en etanol (5,5 ml) y se añade dimetilamina (21,5 ml, solución 5,6M en EtOH, 119,36 mmol). La mezcla de reacción se calienta durante la noche a 85°C en nitrógeno en un recipiente a presión. El disolvente se evapora y el residuo se hace pasar a través de una columna de cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con la mezcla CH₂Cl₂/MeOH 99:1 y luego con CH₂Cl₂/MeOH 98:2. Se obtienen 1,67 g del compuesto final.

Rendimiento= 32%.

40 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,40 (s,6H) 1,90 (t, 2H) 2,90 (t, 2H) 3,25 (s, 6H)

Preparación 62

1-Amino-5-dimetilamino-8,8-dimetil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[d]tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

50 Se añaden carbonato potásico (1,87 g, 7,43 mmol) y 2-cloroacetamida (0,69 g, 7,43 mmol) a una suspensión de 1-dimetilamino-3-mercapto-5,5-dimetil-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-4-carbonitrilo (1,67 g, 6,75 mmol, véase la preparación 61) en etanol (68 ml), y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo seguidamente durante toda la noche. El disolvente se evapora a vacío y se añade agua al residuo. Después de extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío, se aíslan 1,70 g del compuesto final. Su RMN de ¹H es consistente con la estructura propuesta. Rendimiento = 83%.

55 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,50 (s, 6H) 2,00 (t, 2H) 3,00 (t, 2H) 3,10 (s, 6H) 5,40 (s ancho, 2H) 6,45 (s ancho, 2H)

Preparación 63

4-Dimetilamino-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7(8H)-ona

65 Se suspende 1-amino-5-dimetilamino-8,8-dimetil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[d]tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida (1,70 g, 5,58 mmol, véase la preparación 62) en ortoformiato de etilo (38 ml) y se añade ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,12 g, 0,63 mmol). Esta mezcla se calienta a reflujo durante 24 h. A continuación, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se deja durante la noche a +5°C. Se filtran 1,40 g de un sólido, se lava con éter etílico y su RMN de ¹H es consistente con la estructura final. Rendimiento= 80%.

ES 2 321 966 T3

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,60 (s, 6H) 1,95 (t, 2H) 3,10 (s, 6H) 3,10 (t, 2H) 8,30 (s, 1H) 12,65 (s ancho, 1H)

5 Preparación 64

7-Cloro-N,N,1,1-tetrametil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

10 El producto final de la preparación 63 (1,40 g, 4,45 mmol) se suspende en oxocloruro de fósforo (23 ml) y se calienta hasta reflujo durante 4 h. Se evapora a vacío el exceso de oxocloruro de fósforo y el residuo se vuelve a disolver entre acetato de etilo y las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evapora el disolvente. Se obtienen 1,25 g del compuesto final. La RMN de ^1H es consistente con el producto final deseado. Rendimiento= 84%.

15 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,70 (s, 6H) 2,05 (t, 2H) 3,15 (t, 2H) 3,25 (s, 6H) 8,95 (s, 1H)

Preparación 65

20 *3-Mercapto-5,5-dimetil-1-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-4-carbonitrilo*

El producto resultante de la preparación 60 (4,48 g, 18,95 mmol) se suspende en etanol (27 ml) y se añade morfolina (9,41 g, 108,02 mmol). La mezcla de reacción se calienta durante la noche a 100°C en nitrógeno. El disolvente se evapora y el residuo se hace pasar a través de una columna de cromatografía ultrarrápida, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2. Se obtienen 4,95 g del compuesto final.

Rendimiento= 90%.

30 RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,40 (s,6H) 1,90 (t, 2H) 2,80 (t, 2H) 3,15 (m, 4H) 3,90 (m, 4H) 6,30 (s ancho, 1H)

Preparación 66

35 *1-Amino-8,8-dimetil-5-morfolin-4-il-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[d]tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida*

Se añaden carbonato potásico (4,73 g, 34,2 mmol) y 2-cloroacetamida (1,76 g, 18,81 mmol) a una suspensión de 3-mercapto-5,5-dimetil-1-morfolin-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-4-carbonitrilo (4,95 g, 17,10 mmol, véase la preparación 65) en etanol (170 ml) y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo seguidamente durante toda la noche. El disolvente se evapora a vacío y se añade agua al residuo. Después de extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío, se aíslan 1,93 g del compuesto final. Su RMN de ^1H es consistente con la estructura propuesta. Rendimiento = 33%.

45 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,50 (s, 6H) 2,05 (t, 2H) 2,85 (t, 2H) 3,40 (m, 4H) 3,85 (m, 4H) 5,30 (s ancho, 2H) 6,45 (s ancho, 2H)

Preparación 67

50 *1,1-Dimetil-4-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7(8H)-ona*

Se suspende 1-amino-8,8-dimetil-5-morfolin-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[d]tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida (1,93 g, 5,57 mmol, véase la preparación 66) en ortoformiato de etilo (38 ml) y se añade ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,12 g, 0,63 mmol). Esta mezcla se calienta a reflujo durante 24 h. A continuación, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se deja durante la noche a $+5^\circ\text{C}$. Se filtran 0,17 g de un sólido marrón claro, se lava con éter etílico pero su RMN de ^1H no es consistente con la estructura final y se rechaza. El líquido filtrado se evapora hasta sequedad y se hace pasar a través de una columna de cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99,5:0,5 y luego con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2. Se obtienen 0,43 g del compuesto final. Rendimiento= 22%.

60 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,70 (s, 6H) 2,05 (t, 2H) 2,95 (t, 2H) 3,50 (m, 4H) 3,85 (m, 4H) 8,25 (s, 1H) 13,05 (s ancho, 1H)

65

ES 2 321 966 T3

Preparación 68

7-Cloro-1,1-dimetil-4-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina

5 El producto final de la preparación 67 (0,43 g, 1,21 mmol) se suspende en oxiclورو de fósforo (6 ml) y se calienta hasta reflujo durante 5 h. Se evapora a vacío el exceso de oxiclورو de fósforo y el residuo se vuelve a disolver entre acetato de etilo y una solución enfriada de NaOH 2N. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evapora el disolvente. Se obtienen 0,43 g del compuesto final. La RMN de ¹H es consistente con el producto final deseado. Rendimiento=

10 96%.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,70 (s, 6H) 2,05 (t, 2H) 3,00 (t, 2H) 3,65 (m, 4H) 3,85 (m, 4H) 9,00 (s, 1H)

15 Preparación 69

3-Mercapto-6,6-dimetil-1-pirrolidin-1-il-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-4-carbonitrilo

20 Se suspende el producto resultante de la preparación 50 (5,0 g, 21,15 mmol) en etanol (19 ml) y se añade pirrolidina (10,0 ml, 120,6 mmol). La mezcla de reacción se calienta durante la noche a 85°C en nitrógeno. El disolvente se evapora y el residuo se hace pasar a través de una columna de cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con la mezcla CH₂Cl₂:MeOH 98:2 y luego con CH₂Cl₂:MeOH 95:5. Se obtienen 2,79 g del compuesto final.

25 Rendimiento= 48%.

LL-X00175-24

30 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,10 (s,6H) 1,60 (s ancho, 1H) 2,10 (m, 4H) 2,70 (s, 2H) 2,90 (s, 2H) 3,7 (t, 4H)

Preparación 70

1-Amino-7,7-dimetil-5-pirrolidin-1-il-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[d]tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

40 Se añaden carbonato potásico (2,58 g, 18,66 mmol) y 2-cloroacetamida (0,96 g, 10,26 mmol) a una suspensión de 3-mercapto-6,6-dimetil-1-pirrolidin-1-il-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-4-carbonitrilo (2,55 g, 9,33 mmol, véase la Preparación 69) en etanol (95 ml), y se lleva entonces la reacción a reflujo durante toda la noche. El disolvente se evapora a vacío y se añade agua al residuo. Después de la extracción con diclorometano, la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío. Se aíslan 0,96 g del compuesto final. Su RMN de ¹H es consistente con la estructura propuesta. Rendimiento = 31%.

45 LL-X00175-33

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,20 (s, 6H) 1,95 (m, 4H) 3,00 (s, 4H) 3,70 (t, 4H) 5,25 (s, 2H) 6,15 (s, 2H)

Preparación 71

2,2-Dimetil-4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7(8H)-ona

55 Se suspende en ortoformiato de etilo (19,7 ml) 1-amino-7,7-dimetil-5-pirrolidin-1-il-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[d]tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida (0,96 g, 2,91 mmol, véase la Preparación 70) y se añade y ácido p-toluensulfónico hidratado (60 mg, 0,32 mmol). Esta mezcla se calienta a reflujo durante 18 h. A continuación, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se deja durante la noche a +5°C. Se filtran 0,58 g de un sólido y su RMN de ¹H es consistente con la estructura final. La fase orgánica se evapora a vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con diclorometano/metanol 98:2. Se aíslan otros 70 mg del compuesto final deseado. Rendimiento global= 66%.

60 LL-X00175-35

65 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,2 (s, 6H) 1,9 (m, 4H) 3,05 (s, 2H) 3,15 (s,2H) 3,70 (m, 4H) 8,25 (s, 1H) 12,1 (s ancho, 1H)

ES 2 321 966 T3

Preparación 72

7-Cloro-2,2-dimetil-4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina

5 Se suspende el producto final de la preparación 71 (0,65 g, 1,91 mmol) en oxiclórico de fósforo (10 ml) y se calienta hasta reflujo durante 4 h. El exceso de oxiclórico de fósforo se evapora a vacío y el residuo se vuelve a disolver entre diclorometano y una solución enfriada de NaOH 8N. La fase acuosa se extrae dos veces con diclorometano y las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evapora el disolvente. Se obtienen 0,53 g del compuesto final como un sólido pardusco. La RMN de ¹H es consistente con el producto final
10 deseado. Rendimiento= 88%.

LL-X00175-37

15 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,20 (s, 6H) 2,00 (m, 4H) 3,05 (s, 2H) 3,25 (s, 2H) 3,90 (m, 4H) 8,95 (s, 1H)

Preparación 73

1-(Etilmetilamino)-3-mercapto-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-4-carbonitrilo

20 Se suspende el producto resultante de la preparación 50 (3,0 g, 12,69 mmol) en etanol (17 ml) y se añade etilmetilamina (6,21 ml, 72,33 mmol). La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 85°C en nitrógeno en un recipiente a presión. El disolvente se evapora y el residuo se hace pasar a través de una columna de cromatografía ultrarrápida, eluyendo con la mezcla CH₂Cl₂:MeOH 98:2. Se obtienen 1,28 g del compuesto final.

Rendimiento= 39%.

LL-X00175-50

30 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,10 (s,6H) 1,25 (t, 3H) 2,65 (s, 2H) 2,90 (s ancho, 1H) 3,10 (s,2H) 3,18 (s, 3H) 3,5 (c, 2H)

35 Preparación 74

1-Amino-7,7-dimetil-5-etilmetilamino-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[d]tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

40 Se añaden carbonato potásico (1,35 g, 9,8 mmol) y 2-cloroacetamida (0,50 g, 5,39 mmol) a una suspensión de 1-(etilmetilamino)-3-mercapto-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-4-carbonitrilo (1,28 g, 4,9 mmol, véase la Preparación 73) en etanol (50 ml), y la mezcla de reacción se lleva a continuación a reflujo durante toda la noche. El disolvente se evapora a vacío y se añade agua al residuo. Se forma un sólido, que se filtra y se lava con Et₂O. Se aíslan 0,60 g del compuesto final. Después de la extracción de la fase orgánica con éter etílico, la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío. Se aíslan 0,5 g más del compuesto
45 final. Su RMN de ¹H es consistente con la estructura propuesta. Rendimiento = 71%.

LL-X00175-52

50 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,20 (m, 9H) 2,80 (s, 2H) 3,00 (s, 2H) 3,10 (s, 3H) 3,50 (c, 2H) 5,25 (s, 2H) 6,15 (s, 2H)

Preparación 75

2,2-Dimetil-4-etilmetilamino-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno-[3,2-d]pirimidin-7(8H)-ona

60 Se suspende 1-amino-7,7-dimetil-5-etilmetilamino-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[d]tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida (1,10 g, 3,45 mmol, véase la Preparación 74) en ortoformiato de etilo (23,3 ml) y se añade ácido p-toluensulfónico hidratado (70 mg, 0,37 mmol). Esta mezcla se calienta a reflujo durante 18 h. La fase orgánica se evapora a vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con diclorometano/metanol 98:2. Se aíslan 0,69 g del compuesto final deseado. Rendimiento global= 61%.

LL-X00175-55

65 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,2 (m, 9H) 2,90 (s, 2H) 3,20 (s, 3H) 3,30 (s,2H) 3,60 (c, 2H) 8,25 (s, 1H)

ES 2 321 966 T3

Preparación 76

7-Cloro-2,2-dimetil-4-etilmetilamino-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina

5 Se suspende el producto final de la preparación 75 (0,69 g, 2,10 mmol) en oxiclورو de fósforo (11 ml) y se calienta hasta reflujo durante 4 h. El exceso de oxiclورو de fósforo se evapora a vacío y el residuo se vuelve a disolver entre diclorometano y una solución enfriada de NaOH 8N. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evapora el disolvente. Se obtienen 0,64 g del compuesto final como un sólido pardusco. La RMN de ¹H es consistente con el
10 producto final deseado. Rendimiento= 88%.

LL-X00175-56

15 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,50 (s, 6H) 1,60 (t, 3H) 3,15 (s, 2H) 3,60 (m, 5H) 4,00 (c, 2H) 9,2 (s, 1H)

Preparación 77

1-(Bencilmetilamino)-3-mercapto-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-carbonitrilo

20 Se suspende el producto resultante de la preparación 50 (2,80 g, 11,2 mmol) en etanol (10 ml) y se añade bencilmetilamina (8,65 ml, 67 mmol). La mezcla de reacción se calienta durante 48 h a 90°C en nitrógeno en un recipiente a presión. El disolvente se evapora y el residuo se hace pasar a través de una columna de cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con diclorometano y luego con la mezcla CH₂Cl₂:MeOH 98:2. Se obtienen 1,45 g del compuesto
25 final.

Rendimiento= 38%.

JT-X00248-40

30 LRMS: m/z 338 (M+1)⁺

Preparación 78

1-Amino-5-bencilmetilamino-7,7-dimetil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[d]tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida

35 Se añaden carbonato potásico (1,25 g, 9,02 mmol) y 2-cloroacetamida (0,44 g, 4,73 mmol) a una suspensión de 1-(bencilmetilamino)-3-mercapto-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-carbonitrilo (1,45 g, 4,3 mmol, véase la Preparación 77) en etanol (70 ml) y la mezcla de reacción se lleva a continuación a reflujo durante toda la noche en nitrógeno. El disolvente se evapora a vacío y se añade agua al residuo. Después de la extracción de la fase orgánica con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío. Se aíslan 1,70 g del compuesto final. Su RMN de ¹H es consistente con la estructura propuesta. Rendimiento
40 = 100%.

45 JT-X00248-41

50 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,10 (s, 6H) 1,55 (t, 2H) 2,75 (t, 2H) 2,80 (s, 3H) 3,00 (s, 2H) 4,40 (s, 2H) 5,35 (s ancho, 2H) 6,5 (s ancho, 2H) 7,40 (m, 5H)

Preparación 79

2,2-Dimetil-4-bencilmetilamino-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido-[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7(8H)-ona

55 Se suspende 1-amino-5-bencilmetilamino-7,7-dimetil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[d]tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida (1,69 g, 4,30 mmol, véase la Preparación 78) en ortoformiato de etilo (20 ml) y se añade ácido p-toluensulfónico hidratado (81 mg, 0,43 mmol). Esta mezcla se calienta a reflujo durante 18 h. La fase orgánica se evapora a vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con diclorometano/metanol 98:2. Se aíslan 1,26 g del
60 compuesto final deseado. Rendimiento global= 73%.

JT-X00248-44

65 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,1 (s, 6H) 1,6 (m, 2H) 2,80 (t, 2H) 2,90 (s, 3H) 3,40 (s, 2H) 4,50 (s, 2H) 7,40 (m, 5H) 8,25 (s, 1H) 12,4 (s ancho, 1H)

ES 2 321 966 T3

Preparación 80

7-Cloro-4-bencilmetilamino-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido-[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina

5 Se suspende el producto final de la preparación 79 (1,26 g, 3,11 mmol) en oxiclورو de fósforo (8 ml) y se calienta a 100°C durante 90 min. El exceso de oxiclورو de fósforo se evapora a vacío y el residuo se vuelve a disolver entre cloroformo y agua. La fase acuosa se extrae dos veces con cloroformo y las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evapora el disolvente. Se obtienen 1,27 g del compuesto final como un sólido pardusco. La RMN de ¹H es consistente con el producto final deseado. Rendimiento= 10 96%.

JT-X00248-46

15 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,10 (s, 6H) 1,60 (t, 2H) 2,80 (m, 2H) 3,05 (s, 3H) 3,40 (s, 2H) 4,70 (s, 2H) 7,40 (m, 5H) 9,05 (s, 1H)

Preparación 81

20 *N⁵-Bencil-N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina*

25 Se suspende 7-cloro-4-bencilmetilamino-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (0,25 g, 0,59 mmol, véase la Preparación 80) en etanol (15 ml) y se añade (2-morfolin-4-iletel)amina (465 µl, 3,55 mmol). La mezcla se lleva a reflujo durante toda la noche y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo primero con diclorometano/metanol 98:2 y luego con diclorometano/metanol 95:5. Se han aislado 203 mg del producto final. Su RMN de ¹H es consistente con el compuesto final deseado. Rendimiento= 67%.

30 JT-X00248-48

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,6 (s, 4 H) 2,7 (s, 2 H) 2,8 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 2,9 (s, 3 H) 3,5 (s, 2 H) 3,7 (m, J=14,0 Hz, 6 H) 4,5 (s, 2 H) 5,5 (s, 1 H) 7,4 (m, 5 H) 8,7 (s, 1 H)

35 Preparación 82

N⁵-Bencil-N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5] tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

40 Se obtiene (53%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 80 y (piridin-3-ilmetil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 81.

JT-X00248-50

45 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (t, J=6,0 Hz, 2 H) 2,8 (m, 2 H) 2,9 (s, 2 H) 3,5 (s, 3 H) 4,5 (s, 3 H) 4,9 (d, J=5,2 Hz, 2 H) 5,1 (t, J=5,8 Hz, 1 H) 7,3 (m, 5 H) 7,8 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,6 (d, J=4,4 Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H) 8,8 (s, 1 H)

50 Preparación 83

1-[3-({5-[Bencil(metil)amino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c] isoquinolin-8-il}amino)propil]pirrolidin-2-ona

55 Se obtiene (70%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 80 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 81.

JT-X00248-49

60 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (m, 2 H) 1,9 (m, 2 H) 2,1 (m, 2 H) 2,5 (t, J=8,1 Hz, 2 H) 2,8 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,9 (s, 3 H) 3,4 (m, 6 H) 3,7 (c, J=6,2 Hz, 2 H) 4,5 (s, 2 H) 6,3 (s, 1 H) 7,4 (m, 5 H) 8,7 (s, 1 H)

65

ES 2 321 966 T3

Ejemplos

Ejemplo 1

5 *2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina*

Se suspende 8-cloro-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina (0,16 g, 0,40 mmol, véase la preparación 6) en etanol (10 ml) y se añade (2-morfolin-4-iletíl)amina (0,27 ml, 2,02 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante la noche y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. A +5°C se forma un precipitado, que se filtra y se lava con etanol y éter etílico. Una vez seco, pesa 0,12 g y su RMN de ¹H es consistente con el compuesto final deseado. Rendimiento= 62%.

p.f. 210,2-210,9°C

15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,55 (t, J=6,10 Hz, 2 H) 1,55 (t, J=6,10 Hz, 2 H) 2,36 (s, 1 H) 2,45 (m, 2 H) 2,56 (t, J=6,87 Hz, 2 H) 2,75 (t, J=6,10 Hz, 2 H) 3,20 (m, 4 H) 3,43 (m, 1 H) 3,57 (m, 2 H) 3,63 (m, 2 H) 3,78 (m, 4 H) 7,64 (t, J=5,49 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H)

20 Ejemplo 2

2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

25 Se obtiene (45%) a partir del compuesto de la Preparación 6 y (piridin-4-ilmetil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1.

p.f. 239,9-240,8°C

30 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,06 (s, 6 H) 1,54 (t, J=5,49 Hz, 2 H) 2,76 (m, 2 H) 3,22 (s, 4 H) 3,38 (m, 2 H) 3,78 (s, 4 H) 4,76 (d, J=5,49 Hz, 2 H) 7,33 (d, J=4,88 Hz, 2 H) 8,37 (t, J=5,49 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=5,49 Hz, 2 H) 8,56 (s, 1 H)

35 Ejemplo 3

2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

40 Se obtiene (84%) a partir del compuesto de la Preparación 6 y (piridin-3-ilmetil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1.

p.f. 248,8-249,3°C

45 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,55 (t, J=5,80 Hz, 2 H) 2,76 (s, 2 H) 3,21 (s, 4 H) 3,36 (m, 2 H) 3,78 (s, 4 H) 4,77 (d, J=5,80 Hz, 2 H) 7,36 (m, 1 H) 7,77 (d, J=7,94 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=6,10 Hz, 1 H) 8,46 (d, J=4,88 Hz, 1 H) 8,61 (m, 2 H)

50 Ejemplo 4

2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

55 Se obtiene (82%) a partir del compuesto de la Preparación 6 y (piridin-2-ilmetil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1.

p.f. 217,9-218,2°C

60 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,14 (s, 6 H) 1,60 (m, 2 H) 2,78 (t, J=6,46 Hz, 2 H) 3,31 (m, 4 H) 3,47 (s, 2 H) 3,90 (m, 4 H) 4,97 (d, J=4,67 Hz, 2 H) 6,26 (d, J=4,67 Hz, 1 H) 7,25 (dd, J=6,32, 3,85 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 7,70 (m, 1 H) 8,63 (d, J=5,77 Hz, 1 H) 8,77 (s, 1 H)

65

ES 2 321 966 T3

Ejemplo 5

N-(2-Metoxibencil)-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

- 5 Se obtiene (90%) a partir del compuesto de la Preparación 6 y (2-metoxibencil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1.

p.f. 212,4-213,1°C

- 10 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,13 (s, 6 H) 1,60 (m, 4 H) 2,77 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 3,29 (m, 4 H) 3,45 (s, 2 H) 3,88 (m, 2 H) 3,91 (s, 3H) 4,88 (d, *J*=5,77 Hz, 2 H) 5,31 (t, *J*=5,77 Hz, 1 H) 6,94 (t, *J*=7,28 Hz, 2 H) 7,30 (m, 1 H) 7,39 (m, 1 H) 8,75 (s, 1 H)

15 Ejemplo 6

N-(2,3-Dimetoxibencil)-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

- 20 Se obtiene (92%) a partir del compuesto de la Preparación 6 y (2,3-dimetoxibencil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1.

p.f. 219,0-220,1°C

- 25 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,55 (t, *J*=6,10 Hz, 2 H) 2,75 (d, *J*=5,19 Hz, 2 H) 3,21 (s, 4 H) 3,35 (m, 6 H) 3,79 (s, 3H) 3,81 (s, 3 H) 4,76 (d, *J*=5,49 Hz, 2 H) 6,84 (d, *J*=7,02 Hz, 1 H) 6,97 (m, 2 H) 8,16 (t, *J*=5,49 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H)

30 Ejemplo 7

4-[[2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]metil]bencenosulfonamida

- 35 Se obtiene (51%) a partir del compuesto de la Preparación 6 y (4-metilamino)bencenosulfonamida siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1.

p.f. 258,2-259,5°C

- 40 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,56 (m, 2 H) 2,76 (s, 2 H) 3,21 (s, 4 H) 3,36 (m, 2 H) 3,78 (s, 4 H) 4,80 (d, *J*=5,77 Hz, 2 H) 7,31 (s, 2 H) 7,51 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H) 7,77 (d, *J*=8,52 Hz, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H)

45 Ejemplo 8

2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-*N*-(2-piridin-2-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

- 50 Se obtiene (83%) a partir del compuesto de la Preparación 6 y (2-piridin-2-iletíl)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1.

p.f. 237,9-239,2°C

- 55 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,14 (m, 6 H) 1,60 (m, 4 H) 2,77 (s, 2 H) 3,19 (t, *J*=6,18 Hz, 2 H) 3,31 (m, 4 H) 3,90 (m, 4 H) 4,06 (m, 2 H) 6,33 (m, 1 H) 7,19 (t, *J*=7,28 Hz, 2 H) 7,63 (m, 1 H) 8,62 (d, *J*=1,10 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H)

60 Ejemplo 9

2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-*N*-(1-naftilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

- 65 Se obtiene (40%) a partir del compuesto de la Preparación 6 y (1-naftilmetil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1.

p.f. 266,1-267,3°C

ES 2 321 966 T3

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,14 (s, 6 H) 1,60 (m, 2 H) 2,77 (t, J=6,18 Hz, 2 H) 3,28 (m, 4 H) 3,48 (s, 2 H) 3,88 (m, 4 H) 4,92 (s, 1 H) 5,33 (d, J=5,22 Hz, 2 H) 7,52 (m, 4 H) 7,90 (m, 2 H) 8,11 (dd, J=6,32, 3,30 Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H)

5

Ejemplo 10

N-(2-Furilmetil)-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

10 Se obtiene (62%) a partir del compuesto de la Preparación 6 y (2-furilmetil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1.

p.f. 209,6-211,0°C

15 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,14 (s, 6 H) 1,60 (m, 2 H) 2,77 (d, J=6,32 Hz, 2 H) 3,31 (m, 4 H) 3,48 (m, 2 H) 3,90 (m, 4 H) 4,89 (d, J=5,49 Hz, 2 H) 4,97 (m, 1 H) 6,37 (m, 2 H) 7,42 (d, J=1,10 Hz, 1 H) 8,78 (s, 1 H)

Ejemplo 11

N-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

25 Se obtiene (33%) a partir del compuesto de la Preparación 6 y 2-(1H-imidazol-4-il)-etilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1.

p.f. 222,7-224,1°C

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 2,7 (d, J=6,3 Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,2 (m, 5 H) 3,4 (d, J=9,0 Hz, 2 H) 3,8 (m, 6 H) 6,9 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,8 (t, J=5,5 Hz, 1 H) 8,6 (s, 1 H)

Ejemplo 12

35

1-[3-[(2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil]pirrolidin-2-ona

40 Se obtiene (81%) a partir del compuesto de la Preparación 6 y 1-(3-aminopropil)-pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1.

p.f. 209,6-210,2°C

45 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (m, 2 H) 1,9 (m, 2 H) 2,1 (m, 2 H) 2,5 (t, J=8,2 Hz, 2 H) 2,8 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,3 (m, 4 H) 3,5 (m, 6 H) 3,7 (c, J=6,1 Hz, 2 H) 3,9 (m, 4 H) 6,3 (t, J=6,1 Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

Ejemplo 13

50

2,2-Dimetil-N-(2-morfolin-4-iletel)-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

55 Se suspende 8-cloro-2,2-dimetil-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina (0,07 g, 0,17 mmol, véase la preparación 10) en etanol (5 ml) y se añade (2-morfolin-4-iletel)amina (0,11 ml, 0,86 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante la noche y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. A +5°C se forma un precipitado que se filtra y se lava con etanol y éter etílico. Una vez seco, pesa 0,05 g y su RMN de ¹H es consistente con el compuesto final deseado. Rendimiento= 55%.

60 p.f. 188,2-189,3°C

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,13 (s, 6 H) 1,60 (m, 2 H) 2,56 (d, J=4,67 Hz, 2 H) 2,73 (c, J=6,50 Hz, 4 H) 2,85 (m, 4 H) 3,45 (s, 2 H) 3,54 (m, 4 H) 3,74 (m, 8 H) 5,56 (m, 1 H) 8,73 (m, 1 H)

65

ES 2 321 966 T3

Ejemplo 14

2,2-Dimetil-N-(piridin-4-ilmetil)-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

5 Se obtiene (46%) a partir del compuesto de la Preparación 10 y (piridin-4-ilmetil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 13.

p.f. 236,8-237,4°C

10 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (m, 6 H) 1,6 (m, 2 H) 2,7 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,8 (m, 4 H) 3,5 (s, 2 H) 3,5 (m, 4 H) 4,9 (d, J=5,9 Hz, 2 H) 5,1 (t, J=6,1 Hz, 1 H) 7,3 (m, 2 H) 8,6 (m, 2 H) 8,7 (s, 1 H)

15 Ejemplo 15

2,2-Dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

20 Se obtiene (43%) a partir del compuesto de la Preparación 10 y (piridin-3-ilmetil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 13.

p.f. 257,1-258,0°C

25 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,13 (s, 6 H) 1,60 (m, 2 H) 2,73 (d, J=6,04 Hz, 2 H) 2,84 (m, 4 H) 3,45 (s, 2 H) 3,54 (m, 4 H) 4,93 (d, J=5,77 Hz, 2 H) 5,02 (s, 1 H) 7,29 (m, 1 H) 7,76 (m, 1 H) 8,56 (dd, J=4,67, 1,65 Hz, 1 H) 8,69 (d, J=1,65 Hz, 1 H) 8,76 (s, 1 H)

30 Ejemplo 16

2,2-Dimetil-N-(piridin-2-ilmetil)-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

35 Se obtiene (84%) a partir del compuesto de la Preparación 10 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 13.

p.f. 224,7-225,8°C

40 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (m, 2 H) 2,7 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,8 (m, 4 H) 3,5 (s, 2 H) 3,5 (m, 4 H) 5,0 (d, J=4,7 Hz, 2 H) 6,3 (t, J=4,5 Hz, 1 H) 7,2 (m, 1 H) 7,4 (d, J=7,4 Hz, 1 H) 7,7 (t, J=7,6 Hz, 1 H) 8,6 (d, J=4,3 Hz, 1 H) 8,8 (s, 1 H)

45 Ejemplo 17

N-(2,3-Dimetoxibencil)-2,2-dimetil-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

50 Se obtiene (70%) a partir del compuesto de la Preparación 10 y (2,3-dimetoxibencil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 13.

p.f. 112,5-113,9°C

55 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,12 (s, 6 H) 1,59 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 2,84 (m, 4 H) 3,45 (s, 2 H) 3,53 (m, 4 H) 3,89 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,90 (d, J=5,77 Hz, 2 H) 5,17 (s, 1 H) 6,90 (dd, J=7,42, 2,47 Hz, 1 H) 7,02 (m, 2 H) 8,75 (s, 1 H)

60 Ejemplo 18

1-{3-[(2,2-Dimetil-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona

65 Se obtiene (84%) a partir del compuesto de la Preparación 10 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 13.

p.f. 219,2-220,7°C

ES 2 321 966 T3

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,2 (m, 6 H) 1,6 (m, 2 H) 1,9 (d, *J*=5,1 Hz, 2 H) 2,1 (m, 2 H) 2,5 (t, *J*=8,0 Hz, 2 H) 2,7 (t, *J*=6,3 Hz, 2 H) 2,8 (dd, *J*=4,9, 2,5 Hz, 4 H) 3,4 (m, 6 H) 3,5 (m, 4 H) 3,7 (c, *J*=6,3 Hz, 2 H) 6,3 (m, 1 H) 8,7 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H)

5 Ejemplo 19

4-{2-[(2,2-Dimetil-5-tiomorfolin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino}etil}piperazin-1-carboxilato de etilo

10 Se obtiene (41%) a partir del compuesto de la Preparación 10 y 4-(2-aminoetil)piperazin-1-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 13.

p.f. 182,9-183,8°C

15 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (d, *J*=21,1 Hz, 6 H) 1,2 (t, 3 H) 1,6 (m, 4 H) 2,5 (s, 4 H) 2,7 (c, *J*=6,1 Hz, 4 H) 2,8 (m, 4 H) 3,5 (m, 2 H) 3,5 (d, *J*=14,9 Hz, 6 H) 3,7 (c, *J*=5,2 Hz, 2 H) 4,2 (c, *J*=7,2 Hz, 2 H) 5,5 (m, *J*=4,7 Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

20 Ejemplo 20

2,2-Dimetil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

25 Se suspende 8-cloro-2,2-dimetil-5-(4-metilpiperazin-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina (0,08 g, 0,20 mmol, véase la preparación 14) en etanol (5 ml) y se añade (2-morfolin-4-iletíl)amina (0,13 ml, 1,00 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante la noche y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. El disolvente se evapora a presión y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 95:5. Se aíslan 0,05 g del producto final deseado. Su RMN de ¹H es consistente con el compuesto final deseado. Rendimiento= 30 50%.

p.f. 150-150,8°C

35 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (m, 2 H) 2,4 (s, 3 H) 2,5 (m, 3 H) 2,6 (s, 4 H) 2,7 (m, 4 H) 3,3 (m, 4 H) 3,4 (s, 2 H) 3,7 (m, 7 H) 5,5 (m, *J*=4,0, 4,0 Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H).

40 Ejemplo 21

2,2-Dimetil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

45 Se obtiene (46%) a partir del compuesto de la Preparación 14 y (piridin-3-ilmetil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 20.

p.f. 210,0-211,6°C

50 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,13 (s, 6H) 1,59 (t, *J*=6,26 Hz, 2 H) 2,42 (s, 2H) 2,67 (d, *J*=4,27 Hz, 4 H) 2,76 (t, *J*=6,26 Hz, 2 H) 3,38 (m, 4 H) 3,45 (s, 3 H) 4,92 (d, *J*=5,80 Hz, 2 H) 5,13 (t, *J*=5,80 Hz, 1 H) 7,28 (m, 1 H) 7,75 (m, 1 H) 8,55 (dd, *J*=4,73, 1,68 Hz, 1 H) 8,68 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 8,75 (s, 1 H)

55 Ejemplo 22

2,2-Dimetil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

60 Se obtiene (80%) a partir del compuesto de la Preparación 14 y (piridin-2-ilmetil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 20.

p.f. 200,2-201,8°C

65 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,16 (m, 6 H) 1,59 (m, 2 H) 2,45 (s, 3 H) 2,75 (m, 6 H) 3,48 (m, 6 H) 4,97 (d, *J*=4,88 Hz, 2 H) 6,25 (d, *J*=5,80 Hz, 1 H) 7,28 (m, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,70 (m, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,78 (m, 1 H)

ES 2 321 966 T3

Ejemplo 23

2,2-Dimetil-N-(2-morfolin-4-iletíl)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

5 Se suspende 8-cloro-2,2-dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina (0,08 g, 0,21 mmol, véase la preparación 18) en etanol (5 ml) y se añade (2-morfolin-4-iletíl)amina (0,14 ml, 1,07 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante la noche y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente a vacío, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con diclorometano y luego con CH₂Cl₂:MeOH 95:5. Se aíslan 0,05 g del compuesto final deseado. Rendimiento= 50%.

p.f. 173,3-174,0°C

15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,06 (s, 6 H) 1,50 (t, J=6,10 Hz, 2 H) 1,90 (m, 4 H) 2,44 (m, 4 H) 2,56 (m, 2 H) 2,77 (t, J=5,95 Hz, 2 H) 3,30 (s, 2 H) 3,60 (m, 10 H) 7,41 (t, J=5,49 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H)

Ejemplo 24

20 2,2-Dimetil-N-(piridin-4-ilmetil)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

25 Se obtiene (28%) a partir del compuesto de la Preparación 18 y (piridin-4-ilmetil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 23.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,06 (s, 6 H) 1,51 (t, J=5,80 Hz, 2 H) 1,90 (m, 4 H) 2,78 (t, J=6,41 Hz, 2 H) 3,30 (m, 2 H) 3,62 (t, J=5,65 Hz, 4 H) 4,74 (d, J=5,49 Hz, 2 H) 7,32 (d, J=5,80 Hz, 2 H) 8,16 (t, J=5,80 Hz, 1 H) 8,49 (m, J=5,80 Hz, 3 H)

Ejemplo 25

30 (2,2-Dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

35 Se obtiene (42%) a partir del compuesto de la Preparación 18 y (piridin-3-ilmetil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 23.

40 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,06 (s, 6 H) 1,50 (t, J=6,26 Hz, 2 H) 1,89 (m, 4 H) 2,77 (t, J=6,10 Hz, 2 H) 3,30 (m, 2 H) 3,60 (m, 4 H) 4,74 (d, J=5,80 Hz, 2 H) 7,35 (dd, J=7,78, 4,73 Hz, 1 H) 7,75 (m, 1 H) 8,13 (t, J=5,95 Hz, 1 H) 8,45 (dd, J=4,88, 1,53 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,60 (d, J=1,53 Hz, 1 H)

Ejemplo 26

45 2,2-Dimetil-N-(piridin-2-ilmetil)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

50 Se obtiene (58%) a partir del compuesto de la Preparación 18 y (piridin-2-ilmetil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 23.

p.f. 211,7-212,6°C

55 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,09 (m, 6 H) 1,51 (s, 2 H) 1,90 (s, 4 H) 2,78 (m, 2 H) 3,31 (m, 2 H) 3,62 (s, 4 H) 4,81 (d, J=6,04 Hz, 2 H) 7,28 (m, 2 H) 7,73 (m, 1 H) 8,14 (d, J=6,32 Hz, 1 H) 8,50 (m, 2 H)

Ejemplo 27

60 N-(2-Metoxibencil)-2,2-dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

65 Se obtiene (66%) a partir del compuesto de la Preparación 18 y 2-metoxibencilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 23.

p.f. 186,4-188,9°C

ES 2 321 966 T3

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,06 (s, 6 H) 1,50 (t, $J=6,56$ Hz, 2 H) 1,89 (m, 4 H) 2,77 (t, $J=5,95$ Hz, 2 H) 3,31 (m, 2 H) 3,61 (t, $J=6,10$ Hz, 4 H) 3,85 (s, 3 H) 4,69 (d, $J=5,49$ Hz, 2 H) 6,86 (t, $J=7,78$ Hz, 1 H) 7,00 (d, $J=7,63$ Hz, 1 H) 7,13 (m, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,92 (t, $J=5,80$ Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H)

5 Ejemplo 28

N-(2,3-Dimetoxibencil)-2,2-dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-*c*]isoquinolin-8-amina

10 Se obtiene (33%) a partir del compuesto de la Preparación 18 y 2,3-dimetoxibencilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 23.

p.f. 193,5-195,0°C

15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,06 (s, 6 H) 1,51 (d, $J=1,22$ Hz, 2 H) 1,90 (m, 4 H) 2,77 (m, 2 H) 3,32 (m, 2 H) 3,61 (s, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,74 (d, $J=5,80$ Hz, 2 H) 6,82 (m, 1 H) 6,96 (m, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H)

20 Ejemplo 29

N-(2-Furilmetil)-2,2-dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-*c*]isoquinolin-8-amina

25 Se obtiene (27%) a partir del compuesto de la Preparación 18 y (2-furilmetil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 23.

p.f. 201,0-201,6°C

30 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (m, 7 H) 2,0 (m, 4 H) 2,8 (t, $J=6,4$ Hz, 3 H) 3,3 (s, 2 H) 3,7 (m, 4 H) 8,9 (s, 1 H)

Ejemplo 30

35 *N*-[2-(1*H*-Imidazol-4-il)etil]-2,2-dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-*c*]isoquinolin-8-amina

40 Se obtiene (93%) a partir del compuesto de la Preparación 18 y 2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 23.

p.f. 192,0-192,7°C

45 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,5 (t, $J=6,0$ Hz, 2 H) 1,9 (m, 4 H) 2,8 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H) 2,8 (s, 2 H) 3,3 (m, 4 H) 3,6 (m, 4 H) 3,7 (m, 2 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (t, $J=5,4$ Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H)

Ejemplo 31

50 1-{3-[(2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-*c*]isoquinolin-8-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona

Se obtiene (49%) a partir del compuesto de la Preparación 18 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 23.

55 p.f. 199,6-200,5°C

60 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (m, 6 H) 1,6 (m, 3 H) 1,9 (dd, $J=12,2, 6,0$ Hz, 2 H) 1,9 (m, 4 H) 2,0 (m, 2 H) 2,5 (m, 2 H) 2,8 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H) 3,4 (m, 5 H) 3,6 (m, 6 H) 6,0 (t, $J=6,0$ Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

Ejemplo 32

65 4-{2-[(2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-*c*]isoquinolin-8-il)amino]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo

Se obtiene (89%) a partir del compuesto de la Preparación 18 y 4-(2-aminoetil)-piperazin-1-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 23.

ES 2 321 966 T3

p.f. 76,2-77,8°C

5 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 1,1 (d, *J*=6,6 Hz, 6 H) 1,3 (m, 3 H) 1,6 (m, 3 H) 2,0 (m, 4 H) 2,5 (m, 4 H) 2,7 (t, *J*=6,0 Hz, 2 H) 2,8 (t, *J*=6,4 Hz, 2 H) 3,4 (s, 2 H) 3,5 (m, 4 H) 3,7 (m, 5 H) 4,1 (m, 2 H) 5,4 (t, *J*=4,6 Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

Ejemplo 33

10 *2,2-Dimetil-N-(2-piperazin-1-ilet)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina*

15 Se disuelve 4-{2-[(2,2-dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo (0,07 g, 0,13 mmol, véase el Ejemplo 32) en isopropanol (3 ml). Se añade hidróxido potásico al 85% (0,09 g, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante la noche. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se fracciona entre agua y cloroformo. Después del tratamiento convencional, el residuo orgánico se purifica a través de una columna de cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con CH₂Cl₂/MeOH 95:5 y luego con CH₂Cl₂/MeOH 9:1. Se obtienen 0,02 g del producto final deseado. Rendimiento=36%

20 LRMS: m/z 466 (M+1)⁺

Ejemplo 34

25 *2,2-Dimetil-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina*

30 Se añade, gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,01 g, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) 4-{2-[(2,2-dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo (0,08 g, 0,14 mmol, véase el Ejemplo 32) disuelto en tetrahidrofurano (2 ml). Después de 3 horas a reflujo, se añaden, de forma sucesiva, agua (50 μl), NaOH 2N (200 μl) y agua (50 μl). Las sales inorgánicas se filtran a través de Celite®, el disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se fracciona entre agua y cloroformo. Después del tratamiento convencional, el residuo se purifica a través de una columna de cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con CH₂Cl₂/MeOH 95:5 y luego con CH₂Cl₂/MeOH 9:1. Se obtienen 0,02 g del producto final deseado. Rendimiento=34%

35 LRMS: m/z 480 (M+1)⁺

Ejemplo 35

40 *N2-(2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)-N1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)glicinamida*

45 Se obtiene (29%) a partir del compuesto de la Preparación 18 y el compuesto del epígrafe de la Preparación 25 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 23.

50 p.f. 209,7-211,3°C

55 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 1,1 (m, 6 H) 1,5 (m, 4 H) 1,8 (m, 5 H) 2,8 (t, *J*=6,2 Hz, 2 H) 3,2 (t, *J*=5,8 Hz, 1 H) 3,3 (s, 4 H) 3,4 (d, *J*=7,0 Hz, 1 H) 3,6 (m, 4 H) 3,7 (d, *J*=6,2 Hz, 1 H) 3,8 (t, *J*=6,2 Hz, 1 H) 4,1 (d, *J*=6,2 Hz, 2 H) 7,7 (s, 1 H) 8,0 (m, 1 H) 8,5 (s, 1 H)

Ejemplo 36

60 *2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il-N-(quinolin-3-ilmetil)-1,2,3,4-hidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina*

65 Se obtiene (54%) a partir del compuesto de la Preparación 18 y quinolin-3-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 23.

p.f., 226,1-226,9°C

70 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 1,1 (s, 6 H) 1,5 (t, *J*=6,2 Hz, 2 H) 1,9 (m, 4 H) 2,8 (t, *J*=6,0 Hz, 2 H) 3,3 (d, *J*=4,1 Hz, 2 H) 3,6 (m, 4 H) 4,9 (d, *J*=6,2 Hz, 2 H) 7,6 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H) 7,7 (m, 1 H) 8,0 (m, 2 H) 8,2 (m, 2 H) 8,5 (s, 1 H) 9,0 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H)

ES 2 321 966 T3

Ejemplo 37

2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il-N-(isoquinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

5 Se obtiene (62%) a partir del compuesto de la Preparación 18 e isoquinolin-4-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 23.

p.f., 275,9-276,7°C

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,3 (m, 2 H) 1,5 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 1,9 (s, 4 H) 2,8 (m, 2 H) 3,6 (s, 4 H) 5,2 (d, J=5,9 Hz, 2 H) 7,7 (m, 1 H) 7,8 (m, 1 H) 8,1 (s, 1 H) 8,2 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,3 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 9,3 (s, 1 H)

15 Ejemplo 38

N⁵,N⁵,2,2-tetrametil-N⁸-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

20 Se suspende 8-cloro-5-dimetilamino-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina (0,07 g, 0,20 mmol, véase la preparación 22) en etanol (5 ml) y se añade (2-morfolin-4-iletíl)amina (0,13 ml, 1,01 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante la noche y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente a vacío, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con CH₂Cl₂:MeOH 95:5 y luego con CH₂Cl₂:MeOH 98:2. Se aíslan 0,07 g del compuesto final deseado. Rendimiento= 76%.

p.f. 173,4-175,0°C

30 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,14 (s, 6 H) 1,58 (m, 4 H) 2,55 (m, 4 H) 2,74 (m, 4 H) 2,99 (s, 6 H) 3,45 (m, 2 H) 3,73 (m, 4 H) 5,51 (m, 1 H) 8,71 (s, 1 H)

Ejemplo 39

35 N⁵,N⁵,2,2-Tetrametil-N⁸-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

Se obtiene (73%) a partir del compuesto de la Preparación 22 y (2-morfolin-4-iletíl)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 38.

40 p.f. 208,4-209,1°C

45 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,14 (s, 6 H) 1,59 (m, 2 H) 2,77 (t, J=6,46 Hz, 2 H) 3,00 (s, 6 H) 3,43 (s, 2 H) 4,92 (d, J=5,77 Hz, 2 H) 5,01 (m, J=5,77 Hz, 1 H) 7,28 (m, 1 H) 7,75 (m, 1 H) 8,55 (dd, J=4,81, 1,51 Hz, 1 H) 8,68 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,74 (s, 1 H)

Ejemplo 40

50 N⁸-(2,3-Dimetoxibencil)-N⁵,N⁵,2,2-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

Se obtiene (98%) a partir del compuesto de la Preparación 22 y (2,3-dimetoxibencil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 38.

55 p.f. 91,9-93,0°C

60 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,13 (s, 6 H) 1,58 (m, 2 H) 2,76 (t, J=6,32 Hz, 2 H) 2,97 (d, J=4,67 Hz, 6 H) 3,43 (s, 2 H) 3,88 (m, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,90 (d, J=5,77 Hz, 2 H) 5,13 (m, 1 H) 6,90 (m, 1 H) 7,03 (m, 2 H) 8,74 (s, 1 H)

Ejemplo 41

65 N⁸-[2-(1H-Imidazol-5-il)etil]-N⁵,N⁵,2,2-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

Se obtiene (49%) a partir del compuesto de la Preparación 22 y (2,3-dimetoxibencil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 38.

ES 2 321 966 T3

p.f. 212,6-213,9°C

5 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,2 (s, 6 H) 1,6 (t, *J*=5,7 Hz, 2 H) 2,8 (d, *J*=6,3 Hz, 2 H) 3,0 (m, 9 H) 3,7 (d, *J*=2,0 Hz, 2 H) 4,0 (d, *J*=6,3 Hz, 2 H) 6,9 (s, 1 H) 7,3 (m, *J*=2,0 Hz, 1 H) 7,7 (s, 1 H) 8,7 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 42

10 *1-(3-([5-(Dimetilamino)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino}propil)pirrolidin-2-ona*

Se obtiene (92%) a partir del compuesto de la Preparación 22 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 38.

15 p.f. 214,3-215,0°C

20 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (m, 6 H) 1,6 (m, 2 H) 1,9 (m, 2 H) 2,1 (m, 2 H) 2,5 (t, *J*=8,2 Hz, 2 H) 2,8 (t, *J*=6,3 Hz, 2 H) 3,0 (m, 6 H) 3,4 (c, *J*=7,3 Hz, 6 H) 3,7 (c, *J*=6,3 Hz, 2 H) 6,2 (t, *J*=6,3 Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

Ejemplo 43

25 *4-(2-([5-(Dimetilamino)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino}etil)piperazin-1-carboxilato de etilo*

Se obtiene (89%) a partir del compuesto de la Preparación 22 y 4-(2-aminoetil)-piperazin-1-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 38.

30 p.f. 138,1-140,0°C

35 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,2 (m, 6 H) 1,3 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H) 1,6 (m, 2 H) 2,5 (m, 4 H) 2,7 (m, 4 H) 3,0 (m, 6 H) 3,4 (s, 2 H) 3,5 (m, 4 H) 3,7 (m, 2 H) 4,2 (c, *J*=7,0 Hz, 2 H) 5,5 (t, *J*=4,3 Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

Ejemplo 44

40 *N⁵,N⁶,2,2-Tetrametil-N⁸-(2-piperazin-1-iletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina*

45 Se disuelve 4-(2-([5-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino}etil)piperazin-1-carboxilato de etilo (0,13 g, 0,26 mmol, véase el Ejemplo 43) en isopropanol (5 ml). Se añade hidróxido potásico al 85% (0,17 g, 2,6 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante la noche. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se fracciona entre agua y cloroformo. Después del tratamiento convencional, el residuo orgánico se purifica a través de una columna de cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con CH₂Cl₂/MeOH 98:2 y luego con CH₂Cl₂/MeOH 9:1. Se obtienen 0,03 g del producto final deseado. Rendimiento= 26%

50 p.f. 193,0-194,2°C

55 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (m, *J*=20,0 Hz, 6 H) 1,6 (t, *J*=6,5 Hz, 3 H) 2,6 (s, 4 H) 2,7 (m, 4 H) 3,0 (s, 6 H) 3,02 (m, 4H) 3,4 (s, 2 H) 3,7 (m, *J*=5,6, 5,6, 5,6 Hz, 2 H) 5,5 (t, *J*=4,5 Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

Ejemplo 45

60 *3-([5-(Dimetilamino)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino}propano-nitrilo*

Se obtiene (9%) a partir del compuesto de la Preparación 22 y 3-aminopropionitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 38.

65 LRMS: *m/z* 381 (M+1)⁺

ES 2 321 966 T3

Ejemplo 46

8-Etoxi-N,N,2,2-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5-amina

- 5 Se obtiene (39%) a partir del compuesto de la Preparación 22 y etanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 38.

p.f. 219,6-220,7°C

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,5 (m, 5 H) 2,8 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 3,0 (s, 6 H) 3,4 (s, 2 H) 4,6 (c, J=6,8 Hz, 2 H) 8,8 (m, J=1,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 47

- 15 *N⁵-Etil-N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina*

- 20 Se suspende 8-cloro-5-etilmetilamino-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina (0,06 g, 0,17 mmol, véase la preparación 29) en etanol (5 ml) y se añade (2-morfolin-4-iletel)amina (0,13 ml, 1,01 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante la noche y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente a vacío, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con CH₂Cl₂ y luego con CH₂Cl₂:MeOH 99:1. Se aíslan 0,04 g del compuesto final deseado. Rendimiento= 51%.

- 25 p.f. 143,6-144,4°C

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (d, J=21,6 Hz, 6 H) 1,2 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 1,6 (m, 5 H) 2,5 (s, 2 H) 2,7 (m, 3 H) 3,0 (s, 3 H) 3,3 (c, J=7,2 Hz, 2 H) 3,4 (s, 2 H) 3,7 (m, 5 H) 5,5 (m, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

- 30 Ejemplo 48

N⁵-Etil-N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

- 35 Se obtiene (47%) a partir del compuesto de la Preparación 29 y piridin-4-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 47.

p.f. 206,7-207,2°C

- 40 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,2 (m, 2 H) 1,6 (m, 3 H) 2,7 (t, J=6,2 Hz, 2 H) 3,0 (s, 3 H) 3,3 (c, J=7,0 Hz, 2 H) 3,5 (m, 2 H) 4,9 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 5,1 (t, J=5,6 Hz, 1 H) 7,3 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 8,6 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 8,7 (s, 1 H)

- 45 Ejemplo 49

N⁵-Etil-N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

- 50 Se obtiene (71%) a partir del compuesto de la Preparación 29 y piridin-3-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 47.

- 55 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,3 (m, 2 H) 1,6 (m, 3 H) 2,7 (t, J=5,8 Hz, 2 H) 3,0 (s, 3 H) 3,3 (c, J=7,0 Hz, 2 H) 3,4 (s, 2 H) 4,9 (d, J=5,4 Hz, 2 H) 5,0 (d, J=4,6 Hz, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,8 (dd, J=7,9, 1,7 Hz, 1 H) 8,6 (d, J=4,6 Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H) 8,8 (d, J=2,1 Hz, 1 H)

Ejemplo 50

- 60 *N⁵-Etil-N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina*

- 65 Se obtiene (67%) a partir del compuesto de la Preparación 29 y piridin-2-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 47.

p.f. 151,6-152,1°C

ES 2 321 966 T3

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 1,1 (s, 6 H) 1,2 (t, $J=7,0$ Hz, 2 H) 1,6 (t, 3 H) 2,7 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H) 3,0 (s, 3 H) 3,3 (c, $J=7,0$ Hz, 2 H) 3,4 (s, 2 H) 5,0 (d, $J=4,6$ Hz, 2 H) 6,2 (t, $J=4,6$ Hz, 1 H) 7,2 (m, 1 H) 7,4 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H) 7,7 (m, 1 H) 8,6 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

5 Ejemplo 51

N^5 -Etil- N^8 -(2-furilmetil)- N^5 ,2,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

10 Se obtiene (66%) a partir del compuesto de la Preparación 29 y furan-2-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 47.

p.f. 116,4-117,7°C

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 1,1 (s, 6 H) 1,5 (t, $J=6,4$ Hz, 3 H) 2,7 (t, $J=6,2$ Hz, 2 H) 2,9 (s, 2 H) 3,2 (c, $J=7,0$ Hz, 2 H) 3,3 (s, 3 H) 3,4 (s, 2 H) 4,7 (d, $J=5,8$ Hz, 2 H) 6,3 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H) 6,4 (m, 1 H) 7,6 (s, 1 H) 8,1 (t, $J=5,6$ Hz, 1 H) 8,6 (s, 1 H)

20 Ejemplo 52

N^5 -Etil- N^8 -[2-(1H-imidazol-4-il)etil]- N^5 ,2,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

25 Se obtiene (32%) a partir del compuesto de la Preparación 29 y 2-(1H-imidazol-4-il)etilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 47.

p.f. 202,4-203,8°C

30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 1,1 (s, 6 H) 1,2 (m, $J=7,0$, 7,0 Hz, 3 H) 1,5 (t, $J=6,2$ Hz, 2 H) 2,7 (t, $J=6,2$ Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 2,9 (s, 3 H) 3,2 (c, $J=7,3$ Hz, 2 H) 3,4 (s, 2 H) 3,7 (m, 2 H) 6,8 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,7 (t, $J=5,8$ Hz, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 11,8 (s, 1 H)

35 Ejemplo 53

1-[3-([5-[Etil(metil)amino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil]pirrolidin-2-ona

40 Se obtiene (96%) a partir del compuesto de la Preparación 29 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 47.

p.f. 166,5-167,2°C

45 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 1,1 (s, 6 H) 1,2 (t, $J=7,0$ Hz, 2 H) 1,6 (m, 5 H) 1,9 (m, 2 H) 2,5 (m, 2 H) 2,7 (t, $J=6,2$ Hz, 2 H) 2,9 (s, 3 H) 3,3 (c, $J=7,0$ Hz, 2 H) 3,4 (m, 6 H) 3,7 (c, $J=6,2$ Hz, 2 H) 6,2 (t, $J=6,4$ Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

50 Ejemplo 54

N^2 -[5-[Etil(metil)amino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il]- N^1 -(tetrahidrofuran-2-ilmetil)glicinamida

55 Se obtiene (21%) a partir del compuesto de la Preparación 29 y 2-amino-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)acetamida (véase la preparación 25) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 47.

p.f. 103,1-104,8°C

60 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 1,1 (s, 6 H) 1,2 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H) 1,5 (m, 3 H) 1,8 (m, 2 H) 2,7 (t, $J=5,8$ Hz, 2 H) 2,9 (s, 2 H) 3,2 (t, $J=5,6$ Hz, 2 H) 3,3 (c, $J=7,0$ Hz, 2 H) 3,3 (s, 3 H) 3,4 (s, 2 H) 3,6 (m, 1 H) 3,7 (m, 1 H) 3,8 (m, 1 H) 4,1 (d, $J=5,8$ Hz, 2 H) 7,9 (t, $J=5,8$ Hz, 1 H) 8,0 (t, $J=5,8$ Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H)

65

ES 2 321 966 T3

Ejemplo 55

2,2,5-Trimetil-N-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

5 Se suspende 8-cloro-2,2,5-trimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina (0,05 g, 0,16 mmol, véase la preparación 36) en etanol (5 ml) y se añade (2-morfolin-4-iletíl)amina (0,10 ml, 0,79 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante la noche y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente a vacío, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH 99:1. Se aíslan 0,06 g del compuesto final deseado. Rendimiento= 95%.

10 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (s, 2 H) 1,7 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 2,6 (m, 4 H) 2,6 (s, 3 H) 2,7 (t, J=6,0 Hz, 2 H) 2,8 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 3,5 (s, 2 H) 3,7 (m, 4 H) 5,6 (t, J=4,4 Hz, 1 H) 8,8 (s, 1 H)

15 Ejemplo 56

2,2,5-Trimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

20 Se obtiene (66%) a partir del compuesto de la Preparación 36 y piridin-3-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 55.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (m, 6 H) 1,7 (t, J=6,8 Hz, 2 H) 2,6 (s, 3 H) 2,8 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 3,5 (s, 2 H) 4,9 (d, J=6,3 Hz, 2 H) 5,1 (t, J=7,0 Hz, 1 H) 7,3 (dd, J=8,0, 5,3 Hz, 1 H) 7,8 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,6 (d, J=4,3 Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H) 8,8 (s, 1 H)

Ejemplo 57

30 *1-{3-[(2,2,5-Trimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona*

Se obtiene (72%) a partir del compuesto de la Preparación 36 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 55.

35 p.f. 204,8-206,3°C

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (s, 3 H) 1,9 (m, 2 H) 2,1 (m, 2 H) 2,5 (t, J=8,0 Hz, 2 H) 2,6 (s, 3 H) 2,8 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 3,4 (m, 5 H) 3,7 (c, J=5,9 Hz, 2 H) 6,2 (t, J=5,9 Hz, 1 H) 8,7 (m, 1 H)

40 Ejemplo 58

5-Isobutil-2,2-dimetil-N-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

45 Se suspende 8-cloro-2,2-dimetil-5-isobutil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina (0,05 g, 0,14 mmol, véase la preparación 40) en etanol (5 ml) y se añade (2-morfolin-4-iletíl)amina (0,09 ml, 0,69 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante la noche y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente a vacío, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH 99:1. Se aíslan 0,04 g del compuesto final deseado. Rendimiento= 68%.

50 p.f. 189,9-190,5°C

55 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,0 (d, 6 H) 1,1 (s, 6 H) 1,6 (s, 2 H) 1,7 (t, J=6,8 Hz, 2 H) 2,3 (m, 1 H) 2,6 (s, 4 H) 2,7 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 2,8 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 2,9 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,5 (s, 2 H) 3,7 (dd, J=12,1, 4,7 Hz, 4 H) 5,6 (m, 1 H) 8,8 (s, 1 H)

Ejemplo 59

60 *5-Isobutil-2,2-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina*

Se obtiene (89%) a partir del compuesto de la Preparación 40 y piridin-3-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 58.

65 p.f. 229,9-230,4°C

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,0 (d, 6 H) 1,1 (m, 6 H) 1,7 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 2,3 (m, 1 H) 2,8 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 2,9 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,5 (s, 2 H) 4,9 (d, J=5,9 Hz, 2 H) 5,1 (t, J=5,9 Hz, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,7 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,6 (m, 1 H) 8,7 (s, 1 H) 8,8 (s, 1 H)

ES 2 321 966 T3

Ejemplo 60

1-{3-[(5-Isobutil-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona

5

Se obtiene (82%) a partir del compuesto de la Preparación 40 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 58.

p.f. 175,5-176,1°C

10

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 1,0 (d, J=6,7 Hz, 6 H) 1,1 (m, J=7,8 Hz, 6 H) 1,7 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 1,9 (m, 2 H) 2,1 (m, 3 H) 2,3 (m, 2 H) 2,5 (t, J=8,2 Hz, 2 H) 2,8 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 2,9 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 3,4 (m, 2 H) 3,5 (s, 2 H) 3,7 (c, J=6,3 Hz, 2 H) 6,2 (t, J=5,9 Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

15

Ejemplo 61

4-{2-[(5-Isobutil-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo

20

Se obtiene (39%) a partir del compuesto de la Preparación 40 y 4-(2-aminoetil)piperazin-1-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 58.

p.f. 185,3-186,0°C

25

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 1,0 (d, J=6,7 Hz, 6 H) 1,0 (s, 6 H) 1,2 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 1,6 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 2,2 (d, J=7,0 Hz, 1 H) 2,4 (t, 4 H) 2,6 (t, J=6,8 Hz, 2 H) 2,8 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 2,8 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,3 (d, 3 H) 3,4 (s, 2 H) 3,7 (m, 2 H) 4,0 (c, J=7,0 Hz, 2 H) 7,7 (t, J=5,3 Hz, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 13,1 (m, 1 H)

30

Ejemplo 62

5-(2-Furil)-2,2-dimetil-N-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

35

Se suspende 8-cloro-5-(2-furil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina (0,05 g, 0,14 mmol, véase la preparación 44) en etanol (5 ml) y se añade (2-morfolin-4-iletel)amina (0,09 ml, 0,69 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante la noche y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente a vacío, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con CH₂Cl₂ y luego con CH₂Cl₂:MeOH 99:1. Se aíslan 0,05 g del compuesto final deseado. Rendimiento= 75%.

40

p.f. 123,0-125,1°C

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 1,1 (s, 6 H) 1,7 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 2,6 (s, 4 H) 2,7 (m, J=6,1, 6,1 Hz, 2 H) 3,1 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 3,6 (s, 2 H) 3,8 (m, 6 H) 5,6 (t, J=4,3 Hz, 1 H) 6,6 (dd, J=3,3, 1,8 Hz, 1 H) 7,1 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,7 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 8,8 (s, 1 H)

45

Ejemplo 63

5-(2-Furil)-2,2-dimetil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

50

Se obtiene (38%) a partir del compuesto de la Preparación 44 y piridin-4-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 62.

LRMS: m/z 442 (M+1)⁺

55

Ejemplo 64

5-(2-Furil)-2,2-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

60

Se obtiene (42%) a partir del compuesto de la Preparación 44 y piridin-3-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 62.

65

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 1,1 (s, 6 H) 1,7 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 3,1 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 3,6 (s, 2 H) 4,9 (d, J=5,9 Hz, 2 H) 5,1 (t, J=5,1 Hz, 1 H) 6,6 (dd, J=3,3, 1,8 Hz, 1 H) 7,1 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,3 (dd, J=8,2, 5,1 Hz, 1 H) 7,7 (s, 1 H) 7,8 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,6 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,7 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 8,8 (s, 1 H)

ES 2 321 966 T3

Ejemplo 65

5-(2-Furil)-2,2-dimetil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

- 5 Se obtiene (33%) a partir del compuesto de la Preparación 44 y piridin-2-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 62.

p.f. 232,6-233,4°C

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,2 (m, 6 H) 1,7 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 3,1 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 3,6 (s, 2 H) 5,0 (d, J=5,1 Hz, 2 H) 6,3 (t, J=4,7 Hz, 1 H) 6,6 (dd, J=3,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,1 (d, J=3,1 Hz, 1 H) 7,2 (m, 1 H) 7,4 (d, J=7,4 Hz, 1 H) 7,7 (m, 2 H) 8,6 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,8 (s, 1 H)

15 Ejemplo 66

1-(3-{{[5-(2-Furil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il]amino}propil}pirrolidin-2-ona

- 20 Se obtiene (72%) a partir del compuesto de la Preparación 44 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 62.

p.f. 213,7-214,2°C

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (d, J=16,0 Hz, 6 H) 1,7 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 1,9 (m, 2 H) 2,1 (m, 2 H) 2,5 (t, J=8,0 Hz, 2 H) 3,2 (t, J=6,8 Hz, 2 H) 3,4 (m, 4 H) 3,6 (s, 2 H) 3,7 (c, J=6,3 Hz, 2 H) 6,3 (m, 1 H) 6,6 (dd, J=3,5, 1,6 Hz, 1 H) 7,1 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,7 (s, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

30 Ejemplo 67

4-(2-{{[5-(2-Furil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il]amino}etil}piperazin-1-carboxilato de etilo

- 35 Se obtiene (42%) a partir del compuesto de la Preparación 44 y 4-(2-aminoetil)-piperazin-1-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 62.

p.f. 99,1-100,8°C

- 40 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,3 (m, 3 H) 2,5 (s, 4 H) 2,7 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 3,1 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 3,5 (m, 8 H) 3,7 (m, 2 H) 4,2 (c, J=7,0 Hz, 2 H) 5,6 (m, 1 H) 6,6 (dd, J=3,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,1 (d, J=2,7 Hz, 1 H) 7,7 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 8,8 (s, 1 H)

45 Ejemplo 68

5-(3-Furil)-2,2-dimetil-N-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

- 50 Se suspende 8-cloro-5-(3-furil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolina (0,05 g, 0,14 mmol, véase la preparación 48) en etanol (5 ml) y se añade (2-morfolin-4-iletíl)amina (0,09 ml, 0,69 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante la noche y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente a vacío, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con CH₂Cl₂ y luego con CH₂Cl₂:MeOH 98:2. Se aíslan 0,05 g del compuesto final deseado. Rendimiento= 79%.

- 55 p.f. 181,7-183,1°C

- 60 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 2,6 (m, 4 H) 2,7 (m, 2 H) 3,0 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 3,5 (c, J=6,9 Hz, 2 H) 3,6 (s, 2 H) 3,8 (m, 6 H) 5,6 (t, J=3,9 Hz, 1 H) 7,1 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 7,5 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 8,0 (s, 1 H) 8,8 (s, 1 H)

Ejemplo 69

5-(3-Furil)-2,2-dimetil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

- 65 Se obtiene (51%) a partir del compuesto de la Preparación 48 y piridin-2-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 68.

ES 2 321 966 T3

p.f. 234,8-235,6°C

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 1,0 (s, 6 H) 1,7 (t, *J*=6,5 Hz, 2 H) 2,9 (t, *J*=6,3 Hz, 2 H) 3,5 (s, 2 H) 4,8 (d, *J*=5,9 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,2 (m, 1 H) 7,3 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 7,7 (m, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 8,3 (s, 1 H) 8,5 (m, 2 H) 8,6 (s, 1 H)

Ejemplo 70

10 *5-(3-Furil)-2,2-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina*

Se obtiene (83%) a partir del compuesto de la Preparación 48 y piridin-3-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 68.

15 p.f. 247,1-248,3°C

20 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 1,1 (d, *J*=20,3 Hz, 6 H) 1,7 (t, *J*=6,5 Hz, 2 H) 3,0 (t, *J*=6,5 Hz, 2 H) 3,6 (s, 2 H) 4,9 (d, *J*=6,3 Hz, 2 H) 5,1 (t, *J*=6,3 Hz, 1 H) 7,1 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,5 (m, 1 H) 7,8 (m, 1 H) 8,0 (s, 1 H) 8,6 (dd, *J*=4,9, 1,8 Hz, 1 H) 8,7 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 8,8 (s, 1 H)

Ejemplo 71

25 *5-(3-Furil)-2,2-dimetil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina*

Se obtiene (59%) a partir del compuesto de la Preparación 48 y piridin-4-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 68.

p.f. 264,6-266,0°C

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 1,0 (s, 6 H) 1,7 (t, *J*=6,5 Hz, 2 H) 3,0 (t, *J*=6,5 Hz, 2 H) 3,5 (s, 2 H) 4,8 (d, *J*=5,9 Hz, 2 H) 5,7 (s, 1 H) 7,2 (s, 1 H) 7,3 (d, *J*=5,9 Hz, 2 H) 7,8 (s, 1 H) 8,3 (s, 1 H) 8,5 (dd, *J*=5,9, 4,3 Hz, 2 H) 8,6 (s, 1 H)

Ejemplo 72

40 *5-(3-Furil)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina*

Se obtiene (78%) a partir del compuesto de la Preparación 48 y 2-(1H-imidazol-4-il)-etilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 68.

p.f. 265,3-266,6°C

45 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 1,0 (m, 6 H) 1,7 (t, *J*=6,5 Hz, 2 H) 2,9 (t, *J*=6,5 Hz, 4 H) 3,5 (s, 2 H) 3,7 (m, 2 H) 6,9 (s, 1 H) 7,1 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 7,9 (t, *J*=5,5 Hz, 1 H) 8,3 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 11,8 (s, 1 H)

Ejemplo 73

50 *1-(3-[[5-(3-Furil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il]amino]propil)pirrolidin-2-ona*

55 Se obtiene (94%) a partir del compuesto de la Preparación 48 y 1-(3-aminopropil)-pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 68.

p.f. 193,5-194,8°C

60 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 1,1 (s, 6 H) 1,7 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H) 1,9 (d, *J*=5,9 Hz, 2 H) 2,1 (m, 2 H) 2,5 (t, *J*=8,2 Hz, 2 H) 3,0 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H) 3,5 (m, 4 H) 3,6 (s, 2 H) 3,7 (c, *J*=6,3 Hz, 2 H) 6,4 (m, 1 H) 7,1 (s, 1 H) 7,5 (t, *J*=1,8 Hz, 1 H) 8,0 (s, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

65

ES 2 321 966 T3

Ejemplo 74

4-(2-([5-(3-Furil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino)etil)piperazin-1-carboxilato de etilo

5

Se obtiene (69%) a partir del compuesto de la Preparación 48 y 4-(2-aminoetil)-piperazin-1-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 68.

p.f. 85,1-86,4°C

10

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (m, 6 H) 1,3 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 1,7 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 2,5 (m, 4 H) 2,7 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 3,0 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 3,5 (m, 6 H) 3,8 (m, 2 H) 4,2 (c, J=7,2 Hz, 2 H) 5,6 (t, J=4,1 Hz, 1 H) 7,1 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 7,5 (m, 1 H) 8,0 (s, 1 H) 8,8 (s, 1 H)

15

Ejemplo 75

2,2,3-Trimetil-5-morfolin-4-il-N-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-amina

20

Se suspende 8-cloro-2,2,3-trimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]-2,7-naftiridina (0,07 g, 0,17 mmol, véase la preparación 23) en etanol (5 ml) y se añade (2-morfolin-4-iletíl)amina (0,11 ml, 0,87 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante la noche y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente a vacío, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con diclorometano y luego con CH₂Cl₂:MeOH 99:1. Se aíslan 0,05 g del compuesto final deseado. Rendimiento=53%.

25

p.f. 103,2-105,1°C

30

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,13 (s, 6 H) 2,31 (m, 2 H) 2,50 (m, 4 H) 2,57 (m, 1 H) 3,20 (s, 4 H) 3,33 (d, J=7,02 Hz, 5 H) 3,57 (m, 4 H) 3,63 (s, 4 H) 3,77 (d, J=5,19 Hz, 4 H) 8,59 (s, 1 H)

Ejemplo 76

35

2,2,3-Trimetil-5-morfolin-4-il-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-amina

40

Se obtiene (50%) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 75 usando (piridin-3-ilmetil)amina en lugar de (2-morfolin-4-iletíl)amina.

p.f. 224,6-225,0°C

45

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,10 (m, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,21 (m, 4 H) 3,41 (s, 2 H) 3,63 (s, 2 H) 3,77 (m, 4 H) 4,77 (d, J=5,19 Hz, 2 H) 7,35 (dd, J=7,78, 4,43 Hz, 1 H) 7,77 (m, 1 H) 8,36 (d, J=5,80 Hz, 1 H) 8,46 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 8,60 (m, 2 H)

Ejemplo 77

50

N-(2-Metoxibencil)-2,2,3-trimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-amina

55

Se obtiene (67%) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 75 usando (2-metoxibencil)amina en lugar de (2-morfolin-4-iletíl)amina.

p.f. 73,8-75,9°C

60

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,28 (d, J=13,12 Hz, 6 H) 2,48 (d, J=5,49 Hz, 2 H) 3,26 (m, 4 H) 3,64 (s, 2 H) 3,85 (m, 7 H) 3,90 (m, 3 H) 4,86 (dd, J=11,14, 6,26 Hz, 2 H) 5,33 (m, J=5,49 Hz, 1 H) 6,92 (m, 2 H) 7,30 (m, 1 H) 7,39 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H)

65

ES 2 321 966 T3

Ejemplo 78

N⁴,N⁴,2,2-Tetrametil-N⁷-(2-morfolin-4-ilet)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina

5 Se suspende 7-cloro-N,N,2,2-tetrametil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (0,1 g, 0,30 mmol, véase la preparación 54) en etanol (7 ml) y se añade (2-morfolin-4-ilet)amina (0,20 ml, 1,50 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante la noche y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente a vacío, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con CH₂Cl₂:MeOH 99,5:0,5 y luego con CH₂Cl₂:MeOH 98:2. Se aíslan 0,10 g del compuesto final deseado. Rendimiento= 10 77%.

p.f. 174,9-176,0°C

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 1,1 (s, 6 H) 2,4 (m, 4 H) 2,5 (m, 2 H) 2,9 (s, 2 H) 3,19 (s, 2H) 3,3 (s, 6 H) 3,6 (m, 6 H) 7,5 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H)

Ejemplo 79

20 *N⁴,N⁴,2,2-Tetrametil-N⁷-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina*

25 Se obtiene (83%) a partir del compuesto de la Preparación 54 y piridin-3-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 78.

p.f. 248,6-249,4°C

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 1,2 (s, 6 H) 2,9 (s, 2 H) 3,1 (s, 6 H) 3,2 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4,7 (d, J=5,9 Hz, 2 H) 7,3 (dd, J=7,8, 4,7 Hz, 1 H) 7,8 (m, 1 H) 8,2 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 8,4 (dd, J=4,7, 1,6 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H)

Ejemplo 80

35 *1-(3-[[4-(Dimetilamino)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il]amino]propil)pirrolidin-2-ona*

40 Se obtiene (93%) a partir del compuesto de la Preparación 54 y 1-(3-aminopropil)-pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 78.

p.f. 184,4-185,7°C

45 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 1,2 (s, 6 H) 1,8 (m, 2 H) 1,9 (m, 2 H) 2,2 (t, J=8,0 Hz, 2 H) 3,0 (m, 2 H) 3,1 (m, 6 H) 3,2 (m, 2 H) 3,3 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 3,4 (m, 2 H) 3,5 (t, 2 H) 7,5 (t, J=5,7 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H)

Ejemplo 81

50 *N⁷-(2-Furilmetil)-N⁴,N⁴,2,2-tetrametil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina*

55 Se obtiene (64%) a partir del compuesto de la Preparación 54 y furil-2-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 78.

p.f. 216,6-217,3°C

60 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 1,1 (d, J=20,0 Hz, 6 H) 2,9 (s, 2 H) 3,1 (m, J=20,0 Hz, 6 H) 3,2 (m, J=10,6 Hz, 2 H) 4,7 (d, J=5,5 Hz, 2 H) 6,3 (d, J=2,7 Hz, 1 H) 6,4 (m, 1 H) 7,6 (s, 1 H) 8,1 (t, J=5,9 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H)

65

ES 2 321 966 T3

Ejemplo 82

2,2-Dimetil-4-morfolin-4-il-7-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina

5

Se obtiene (46%) a partir del compuesto de la Preparación 58 y (piridin-3-ilmetil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1.

p.f. 212,7-214,0°C

10

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,2 (s, 6 H) 2,8 (s, 2 H) 3,3 (s, 2 H) 3,5 (m, 4 H) 3,7 (m, 4 H) 4,8 (d, J=5,9 Hz, 2 H) 7,3 (dd, J=7,8, 4,7 Hz, 1 H) 7,8 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 8,3 (t, J=6,1 Hz, 1 H) 8,4 (dd, J=4,7, 1,6 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 8,6 (d, J=2,3 Hz, 1 H)

15

Ejemplo 83

N⁴,N⁴,1,1-Tetrametil-N⁷-(2-morfolin-4-iletel)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina

20

Se suspende 7-cloro-N,N,1,1-tetrametil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (0,2 g, 0,60 mmol, véase la preparación 64) en etanol (14 ml) y se añade (2-morfolin-4-iletel)amina (0,39 ml, 3,00 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante la noche y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente a vacío, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con CH₂Cl₂/MeOH 99,5:0,5 y luego con CH₂Cl₂/MeOH 99:1. Se aíslan 0,06 g del compuesto final deseado. Rendimiento=88%.

25

p.f. 197,3-198,5°C

30

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,7 (m, 6 H) 2,0 (t, J=7,4 Hz, 2 H) 2,5 (m, 4 H) 2,6 (m, 2 H) 3,1 (m, 6 H) 3,3 (m, J=18,0 Hz, 2 H) 3,6 (m, 6 H) 7,4 (t, J=5,7 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H)

Ejemplo 84

35

N⁴,N⁴,1,1-Tetrametil-N⁷-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina

40

Se obtiene (88%) a partir del compuesto de la Preparación 64 y (piridin-3-ilmetil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 83.

p.f. 237,1-237,7°C

45

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,6 (d, J=20,0 Hz, 6 H) 2,0 (t, J=7,4 Hz, 2 H) 3,3 (s, 2 H) 3,3 (s, 6 H) 4,8 (d, J=5,9 Hz, 2 H) 7,3 (dd, J=7,8, 4,7 Hz, 1 H) 7,8 (m, 1 H) 8,1 (t, J=5,9 Hz, 1 H) 8,4 (m, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H)

Ejemplo 85

50

4-(2-([4-(Dimetilamino)-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il]amino)etil)piperazincarboxilato de etilo

55

Se obtiene (37%) a partir del compuesto de la Preparación 64 y 4-(2-aminoetil)-piperazin-1-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 83.

p.f. 214,7-215,6°C

60

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,2 (m, 6 H) 2,0 (m, 2 H) 2,4 (m, 6 H) 2,6 (t, J=6,8 Hz, 2 H) 3,1 (m, 6 H) 3,3 (m, 6 H) 3,6 (c, J=6,3 Hz, 2 H) 4,0 (c, J=7,2 Hz, 2 H) 7,4 (t, J=5,7 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 13,1 (s, 1 H)

65

ES 2 321 966 T3

Ejemplo 86

1-(3-[[4-(Dimetilamino)-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il]amino]propil)pirrolidin-2-ona

5

Se obtiene (42%) a partir del compuesto de la Preparación 64 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 83.

p.f. 194,1-195,7°C

10

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,7 (s, 6 H) 1,8 (m, 2 H) 1,9 (m, 4 H) 2,2 (t, J=8,0 Hz, 2 H) 3,1 (m, 6 H) 3,3 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 3,4 (m, 3 H) 3,5 (m, 2 H) 7,5 (t, J=5,7 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 13,1 (s, 1 H)

15 Ejemplo 87

N⁷-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]-N⁴,N⁴,1,1-tetrametil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina

20 Se obtiene (88%) a partir del compuesto de la Preparación 64 y 2-(1H-imidazol-4-il)-etilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 83.

p.f. 260,8-261,5°C

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,7 (s, 6 H) 1,9 (t, J=7,4 Hz, 2 H) 2,8 (m, 2 H) 3,1 (m, J=5,1 Hz, 2 H) 3,3 (s, 6 H) 3,7 (m, 2 H) 6,8 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (t, J=5,5 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 11,8 (s, 1 H)

Ejemplo 88

30

N⁷-(2-Furilmetil)-N⁴,N⁴,1,1-tetrametil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina

35 Se obtiene (67%) a partir del compuesto de la Preparación 64 y furil-2-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 83.

p.f. 89,3-91,0°C

40 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,6 (m, 6 H) 2,0 (m, 2 H) 3,1 (m, 6 H) 3,3 (d, J=17,0 Hz, 2 H) 4,7 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 6,3 (d, J=3,3 Hz, 1 H) 6,4 (m, 1 H) 7,6 (s, 1 H) 8,0 (m, J=5,8, 5,8 Hz, 1 H) 8,6 (s, 1 H)

Ejemplo 89

45 *N⁷-(2,3-Dimetoxibencil)-N⁴,N⁴,1,1-tetrametil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina*

Se obtiene (42%) a partir del compuesto de la Preparación 64 y 2,3-dimetoxibencilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 83.

50

p.f. 91,9-93,6°C

55 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,7 (s, 6 H) 2,0 (t, J=7,4 Hz, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 3,1 (s, 6 H) 3,8 (s, 3 H) 3,8 (s, 3 H) 4,8 (d, J=5,1 Hz, 2 H) 6,9 (m, J=5,9 Hz, 4 H) 8,5 (s, 1 H)

Ejemplo 90

60 *1,1-Dimetil-4-morfolin-4-il-N⁷-(2-morfolin-4-iletil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina*

65 Se suspende 7-cloro-1,1-dimetil-4-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (0,11 g, 0,29 mmol, véase la preparación 68) en etanol (7 ml) y se añade (2-morfolin-4-iletil)amina (0,19 ml, 1,45 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante la noche y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente a vacío, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con CH₂Cl₂/MeOH 99,5:0,5 y luego con CH₂Cl₂/MeOH 99:1 y finalmente con CH₂Cl₂/MeOH 98:2. Se aíslan 0,11 g del compuesto final deseado como un sólido. Rendimiento= 81%.

ES 2 321 966 T3

p.f. 100,0-100,9°C

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,7 (s, 6 H) 2,0 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 2,4 (d, J=4,1 Hz, 2 H) 2,6 (t, 2 H) 3,0 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 3,4 (m, 4 H) 3,6 (m, 4 H) 3,6 (m, 4 H) 3,7 (m, 4 H) 7,5 (t, J=5,4 Hz, 1 H) 8,6 (s, 1 H)

5

Ejemplo 91

1,1-Dimetil-4-morfolin-4-il-N7-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina

10

Se obtiene (100%) a partir del compuesto de la Preparación 68 y piridin-3-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 90.

15 p.f. 185,5-186,8°C

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,7 (s, 6 H) 2,0 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 3,0 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 3,4 (m, 4 H) 3,7 (m, 4 H) 4,8 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 7,3 (dd, J=7,9, 5,0 Hz, 1 H) 7,8 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 8,3 (t, J=6,2 Hz, 1 H) 8,5 (m, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H)

20

Ejemplo 92

1-(3-{[4-(Morfolin-4-il)-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il}amino)propil)pirrolidin-2-ona

25

Se obtiene (64%) a partir del compuesto de la Preparación 68 y 1-(3-aminopropil)-pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 90.

30 p.f. 141,8-143,0°C

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,7 (s, 6 H) 1,8 (m, 2 H) 1,9 (m, 2 H) 2,0 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 2,2 (t, J=8,1 Hz, 2 H) 3,0 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 3,3 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 3,4 (m, 2 H) 3,4 (m, 4 H) 3,5 (m, 2 H) 3,7 (t, 4 H) 7,6 (t, J=5,6 Hz, 1 H) 8,6 (s, 1 H)

35

Ejemplo 93

2,2-Dimetil-7-(2-morfolin-4-iletel)-4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina

40

Se obtiene (71%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 72 y (2-morfolin-4-iletel)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 78.

45 LAS100506

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,2 (s, 6 H) 2,0 (m, 4 H) 2,5 (m, 4 H) 2,7 (t, J=5,9 Hz, 2 H) 3,0 (s, 2 H) 3,3 (s, 2 H) 3,7 (m, 10 H) 5,5 (t, J=4,5 Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

50

Ejemplo 94

2,2-Dimetil-7-(piridin-3-ilmetil)-4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina

55

Se obtiene (25%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 72 y piridin-3-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 78.

LAS100513

60

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,2 (m, 6 H) 2,0 (t, J=6,5 Hz, 4 H) 3,1 (s, 2 H) 3,3 (s, 2 H) 3,8 (m, 4 H) 4,9 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 5,0 (m, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,8 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,6 (d, J=4,1 Hz, 1 H) 8,7 (m, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

65

ES 2 321 966 T3

Ejemplo 95

2-[(2,2-Dimetil-4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)(2-morfolin-4-iletil)amino]etanol

5

Se obtiene (12%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 72 y 2-(2-morfolin-4-iletilamino)etanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 78.

LAS100529

10

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,2 (s, 6 H) 2,0 (m, 4 H) 2,5 (m, 6 H) 2,8 (s, 2 H) 3,1 (s, 2 H) 3,3 (s, 2 H) 3,6 (m, 2 H) 3,7 (m, 7H) 4,0 (m, 2 H) 4,0 (s, 2 H) 8,6 (s, 1 H)

15 Ejemplo 96

2-[(2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)-(2-morfolin-4-iletil)amino]etanol

20

Se obtiene (39%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 18 y 2-(2-morfolin-4-iletilamino)etanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 23.

LAS100545

25

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (m, J=6,9 Hz, 2 H) 2,0 (m, 4 H) 2,6 (m, 4 H) 2,8 (t, J=5,9 Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,4 (s, 2 H) 3,7 (m, 4 H) 3,7 (m, 4 H) 4,0 (m, 6 H) 8,6 (s, 1 H)

Ejemplo 97

30

N,N,2,2-Tetrametil-4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina

Se obtiene (15%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 72 y dimetilamina (disuelta en dimetilformamida) siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 78.

35

LAS100547

40

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,2 (s, 6 H) 2,0 (t, J=6,3 Hz, 4 H) 3,0 (s, 2 H) 3,3 (s, 2 H) 3,4 (s, 6 H) 3,7 (t, J=6,3 Hz, 4 H) 8,6 (s, 1 H)

Ejemplo 98

45

2,2-Dimetil-N-(2-morfolin-4-iletil)-N-(piridin-3-ilmetil)-4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina

Se obtiene (10%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 72 y (2-morfolin-4-iletil)-piridin-3-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 78.

50

LAS100550

55

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,3 (m, 6 H) 2,0 (t, J=6,3 Hz, 4 H) 2,5 (d, J=3,8 Hz, 4 H) 2,7 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 3,1 (s, 2 H) 3,3 (s, 2 H) 3,7 (m, 8 H) 3,9 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 5,2 (s, 2 H) 7,2 (m, 1 H) 7,7 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 8,6 (m, 3 H)

Ejemplo 99

60

N⁴-Etil-N⁴,2,2-trimetil-N⁷-(2-morfolin-4-iletil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina

Se obtiene (43%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 76 y (2-morfolin-4-iletil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 78.

65

LAS100582

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,2 (m, 9 H) 2,5 (m, 4 H) 2,7 (t, J=6,0 Hz, 2 H) 2,9 (s, 2 H) 3,2 (s, 3 H) 3,3 (s, 2 H) 3,6 (c, J=7,0 Hz, 2 H) 3,7 (m, 6 H) 5,5 (m, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

ES 2 321 966 T3

Ejemplo 100

N⁴-Etil-N⁴,2,2-trimetil-N⁷-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina

5

Se obtiene (21%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 76 y piridin-3-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 78.

LAS100586

10

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,2 (s, 9 H) 2,9 (s, 2 H) 3,2 (s, 3 H) 3,3 (s, 2 H) 3,6 (c, J=7,1 Hz, 2 H) 4,9 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 5,1 (d, J=5,2 Hz, 1 H) 7,3 (m, 2 H) 7,8 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

15 Ejemplo 101

1-[3-({4-[Etil(metil)amino]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il}amino)propil]pirrolidin-2-ona

20 Se obtiene (71%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 76 y 1-(3-aminopropil)-pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 78.

LAS100589

25 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,2 (m, 9 H) 1,9 (dd, J=11,5, 5,5 Hz, 2 H) 2,1 (m, 2 H) 2,5 (t, J=8,1 Hz, 2 H) 2,9 (s, 2 H) 3,1 (s, 3 H) 3,3 (s, 2 H) 3,4 (m, 4 H) 3,6 (m, 4 H) 6,2 (m, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

Ejemplo 102

30

N⁷-(2,3-Dimetoxibencil)-N⁴-etil-N⁴,2,2-trimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina

35 Se obtiene (51%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 76 y 2,3-dimetoxibencilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 78.

LAS100596

40 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,2 (m, 9 H) 2,9 (s, 2 H) 3,1 (s, 3 H) 3,3 (s, 2 H) 3,6 (c, J=7,0 Hz, 2 H) 3,9 (s, 3 H) 3,9 (s, 3 H) 4,9 (d, J=5,5 Hz, 2 H) 5,1 (t, J=5,6 Hz, 1 H) 6,9 (dd, J=7,1, 2,7 Hz, 1 H) 7,0 (m, 2 H) 8,7 (s, 1 H)

Ejemplo 103

45

2-[(4-[Etil(metil)amino]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)(2-morfolin-4-iletil)amino]etanol

50 Se obtiene (26%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 76 y 2-(2-morfolin-4-iletilamino)etanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 78.

LAS100599

55 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,2 (s, 9 H) 2,5 (s, 4 H) 2,6 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 2,9 (s, 2 H) 3,1 (s, 3 H) 3,2 (s, 2 H) 3,6 (m, 5 H) 3,7 (m, 4 H) 3,8 (m, 2 H) 3,9 (m, 2 H) 8,5 (s, 1 H)

Ejemplo 104

60 *N⁴-Etil-N⁴,2,2-trimetil-N⁷-(2-morfolin-4-iletil)-N⁷-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina*

Se obtiene (8%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 76 y (2-morfolin-4-iletil)-piridin-3-ilmetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 78.

65

LAS100600

ES 2 321 966 T3

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,1 (m, 9 H) 2,4 (m, 4 H) 2,5 (m, 2 H) 2,6 (t, J=6,9 Hz, 2 H) 2,9 (s, 2 H) 3,1 (s, 3 H) 3,2 (s, 2 H) 3,5 (m, 4 H) 3,9 (m, 2 H) 5,1 (s, 2 H) 7,3 (dd, J=7,8, 4,5 Hz, 1 H) 7,7 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 8,5 (dd, J=4,8, 1,8 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 8,5 (d, J=1,6 Hz, 1 H)

5 Ejemplo 105

2,2-Dimetil-4-morfolin-4-il-N-(2-morfolin-4-iletil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina

10 Se obtiene (39%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 58 y (2-morfolin-4-iletil)amina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 78.

LAS100629

15 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,2 (m, 6 H) 2,6 (s, 4 H) 2,7 (t, J=5,9 Hz, 2 H) 2,8 (s, 2 H) 3,4 (s, 2 H) 3,6 (m, 4 H) 3,7 (m, 6 H) 3,9 (m, 4 H) 5,6 (m, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

20 Ejemplo 106

2-[(2,2-Dimetil-4-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno-[3,2-d]pirimidin-7-il)(2-morfolin-4-iletil)amino]etanol

25 Se obtiene (51%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 58 y 2-(2-morfolin-4-iletilamino)etanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 78.

LAS100637

30 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,2 (s, 6 H) 2,6 (s, 5 H) 2,8 (s, 2 H) 2,9 (t, J=5,1 Hz, 2 H) 3,4 (s, 2 H) 3,6 (m, 4 H) 3,7 (m, 4 H) 3,9 (m, 4 H) 4,0 (m, 6 H) 8,6 (s, 1 H)

Ejemplo 107

35 N-(2,3-Dimetoxibencil)-2,2-dimetil-4-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina

40 Se obtiene (73%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 58 y 2,3-dimetoxibencilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 78.

LAS100644

45 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,2 (s, 6 H) 2,8 (s, 2 H) 3,4 (s, 2 H) 3,5 (m, 3 H) 3,9 (m, 5 H) 3,9 (s, 3 H) 4,9 (d, J=5,5 Hz, 2 H) 5,2 (t, J=5,6 Hz, 1 H) 6,9 (dd, J=7,1, 2,5 Hz, 1 H) 7,0 (m, 2 H) 8,7 (s, 1 H)

Ejemplo 108

50 *1-[3-[(2,2-Dimetil-4-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)amino]propil]pirrolidin-2-ona*

55 Se obtiene (73%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 58 y 1-(3-aminopropil)-pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 78.

LAS100649

60 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,2 (s, 6 H) 1,9 (m, 2 H) 2,1 (m, 2 H) 2,5 (t, J=8,1 Hz, 2 H) 2,8 (s, 2 H) 3,4 (s, 2 H) 3,4 (m, 4 H) 3,5 (m, 4 H) 3,6 (m, 2 H) 3,9 (m, 4 H) 6,4 (t, J=6,0 Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

Ejemplo 109

65 *2-[(2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)(2-morfolin-4-iletil)amino]etanol*

Se obtiene (57%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 6 y 2-(2-morfolin-4-iletilamino)etanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1.

ES 2 321 966 T3

LAS100690

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,6 (s, 4 H) 2,8 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,3 (m, 4 H) 3,5 (s, 3 H) 3,7 (m, 4 H) 3,9 (m, 4 H) 4,0 (m, 6 H) 8,6 (s, 1 H)

Ejemplo 110

2-[(2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)(piridin-3-ilmetil)amino]etanol

Se obtiene (46%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 6 y [(piridin-3-ilmetil)amino]etanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1.

LAS100718

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,6 (t, J=6,2 Hz, 2 H) 2,4 (s, 2 H) 2,8 (t, J=5,9 Hz, 2 H) 3,3 (m, 4 H) 3,5 (s, 2 H) 3,9 (m, 3 H) 3,9 (m, 3 H) 4,4 (s, 1 H) 5,2 (s, 2 H) 7,3 (m, 1 H) 7,7 (m, 1 H) 8,5 (m, 2 H) 8,7 (s, 1 H)

Ejemplo 111

N⁵,2,2-Trimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

Se disuelve N⁵-bencil-N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina (173 mg, 0,33 mmol, véase la Preparación 81) en tolueno y se añade en varias porciones cloruro de aluminio. Se lleva esta mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas. Una vez ha terminado la reacción, se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lava dos veces con agua, una vez con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con diclorometano, luego con diclorometano/metanol 99:1 y finalmente con diclorometano/metanol 98:2. Se aíslan 73 mg del compuesto final. Su RMN de ¹H es consistente con el compuesto final deseado. Rendimiento= 51%.

LAS100851

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,7 (t, J=5,9 Hz, 2 H) 2,4 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,5 (s, 4 H) 2,7 (t, J=4,7 Hz, 2 H) 3,2 (d, J=3,3 Hz, 3 H) 3,4 (s, 2 H) 3,7 (m, J=16,5 Hz, 6 H) 4,7 (s, 1 H) 5,5 (s, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

Ejemplo 112

N⁵,2,2-Trimetil-N⁸-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

Se obtiene (74%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 82 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 111.

LAS100852

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,7 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,4 (t, J=6,2 Hz, 2 H) 3,2 (d, J=4,7 Hz, 3 H) 3,4 (s, 2 H) 4,7 (d, J=4,4 Hz, 1 H) 4,9 (d, J=5,5 Hz, 2 H) 5,0 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,8 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,6 (d, J=4,4 Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

Ejemplo 113

1-(3-[[2,2-Dimetil-5-(metilamino)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il]amino]propil)pirrolidin-2-ona

Se obtiene (61%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 83 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 111.

LAS100883

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,1 (s, 6 H) 1,7 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 1,9 (m, 2 H) 2,1 (m, 2 H) 2,4 (m, 4 H) 3,1 (d, J=4,9 Hz, 3 H) 3,4 (s, 2 H) 3,4 (m, 4 H) 3,6 (c, J=6,0 Hz, 2 H) 4,6 (m, J=4,4 Hz, 1 H) 6,0 (m, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas conforme a la presente invención.

ES 2 321 966 T3

Ejemplos de composición

Ejemplo de composición 1

5 *Preparación de comprimidos*

Formulación:

10	Compuesto de la presente invención	5,0 mg
	Lactosa	113,6 mg
	Celulosa microcristalina	28,4 mg
15	Anhídrido silícico ligero	1,5 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg

20 Usando una mezcladora, se mezclan 15 g del compuesto de la presente invención con 340,8 g de lactosa y 85,2 g de celulosa microcristalina. La mezcla se somete a moldeo por compresión usando un compactador de rodillos para dar un material comprimido en forma de copos. El material comprimido en forma de copos se pulveriza usando un molino de bolas y el material pulverizado se tamiza a través de un tamiz de malla 20. Se añade una porción de 4,5 g de anhídrido silícico ligero y 4,5 g de estearato de magnesio al material tamizado y se mezcla. El producto mezclado se somete a una máquina de elaboración de comprimidos equipada con un sistema de matriz/punzón de 7,5 mm de diámetro, obteniendo de este modo 3.000 comprimidos que pesan cada uno 150 mg.

Ejemplo de composición 2

30 *Preparación comprimidos recubiertos*

Formulación:

35	Compuesto de la presente invención	5,0 mg
	Lactosa	95,2 mg
	Almidón de maíz	40,8 mg
40	Polivinilpirrolidona K25	7,5 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg
	Hidroxipropilcelulosa	2,3 mg
45	Polietilenglicol 6000	0,4 mg
	Dióxido de titanio	1,1 mg
50	Talco purificado	0,7 mg

55 Usando una máquina de granulación en lecho fluidizado, se mezclan 15 g del compuesto de la presente invención con 285,6 g de lactosa y 122,4 g de almidón de maíz. Por separado, se disuelven 22,5 g de polivinilpirrolidona en 127,5 g de agua para preparar una solución aglutinante. Usando una máquina de granulación en lecho fluidizado se pulveriza la solución aglutinante sobre la mezcla anterior para dar un granulado. Se añade una porción de 4,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido y se mezcla. La mezcla obtenida se somete a una máquina de elaboración de comprimidos equipada con un sistema bicóncavo de matriz/punzón de 6,5 mm de diámetro, obteniendo de este modo 3.000 comprimidos que pesan cada uno 150 mg.

60 Por separado, se prepara un solución de recubrimiento suspendiendo 6,9 g de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 1,2 g de polietilenglicol 6000, 3,3 g de dióxido de titanio y 2,1 g de talco purificado en 72,6 g de agua. Usando un High Coated, se recubren los 3.000 comprimidos preparados antes con la solución de recubrimiento dando comprimidos con cubierta pelicular que pesan cada uno 154,5 mg.

65

ES 2 321 966 T3

Ejemplo de composición 3

Preparación de cápsulas

5	Formulación:	
	Compuesto de la presente invención	5,0 mg
	Lactosa monohidratada	200 mg
10	Dióxido de silicio coloidal	2 mg
	Almidón de maíz	20 mg
15	Estearato de magnesio	4 mg

Se mezclan 25 g de compuesto activo, 1 Kg de lactosa monohidratada, 10 g de dióxido de silicio coloidal, 100 g de almidón de maíz y 20 g de estearato de magnesio. La mezcla se tamiza a través de un tamiz de malla 60 y luego se carga en 5.000 cápsulas de gelatina.

20

Ejemplo de composición 4

Preparación de una crema

25	Formulación:	
	Compuesto de la presente invención	1 %
30	Alcohol cetílico	3 %
	Alcohol estearílico	4 %
	Monoestearato de glicerilo	4 %
35	Monoestearato de sorbitan	0,8 %
	Monoestearato de sorbitan POE	0,8 %
40	Vaselina líquida	5 %
	Metilparabeno	0,18 %
	Propilparabeno	0,02 %
45	Glicerina	15 %
	Agua purificada, c.s. p.	100 %

Se prepara una crema de emulsión aceite en agua con los ingredientes enumerados antes usando procedimientos convencionales.

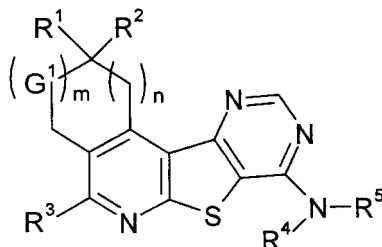
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de un derivado de piridotienopirimidina de fórmula (I)



y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables;

en la que

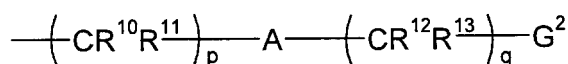
G¹ representa un grupo seleccionado de -CR⁶R⁷- o -NR⁶, seleccionándose R⁶ y R⁷ independientemente de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄;

m y n son números enteros seleccionados de 0 ó 1;

R¹ y R² se seleccionan, de forma independiente, de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄;

R³ representa un grupo seleccionado de grupos alquilo C₁ a C₂₀, amino, mono(alquilo C₁ a C₁₀)amino, di(alquilo C₁ a C₁₀)amino, arilo C₅ a C₁₄, heteroarilo de 5 a 14 miembros y grupos heterociclilo saturados de 3 a 10 miembros que contienen nitrógeno unidos a través del átomo de nitrógeno al anillo de piridina, los cuales están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alquilo C₁ a C₂₀, (alcoxi C₁ a C₁₀)(alquilo C₁ a C₂₀), (aril C₅ a C₁₄)(alquilo C₁ a C₂₀), R⁸OCO-, alcoxi C₁ a C₁₀, R⁸R⁹N-CO-, -CN, -CF₃, -NR⁸R⁹, -SR⁸ y -SO₂NH₂, seleccionándose R⁸ y R⁹ independientemente de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄;

R⁴ y R⁵ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁ a C₂₀ y grupos de fórmula (II):



(II)

en la que p y q son números enteros seleccionados de 1, 2 y 3; A es, o un enlace directo, o un grupo seleccionado de -CONR¹⁴-, -NR¹⁴CO-, -O-, -COO-, -OCO-, -NR¹⁴COO-, -OCNR¹⁴-, -NR¹⁴CONR¹⁵-, -S-, -SO-, -SO₂-, -COS- y -SCO-; y G² es un grupo seleccionado de arilo C₅ a C₁₄, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros; estando los grupos alquilo C₁ a C₂₀ y el grupo G² opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alquilo C₁ a C₂₀, (alcoxi C₁ a C₁₀)(alquilo C₁ a C₂₀), (aril C₅ a C₁₄)(alquilo C₁ a C₂₀), R¹⁶OCO-, hidroxilo, alcoxi C₁ a C₁₀, oxo, R¹⁶R¹⁷NCO-, -CN, -CF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -SR¹⁶ y -SO₂NH₂; seleccionándose los grupos R¹⁰ a R¹⁷ independientemente de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄;

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un estado patológico o enfermedad que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o síndrome del intestino irritable.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que G¹ es un grupo -CR⁶R⁷- donde R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente.

3. Uso según la reivindicación 2, en el que G¹ es un grupo -CH₂-.

4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ y R² son ambos grupos metilo.

5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que m y n tienen ambos el valor de 1.

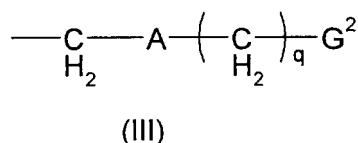
ES 2 321 966 T3

6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³ se selecciona de los grupos mono(alquilo C₁ a C₁₀)amino, di(alquilo C₁ a C₁₀)amino y grupos heterociclilo de 3 a 10 miembros saturados que contienen nitrógeno unidos a través del átomo de nitrógeno al anillo de piridina, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alquilo C₁ a C₂₀, (alcoxi C₁ a C₁₀)(alquilo C₁ a C₂₀), (aril C₅ a C₁₄) (alquilo C₁ a C₂₀), R⁸OCO-, alcoxi C₁ a C₁₀, R⁸R⁹NCO-, -CN, -CF₃, -NR⁸R⁹, -SR⁸ y -SO₂NH₂, seleccionándose R⁸ y R⁹ independientemente de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄.

7. Uso según la reivindicación 6, en el que R³ se selecciona de grupos mono(alquilo C₁ a C₁₀)amino, di(alquilo C₁ a C₁₀)amino y grupos heterociclilo de 3 a 10 miembros saturados que contienen nitrógeno unidos a través del átomo de nitrógeno al anillo de piridina, estando todos ellos no sustituidos.

8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno.

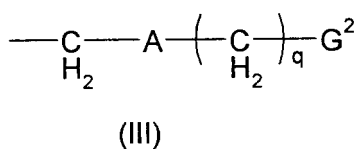
9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁵ es un grupo de fórmula (III)



en la que q es un número entero seleccionado de 1 ó 2, A representa un enlace directo o un grupo -CONH- y G² es un grupo seleccionado de arilo C₅ a C₁₄, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros; estando el grupo G² opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alquilo C₁ a C₂₀, (alcoxi C₁ a C₁₀)(alquilo C₁ a C₂₀), (aril C₅ a C₁₄) (alquilo C₁ a C₂₀), R¹⁶OCO-, alcoxi C₁ a C₁₀, R¹⁶R¹⁷NCO-, -CN, -CF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -SR¹⁶ y -SO₂NH₂; seleccionándose los grupos R¹⁶ y R¹⁷ independientemente de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄.

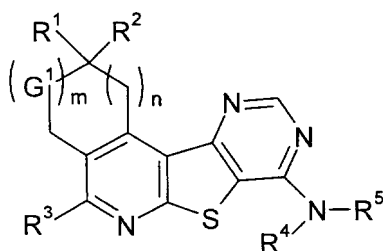
10. Uso según la reivindicación 9, en el que el grupo G² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alcoxi C₁ a C₁₀ y grupos R¹⁶OCO-; seleccionándose R¹⁶ de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄.

11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que G¹ es un grupo -CH₂-, R¹ y R² son ambos grupos metilo, m y n tienen ambos el valor de 1, R³ se selecciona de grupos mono(alquilo C₁ a C₁₀)amino, di(alquilo C₁ a C₁₀)amino y grupos heterociclilo de 3 a 10 miembros saturados que contienen nitrógeno unidos a través del átomo de nitrógeno al anillo de piridina, estando todos ellos no sustituidos, R⁴ es un átomo de hidrógeno y R⁵ es un grupo de fórmula (III)



en la que q es un número entero seleccionado de 1 ó 2, A representa un enlace directo o un grupo -CONH- y G² es un grupo seleccionado de arilo C₅ a C₁₄, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros; estando el grupo G² opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alcoxi C₁ a C₈, oxo y grupos R¹⁶OCO-; donde R¹⁶ es como se ha definido anteriormente.

12. Un derivado de piridotienopirimidina de fórmula (I)



ES 2 321 966 T3

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables, en la que

G¹ representa un grupo seleccionado de -CR⁶R⁷- o -NR⁶, seleccionándose R⁶ y R⁷ independientemente de entre átomos de hidrógeno o grupos alquilo C₁₋₄

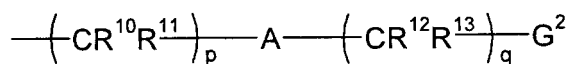
m y n son números enteros seleccionados de 0 ó 1

R¹ se selecciona de grupos alquilo C₁₋₄

R² se selecciona de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄

R³ representa un grupo seleccionado de grupos alquilo C₁ a C₂₀, amino, mono(alquil C₁ a C₁₀)amino, di(alquil C₁ a C₁₀)amino, arilo C₅ a C₁₄, heteroarilo de 5 a 14 miembros y grupos heterociclilo de 3 a 10 miembros saturados que contienen nitrógeno unidos a través del átomo de nitrógeno al anillo de piridina, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alquilo C₁ a C₂₀, (alcoxi C₁ a C₁₀)(alquilo C₁ a C₂₀), (aril C₅ a C₁₄)(alquilo C₁ a C₂₀), R⁸OCO-, alcoxi C₁ a C₁₀, R⁸R⁹NCO-, -CN, -CF₃, -NR⁸R⁹, -SR⁸ y -SO₂NH₂, seleccionándose R⁸ y R⁹ independientemente de entre átomos de hidrógeno o grupos alquilo C₁₋₄

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, grupos alquilo y grupos de fórmula (II):



(II)

en la que p y q son números enteros seleccionados de 1, 2 y 3; A es un enlace directo o un grupo seleccionado de -CONR¹⁴-, -NR¹⁴CO-, -O-, -COO-, -OCO-, -NR¹⁴COO-, -OCONR¹⁴-, -NR¹⁴CONR¹⁵-, -S-, -SO-, -SO₂-, -COS- y -SCO-; y G² es un grupo seleccionado de arilo C₅ a C₁₄, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros; estando los grupos alquilo C₁ a C₂₀ y el grupo G² opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alquilo C₁ a C₂₀, (alcoxi C₁ a C₁₀)(alquilo C₁ a C₂₀), (aril C₅ a C₁₄)(alquilo C₁ a C₂₀), R¹⁶OCO-, hidroxilo, alcoxi C₁ a C₁₀, oxo, R¹⁶R¹⁷NCO-, -CN, -CF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -SR¹⁶ y -SO₂NH₂; seleccionándose los grupos R¹⁰ a R¹⁷ independientemente de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que G¹ es un grupo -CR⁶R⁷-.

14. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que G¹ es un grupo -CH₂-.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que R¹ y R² son ambos grupos metilo.

16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en el que m y n tienen ambos el valor de 1.

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en el que R³ se selecciona de grupos mono(alquil C₁ a C₁₀)amino, di(alquil C₁ a C₁₀)amino y grupos heterociclilo de 3 a 10 miembros saturados que contienen nitrógeno unidos a través del átomo de nitrógeno al anillo de piridina, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alquilo C₁ a C₂₀, (alcoxi C₁ a C₁₀)(alquilo C₁ a C₂₀), (aril C₅ a C₁₄)(alquilo C₁ a C₂₀), R⁸OCO-, alcoxi C₁ a C₁₀, R⁸R⁹NCO-, -CN, -CF₃, -NR⁸R⁹, -SR⁸ y -SO₂NH₂, seleccionándose R⁸ y R⁹ independientemente de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄.

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en el que R³ se selecciona de grupos mono(alquil C₁ a C₁₀)amino, di(alquil C₁ a C₁₀)amino y grupos heterociclilo de 3 a 10 miembros saturados que contienen nitrógeno unidos a través del átomo de nitrógeno al anillo de piridina, estando todos ellos no sustituidos.

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno.

ES 2 321 966 T3

20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 19, en el que R⁵ es un grupo de fórmula (III)



10 en la que q es un número entero seleccionado de 1 ó 2, A representa un enlace directo o un grupo -CONH- y G² es un grupo seleccionado de arilo C₅ a C₁₄, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros; estando el grupo G² opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alquilo C₁ a C₂₀, (alcoxi C₁ a C₁₀)(alquilo C₁ a C₂₀), (aril C₅ a C₁₄)(alquilo C₁ a C₂₀), R¹⁶OCO-, hidroxilo, alcoxi C₁ a C₁₀, oxo, R¹⁶R¹⁷NCO-, -CN, -CF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -SR¹⁶ y -SO₂NH₂; seleccionándose los grupos R¹⁶ y R¹⁷ independientemente de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄.

21. Un compuesto según la reivindicación 20, en el que el grupo G² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alcoxi C₁ a C₁₀ y grupos R¹⁶OCO-; seleccionándose R¹⁶ de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄.

22. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 21, en el que G¹ es un grupo -CH₂-, R¹ y R² son ambos grupos metilo, m y n tienen ambos el mismo valor de 1, R³ se selecciona de grupos mono(alquilo C₁ a C₁₀) amino, di(alquilo C₁ a C₁₀) amino y grupos heterociclilo de 3 a 10 miembros saturados que contienen nitrógeno unidos a través del átomo de nitrógeno al anillo de piridina, estando todos ellos no sustituidos, R⁴ es un átomo de hidrógeno y R⁵ es un grupo de fórmula (III)



35 en la que q es un número entero seleccionado de 1 ó 2, A representa un enlace directo o un grupo -CONH- y G² es un grupo seleccionado de arilo C₅ a C₁₄, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros; estando el grupo G² opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alcoxi C₁ a C₁₀, oxo y grupos R¹⁶OCO-; seleccionándose R¹⁶ de entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄.

40 23. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 22 que es uno de:

2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

45 2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(piridin-4-ilmétíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(piridin-3-ilmétíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

50 2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(piridin-2-ilmétíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

55 N-(2-Metoxibencil)-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

N-(2,3-Dimetoxibencil)-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

60 4-[[2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]metil]bencenosulfonamida

2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(2-piridin-2-iletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

65 2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-N-(1-naftilmétíl)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

ES 2 321 966 T3

N-(2-Furilmetil)-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

N-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]-2,2-dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

5 1-{3-[(2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona

10 2,2-Dimetil-N-(2-morfolin-4-iletil)-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

2,2-Dimetil-N-(piridin-4-ilmetil)-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

15 2,2-Dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

2,2-Dimetil-N-(piridin-2-ilmetil)-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

20 N-(2,3-Dimetoxibencil)-2,2-dimetil-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

25 1-{3-[(2,2-Dimetil-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona

4-{2-[(2,2-Dimetil-5-tiomorfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo

30 2,2-Dimetil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

2,2-Dimetil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

35 2,2-Dimetil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

40 2,2-Dimetil-N-(2-morfolin-4-iletil)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

2,2-Dimetil-N-(piridin-4-ilmetil)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

45 (2,2-Dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

2,2-Dimetil-N-(piridin-2-ilmetil)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

50 N-(2-Metoxibencil)-2,2-dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

55 N-(2,3-Dimetoxibencil)-2,2-dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

N-(2-Furilmetil)-2,2-dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

60 N-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]-2,2-dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

1-{3-[(2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona

65 4-{2-[(2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo

ES 2 321 966 T3

- 2,2-Dimetil-N-(2-piperazin-1-iletel)-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 5 2,2-Dimetil-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- N²-(2,2 - Dimetil - 5 - pirrolidin - 1 - il - 1,2,3,4 - tetrahidropirimido [4',5':4,5] tieno [2,3 - c] isoquinolin - 8 - il) - N¹-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)glicinamida
- 10 2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il-N-(quinolin-3-ilmetil)-1,2,3,4-hidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il-N-(isoquinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 15 N⁵,N⁵,2,2-tetrametil-N⁸-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina
- 20 N⁵,N⁵,2,2-Tetrametil-N⁸-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina
- N⁸-(2,3-Dimetoxibencil)-N⁵,N⁵,2,2-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina
- 25 N⁸-[2-(1H-Imidazol-5-il)etil]-N⁵,N⁵,2,2-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina
- 1-(3-{[5-(Dimetilamino)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il]amino}propil)pirrolidin-2-ona
- 30 4-(2-{[5-(Dimetilamino)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il]amino}etil)piperazin-1-carboxilato de etilo
- 35 N⁵,N⁵,2,2-Tetrametil-N⁸-(2-piperazin-1-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina
- 3-{[5-(Dimetilamino)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il]amino}propanonitrilo
- 40 8-Etoxi-N,N,2,2-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5-amina
- N⁵-Etil-N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina
- 45 N⁵-Etil-N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina
- N⁵-Etil-N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina
- 50 N⁵-Etil-N⁵,2,2-trimetil-N⁸-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina
- 55 N⁵-Etil-N⁸-(2-furilmetil)-N⁵,2,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina
- N⁵-Etil-N⁸-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-N⁵,2,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina
- 60 1-[3-({5-[Etil(metil)amino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il]amino}propil)pirrolidin-2-ona
- N²-{5-[Etil(metil)amino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il}-N¹-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)glicinamida
- 65 2,2,5-Trimetil-N-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 2,2,5-Trimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina

ES 2 321 966 T3

- 1-3-[(2,2,5-Trimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona
- 5-Isobutil-2,2-dimetil-N-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 5-Isobutil-2,2-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 1-3-[(5-Isobutil-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona
- 4-2-[(5-Isobutil-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)amino]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo
- 5-(2-Furil)-2,2-dimetil-N-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 5-(2-Furil)-2,2-dimetil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 5-(2-Furil)-2,2-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 5-(2-Furil)-2,2-dimetil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 1-3-[[5-(2-Furil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il]amino]propil}pirrolidin-2-ona
- 4-2-[[5-(2-Furil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il]amino]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo
- 5-(3-Furil)-2,2-dimetil-N-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 5-(3-Furil)-2,2-dimetil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 5-(3-Furil)-2,2-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 5-(3-Furil)-2,2-dimetil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 5-(3-Furil)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-amina
- 1-3-[[5-(3-Furil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il]amino]propil}pirrolidin-2-ona
- 4-2-[[5-(3-Furil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il]amino]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo
- 2,2,3-Trimetil-5-morfolin-4-il-N-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-amina
- 2,2,3-Trimetil-5-morfolin-4-il-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-amina
- N-(2-Metoxibencil)-2,2,3-trimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-amina
- N⁴,N⁴,2,2-Tetrametil-N⁷-(2-morfolin-4-iletel)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina
- N⁴, N⁴, 2, 2-Tetrametil-N⁷-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina
- 1-3-[[4-(Dimetilamino)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il]amino]propil}pirrolidin-2-ona
- N⁷-(2-Furilmetil)-N⁴, N⁴, 2, 2-tetrametil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina

ES 2 321 966 T3

- 2,2-Dimetil-4-morfolin-4-il-7-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina
- 5 N⁴,N⁴,1,1-Tetrametil-N⁷-(2-morfolin-4-iletil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina
- N⁴,N⁴,1,1-Tetrametil-N⁷-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina
- 10 4-(2-{[4-(Dimetilamino)-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il]amino}etil)piperazincarboxilato de etilo
- 15 1-(3-{[4-(Dimetilamino)-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il]amino}propil)pirrolidin-2-ona
- N⁷-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]-N⁴,N⁴,1,1-tetrametil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina
- 20 N⁷-(2-Furilmetil)-N⁴,N⁴,1,1-tetrametil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina
- N⁷-(2,3-Dimetoxibencil)-N⁴,N⁴,1,1-tetrametil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina
- 25 1,1-Dimetil-4-morfolin-4-il-N⁷-(2-morfolin-4-iletil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina
- 1,1-Dimetil-4-morfolin-4-il-N⁷-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina
- 30 1-(3-{[4-(Morfolin-4-il)-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il]amino}propil)pirrolidin-2-ona
- 2,2-Dimetil-7-(2-morfolin-4-iletil)-4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina
- 35 2,2-Dimetil-7-(piridin-3-ilmetil)-4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina
- 40 2-[(2,2-Dimetil-4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)(2-morfolin-4-iletil)amino]etanol
- 2-[(2,2-Dimetil-5-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)-(2-morfolin-4-iletil)amino]etanol
- 45 N,N,2,2-Tetrametil-4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina
- 2,2-Dimetil-N-(2-morfolin-4-iletil)-N-(piridin-3-ilmetil)-4-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-amina
- 50 N⁴-Etil-N⁴,2,2-trimetil-N⁷-(2-morfolin-4-iletil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina
- 55 N⁴-Etil-N⁴,2,2-trimetil-N⁷-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina
- 1-[3-({4-[Etil(metil)amino]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il}amino)propil]pirrolidin-2-ona
- 60 N⁷-(2,3-Dimetoxibencil)-N⁴-etil-N⁴,2,2-trimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina
- 2-({4-[Etil(metil)amino]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il}(2-morfolin-4-iletil)amino)etanol
- 65 N⁴-Etil-N⁴,2,2-trimetil-N⁷-(2-morfolin-4-iletil)-N⁷-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4,7-diamina

ES 2 321 966 T3

2,2-Dimetil-4-morfolin-4-il-N-(2-morfolin-4-iletil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d] pirimidin-7-amina

5 2-[(2,2-Dimetil-4-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)(2-morfolin-4-iletil)amino]etanol

N-(2,3-Dimetoxibencil)-2,2-dimetil-4-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d] pirimidin-7-amina

10 1-{3-[(2,2-Dimetil-4-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4',5']pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-7-il) amino]propil}pirrolidin-2-ona

2-[(2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)(2-morfolin-4-iletil)amino]etanol

15 2-[(2,2-Dimetil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-8-il)(piridin-3-ilmetil)amino]etanol

20 N⁵,2,2-Trimetil-N⁸-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

N⁵,2,2-Trimetil-N⁸-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-c]isoquinolin-5,8-diamina

25 1-(3-{[2,2 - Dimetil - 5-(metilamino) - 1,2,3,4 - tetrahidropirimido [4',5':4,5] tieno [2,3 - c] isoquinolin - 8 - il] amino}propil)pirrolidin-2-ona

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 23 en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 25. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para uso en el tratamiento de un sujeto que padece un estado patológico o enfermedad que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

35 26. Un producto de combinación que comprende:

(i) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 23; y

40 (ii) otro compuesto seleccionado de (a) esteroides, (b) agentes inmunosupresores, (c) bloqueadores del receptor de linfocitos T y (d) fármacos antiinflamatorios

para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo de un ser humano o animal.

45

50

55

60

65