



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 018**

51 Int. Cl.:  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**A61P 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03792485 .9**  
96 Fecha de presentación : **19.08.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1543012**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2005**

54 Título: **Derivados de 6H-tien[2,3-b]pirrol como antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).**

30 Prioridad: **21.08.2002 EP 02292074**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2008**

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**  
**151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es: **Foote, Kevin Michael;**  
**Matusiak, Zbigniew;**  
**Dossetter, Alexander G.;**  
**Arnould, Jean Claude;**  
**Lamorlette, Maryannick Andree;**  
**Delouvie, Benedicte y**  
**Hamon, Annie**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 308 018 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de 6H-tien[2,3-b]pirrol como antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

5 La presente invención se refiere a compuestos que son antagonistas de la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas, al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento, a un método de tratamiento terapéutico usando dicho compuesto y a procedimientos para producir los compuestos.

10 La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es un decapeptido que es segregado por el hipotálamo a la circulación portal hipofisaria en respuesta a estímulos neurales y/o químicos, produciendo la biosíntesis y liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) por la pituitaria. La GnRH también se conoce con otros nombres, que incluyen gonadoliberina, hormona liberadora de LH (LHRH), hormona liberadora de FSH (FSH RH) y factor de liberación de LH/FSH (LH/FSH RF).

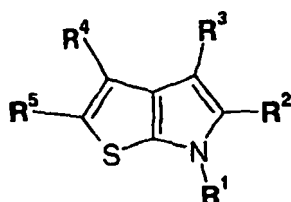
15 La GnRH tiene una función importante en la regulación de la acción de la LH y FSH (por regulación de sus niveles), y por lo tanto tiene una función en la regulación de los niveles de esteroides gonadales en ambos sexos, incluyendo las hormonas sexuales progesterona, estrógenos y andrógenos. Se pueden encontrar más discusiones de la GnRH en los documentos WO 98/5519 y WO 97/14697, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria por referencia.

20 Se cree que varias enfermedades se beneficiarían de la regulación de la actividad de la GnRH, en particular por el antagonismo de dicha actividad. Estas incluyen afecciones relacionadas con hormonas sexuales, tales como el cáncer dependiente de hormonas sexuales, hipertrofia prostática benigna y miomas del útero. Los ejemplos de cánceres dependientes de hormonas sexuales son el cáncer prostático, cáncer uterino, cáncer de mama y adenoma hipofisario gonadotrófico.

25 Los siguientes documentos describen compuestos que se pretende que actúan como antagonistas de la GnRH: WO 97/21435, WO 97/21703, WO 97/21704, WO 97/21707, WO 55116, WO 98/55119, WO 98/55123, WO 98/55470, WO 98/55479, WO 99/21553, WO 99/21557, WO 99/41251, WO 99/41252, WO 00/04013, WO 00/69433, WO 99/51231, WO 99/51232, WO 99/51233, WO 99/51234, WO 99/51595, WO 99/51596, WO 00/53178, WO 00/53180, WO 00/53179, WO 00/53181, WO 00/53185, WO 00/53602, WO 02/066477, WO 02/066478, WO 02/06645 y WO 02/092565.

30 El siguiente documento describe compuestos que se pretende que actúan como antagonistas de la GnRH: WO 02/24703.

35 Sería conveniente proporcionar más compuestos, siendo dichos compuestos antagonistas de la GnRH. Por lo tanto, según el primer aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de Fórmula (I),



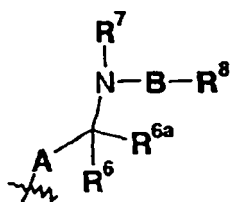
45 **Fórmula (I)**

50 en la que:

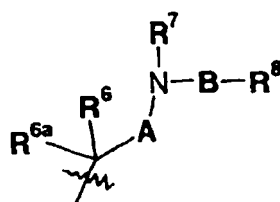
R<sup>1</sup> se selecciona de: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alcanilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido;

55 R<sup>2</sup> es un anillo aromático mono o bicíclico opcionalmente sustituido;

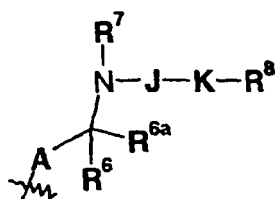
R<sup>3</sup> se selecciona de un grupo de Fórmula (IIa) a Fórmula (IIf):



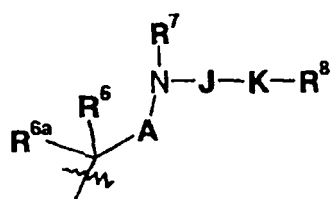
65 **Fórmula (IIa)**



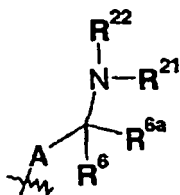
**Fórmula (IIb)**



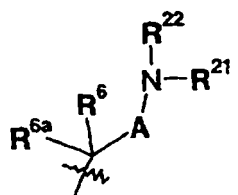
Fórmula (IIc)



Fórmula (IIId)



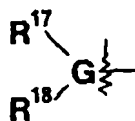
Fórmula (IIe)



Fórmula (IIIf)

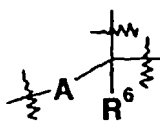
25  $R^4$  se selecciona de: hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, perfluoroalquilo  $C_{1-3}$ , ciano, nitro, halógeno,  $R^9O(CH_2)_m-$ ,  $R^9C(O)N(R^{10})(CH_2)_m-$ ,  $R^9R^{10}NC(O)N(R^{10})(CH_2)_m-$ ,  $R^9S(O_n)(CH_2)_m-$  o  $R^9R^{10}NC(O)-(CR^9R^{10})_i(CH_2)_m-$ ,

30  $R^5$  es un grupo de fórmula (III):

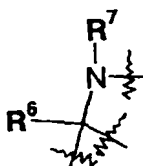


Fórmula (III)

40  $R^6$  y  $R^{6a}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, flúor, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, o  $R^6$  y  $R^{6a}$  considerados juntos y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-7 miembros, o  $R^6$  y  $R^{6a}$  considerados juntos y el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo; o cuando A no es un enlace directo, el grupo



50 forma un anillo carbocíclico de 3-7 átomos de carbono o un anillo heterocíclico que contiene uno o más heteroátomos; o el grupo



60 forma un anillo heterocíclico que contiene 3-7 átomos de carbono y uno o más heteroátomos;

65  $R^7$  se selecciona de: hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, aril-alquilo( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclil-alquilo( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido,  $R^9O$ -alquilo( $C_{1-6}$ )-,  $R^9R^{10}N$ -alquilo( $C_{1-6}$ )-,

$R^9R^{10}NC(O)$ -alquilo( $C_{1-6}$ ),  $-C(NR^9R^{10})-NH$ ;

## ES 2 308 018 T3

o cuando R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula (IIc) o (IIId) R<sup>7</sup> también puede ser de fórmula



5

R<sup>8</sup> se selecciona de:

(i) hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxilo, hidroxilo-alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, N-alquilo(C<sub>1-4</sub>)amino, N,N-di-alquilo(C<sub>1-4</sub>)amino, alquilo(C<sub>1-6</sub>)-S(O<sub>n</sub>)-, -O-R<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(O)-R<sup>b</sup>, -C(O)O-R<sup>b</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, NH-C(O)-R<sup>b</sup> o -S(O<sub>n</sub>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,

10

en los que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, N-alquilo(C<sub>1-4</sub>)amino,

15

N,N-di-alquilo(C<sub>1-4</sub>)amino, HO-alquilo(C<sub>2-4</sub>)-NH- o HO-alquilo(C<sub>2-4</sub>)-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)-;

(ii) nitro cuando B es un grupo de fórmula (IV) y X es CH y p es 0;

(iii) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo o aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>;

20

(iv) -(Q)-arilo, -(Q)-heterociclilo, -aril-(Q)-arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>

25

en los que -(Q)- se selecciona de E, F o un enlace directo;

(v) heterociclilo o heterociclilo-alquilo(C<sub>1-6</sub>), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>;

30

(vi) un grupo seleccionado de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente de: hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 3-7 átomos, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> considerados juntos pueden formar un anillo de 3-9 átomos opcionalmente sustituido, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> considerados juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

35

R<sup>11</sup> se selecciona de: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, o N(R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>);

40

R<sup>12</sup> se selecciona de: hidrógeno, hidroxilo, R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N(CH<sub>2</sub>)<sub>cc-</sub>, R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>NC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>cc-</sub>, alquilo(C<sub>1-6</sub>)-C(O)N(R<sup>9</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>cc-</sub> opcionalmente sustituido, R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>NC(O)N(R<sup>9</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>cc-</sub>, R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>NC(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>cc-</sub>, alquilo(C<sub>1-6</sub>)-OC(O)N(R<sup>9</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>cc-</sub> opcionalmente sustituido, alquilo(C<sub>1-6</sub>)-SO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)- opcionalmente sustituido, arilo-SO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)-opcionalmente sustituido, perfluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>)-SO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)-; alquilo(C<sub>1-6</sub>)-N(R<sup>9</sup>)SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, aril-N(R<sup>9</sup>)SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, perfluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>)-N(R<sup>9</sup>)SO<sub>2</sub>-, alcanilo(C<sub>1-6</sub>)-N(R<sup>9</sup>)SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido; aril-C(O)N(R<sup>9</sup>)SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, alquilo(C<sub>1-6</sub>)-S(O<sub>n</sub>)- opcionalmente sustituido, aril-S(O<sub>n</sub>)- opcionalmente sustituido, perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, perfluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, carboxilo, halógeno, nitro o ciano;

45

R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan independientemente de: hidrógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alcanilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, ciano, nitro, perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, perfluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, R<sup>9</sup>O(CH<sub>2</sub>)<sub>s-</sub>, R<sup>9</sup>(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>s-</sub>, R<sup>9</sup>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s-</sub>, R<sup>16</sup>S(O<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>s-</sub>, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s-</sub> o halógeno;

50

R<sup>15</sup> se selecciona de: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, R<sup>19</sup>OC(O)-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)-, R<sup>9</sup>C(O)-, R<sup>9</sup>S(O<sub>n</sub>)-;

55

R<sup>16</sup> se selecciona de: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub> o arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>17</sup> se selecciona independientemente de: hidrógeno, hidroxilo, ciano o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido;

60

R<sup>18</sup> es un grupo de fórmula R<sup>18a</sup>-C(R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>0-1-</sub> en la que R<sup>18a</sup> se selecciona de: R<sup>19</sup>OC(O)-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>N-, R<sup>9</sup>C(O)-, R<sup>9</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NSO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)-, R<sup>9</sup>C(O)O-, R<sup>9</sup>OC(O)-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)O-, R<sup>9</sup>O-, R<sup>9</sup>S(O<sub>n</sub>)-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NS(O<sub>n</sub>)-, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido; o

65

R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> cuando se consideran juntos forman un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 3-7 átomos o heterociclilo opcionalmente sustituido;

## ES 2 308 018 T3

R<sup>19</sup> se selecciona de: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterociclil-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido;

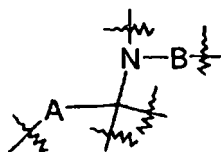
5 R<sup>20</sup> se selecciona de R<sup>12</sup> o R<sup>13</sup>;

R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclil-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, -(alquil C<sub>1-5</sub>)<sub>aa</sub>-S(O)<sub>n</sub>-(alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>bb</sub>-; R<sup>9</sup>N<sup>10</sup>N-alquilo(C<sub>2-6</sub>), R<sup>9</sup>O-alquilo(C<sub>2-6</sub>) o R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)-alquilo(C<sub>2-6</sub>), con la condición de que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> independientemente o considerados juntos no son arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; o

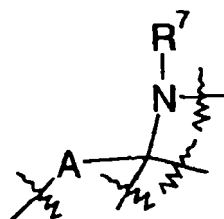
15 R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> considerados juntos forman un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido;

A se selecciona de:

- (i) un enlace directo;
- 20 (ii) alqueno C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de: alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido;
- 25 (iii) un anillo carbocíclico de 3-7 átomos;
- (iv) un grupo carbonilo o -C(O)-C(R<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)-, en el que R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-2</sub>; o cuando R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula (IIa) o (IIb), el grupo



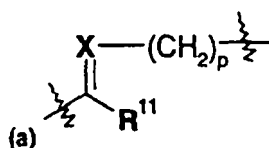
35 forma un anillo heterocíclico que contiene 3-7 átomos de carbono y uno o más heteroátomos; o cuando R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula (IIa), (IIb), (IIc) o (IId), el grupo



40 forma un anillo heterocíclico que contiene 3-7 átomos de carbono y uno o más heteroátomos;

B se selecciona de:

- 55 (i) un enlace directo;
  - (ii) un grupo de fórmula (IV)
- en la que:



65 **Fórmula (IV)**

## ES 2 308 018 T3

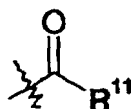
X se selecciona de N, CH o un anillo heterocíclico saturado;

en la que en la posición (a) la fórmula (IV) está unida al átomo de nitrógeno y el grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> está unido a R<sup>8</sup>; y

(iii) un grupo independientemente seleccionado de: alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, alquenileno C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-5</sub>)<sub>aa</sub>-S(O<sub>n</sub>)-(alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>bb</sub>-, (alquil C<sub>1-5</sub>)<sub>aa</sub>-O-(alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>bb</sub>- o (alquil C<sub>1-5</sub>)<sub>aa</sub>-N(R<sup>15</sup>)-(alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>bb</sub>,

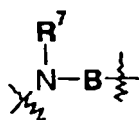
en el que R<sup>15</sup> y la cadena de (alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>aa</sub> o (alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>bb</sub> pueden estar unidos para formar un anillo;

o el grupo -B-R<sup>8</sup> representa un grupo de fórmula (V)

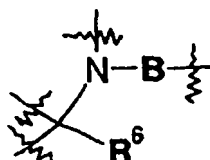


**Fórmula (V);**

o el grupo



junto forma un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene 4-7 átomos de carbono; o el grupo



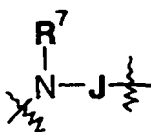
forma un anillo heterocíclico que contiene 3-7 átomos de carbono y uno o más heteroátomos;

E es -O-, -S(O<sub>n</sub>), -C(O)-, -NR<sup>15</sup>- o -C(R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>q</sub>;

F es -E(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>E-;

G se selecciona de: hidrógeno, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, N, O, S(O<sub>n</sub>), C(O), C(R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, alquinileno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o un enlace directo a R<sup>18</sup>,

J es un grupo de fórmula: -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-L-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>- en la que cuando s es mayor que 0, el grupo alquileo está opcionalmente sustituido, o el grupo



junto forma un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene 4-7 átomos de carbono;

## ES 2 308 018 T3

K se selecciona de: un enlace directo,  $-(\text{CH}_2)_{s1}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_{s1}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{s2}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_{s1}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{s2}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_{s1}-\text{S}(\text{O}_n)-(\text{CH}_2)_{s2}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_{s1}-\text{N}(\text{R}^{18})-(\text{CH}_2)_{s2}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_{s1}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)-(\text{CH}_2)_{s2}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_{s1}-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{s2}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_{s1}-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)-(\text{CH}_2)_{s2}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_{s1}-\text{OC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{s2}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_{s1}-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2)_{s2}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_{s1}-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2)_{s2}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_{s1}-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)-(\text{CH}_2)_{s2}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_{s1}-\text{OS}(\text{O}_n)-(\text{CH}_2)_{s2}-$ , o  $-(\text{CH}_2)_{s1}-\text{S}(\text{O}_n)-\text{O}-(\text{CH}_2)_{s2}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_{s1}-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^9)-(\text{CH}_2)_{s2}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_{s1}-\text{N}(\text{R}^9)\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{s2}-$ ; en los que los grupos  $-(\text{CH}_2)_{s1}-$  y  $-(\text{CH}_2)_{s2}-$  están independientemente opcionalmente sustituidos con hidroxilo o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

L se selecciona de arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

10 m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 2;

15 p es un número entero de 0 a 4;

q es un número entero de 0 a 4;

r es un número entero de 0 a 4;

20 s es un número entero de 0 a 4;

s1 y s2 se seleccionan independientemente de un número entero de 0 a 4, y s1+s2 es menor o igual a 4; y

t es un número entero de 0 a 4;

25

aa y bb se seleccionan independientemente de 0 ó 1;

cc es un número entero de 0 a 2;

30

con la condición de que

(i) cuando G es hidrógeno, halógeno, CN o  $\text{NO}_2$ , entonces  $\text{R}^{17}$  y  $\text{R}^{18}$  están ambos ausentes;

35

(ii) cuando G es O,  $\text{S}(\text{O}_n)$ ,  $\text{C}(\text{O})$  o  $\text{C}(\text{R}^{11}\text{R}^{12})_t$ , entonces G está sustituido con un solo grupo independientemente seleccionado de la definición de  $\text{R}^{17}$  o  $\text{R}^{18}$ , y cuando G es un enlace directo a  $\text{R}^{18}$  entonces G está sustituido con un solo grupo seleccionado de  $\text{R}^{18}$ ; y

40

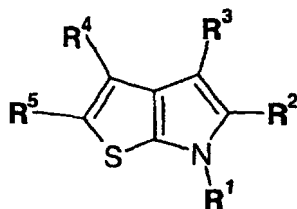
(iii) cuando  $\text{R}^3$  es un grupo de fórmula (IIb), B es un grupo de fórmula (TV),  $\text{R}^8$  se selecciona del grupo (i) o (ii) anteriores,  $\text{R}^{1T}$  es un grupo de fórmula  $\text{N}(\text{R}^{10}\text{R}^{11})$  y  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^5$  son como se definieron anteriormente, entonces  $\text{R}^4$  no puede ser hidrógeno;

o una sal, profármaco o solvato del mismo.

45

De acuerdo con otra característica del primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia),

50



55

Fórmula (Ia)

60

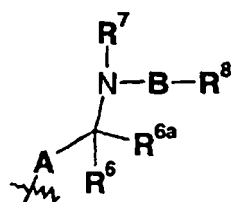
en el que:

65

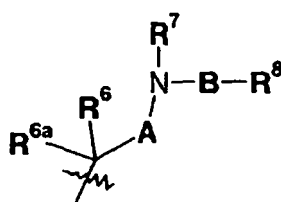
$\text{R}^1$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido, alcanilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido;

$\text{R}^2$  es un anillo aromático mono o bicíclico opcionalmente sustituido;

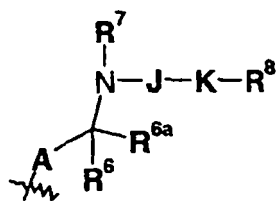
R<sup>3</sup> se selecciona de un grupo de Fórmula (IIa) a Fórmula (IIf):



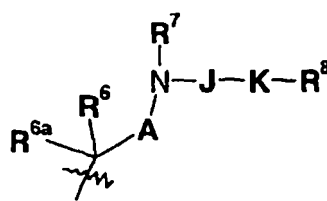
Fórmula (IIa)



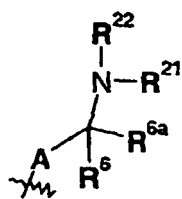
Fórmula (IIb)



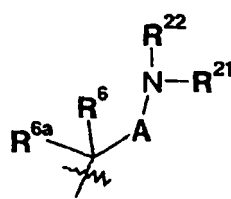
Fórmula (IIc)



Fórmula (II d)



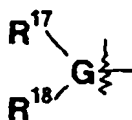
Fórmula (IIe)



Fórmula (II f)

R<sup>4</sup> se selecciona de: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano, nitro, halógeno, R<sup>9</sup>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>9</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, R<sup>9</sup>S(O)<sub>n</sub>- o R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)-(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>-;

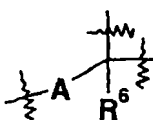
R<sup>5</sup> es un grupo de fórmula (III):



Fórmula (III)

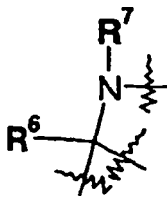
R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, o R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> considerados juntos y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-7 miembros, o R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> considerados juntos y el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

o cuando A no es un enlace directo, el grupo



## ES 2 308 018 T3

forma un anillo carbocíclico de 3-7 átomos de carbono o un anillo heterocíclico que contiene uno o más heteroátomos; o el grupo



forma un anillo heterocíclico que contiene 3-7 átomos de carbono y uno o más heteroátomos;

$R^7$  se selecciona de: hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, aril-alquilo( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliil-alquilo( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido,  $R^9O$ -alquilo( $C_{1-6}$ )-,  $R^9R^{10}N$ -alquilo( $C_{1-6}$ )-,

$R^9R^{10} NC(O)$ -alquilo( $C_{1-6}$ ),  $-C(NR^9R^{10})=NH$ ;

o cuando  $R^3$  es un grupo de fórmula (IIc) o (IId),  $R^7$  es de fórmula  $-J-K-R^8$ ;

$R^8$  se selecciona de:

(i) hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi( $C_{1-4}$ )-alquilo( $C_{1-4}$ ), hidroxil, hidroxil-alquilo  $C_{1-6}$ , ciano,  $N$ -alquil( $C_{1-4}$ )amino,  $N,N$ -di-alquil( $C_{1-4}$ )amino, alquil( $C_{1-6}$ )- $S(O_n)$ -,  $-O-R^b$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(O)-R^b$ ,  $-C(O)O-R^b$ ,  $-CONR^bR^c$  o  $NH-C(O)-R^b$ ,

en los que  $R^b$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con hidroxil, amino,  $N$ -alquil( $C_{1-4}$ )amino,

$N,N$ -di-alquil( $C_{1-4}$ )amino,  $HO$ -alquil( $C_{2-4}$ )- $NH$ - o  $HO$ -alquil( $C_{2-4}$ )- $N$ (alquilo  $C_{1-4}$ )-;

(ii) nitro cuando  $B$  es un grupo de fórmula (IV) y  $X$  es  $CH$  y  $p$  es 0;

(iii) cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo o aril-alquilo( $C_{1-6}$ ) cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$ ;

(iv)  $-(Q)$ -arilo,  $-(Q)$ -heterociclilo,  $-(Q)$ -arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$

en los que  $-(Q)$ - se selecciona de  $E$ ,  $F$  o un enlace directo;

(v) heterociclilo o heterocicliil-alquilo( $C_{1-6}$ ) cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$ ;

(vi) un grupo seleccionado de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$ ;

$R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan independientemente de: hidrógeno, hidroxil, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 3-7 átomos, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliil-alquilo( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, o  $R^9$  y  $R^{10}$  considerados juntos pueden formar un anillo de 3-9 átomos opcionalmente sustituido, o  $R^9$  y  $R^{10}$  considerados junto con el átomos de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

$R^{11}$  se selecciona de: hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, o  $N(R^9R^{10})$ ;

$R^{12}$  se selecciona de: hidrógeno, hidroxil,  $R^{17}R^{18}N$ -, alquil( $C_{1-6}$ )- $SO_2N(R^9)$ - opcionalmente sustituido, arilo- $SO_2N(R^9)$ - opcionalmente sustituido,

perfluoroalquil( $C_{1-3}$ )- $SO_2N(R^9)$ -; alquil( $C_{1-6}$ )- $N(R^9)SO_2$ - opcionalmente sustituido, aril- $N(R^9)SO_2$ - opcionalmente sustituido, perfluoroalquil( $C_{1-3}$ )- $N(R^9)SO_2$ -, alcanoil( $C_{1-6}$ )- $N(R^9)SO_2$ - opcionalmente sustituido; aril- $(O)N(R^9)SO_2$ - opcionalmente sustituido, alquil( $C_{1-6}$ )- $S(O_n)$ - opcionalmente sustituido, aril- $S(O_n)$ - opcionalmente sustituido, perfluoroalquilo  $C_{1-3}$ , perfluoroalcoxi  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, carboxil, halógeno, nitro o ciano;

$R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente de: hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, ciano, nitro, perfluoroalquilo  $C_{1-3}$ , perfluoroalcoxi  $C_{1-3}$ , arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido,  $R^9O(CH_2)_s$ -,  $R^9(O)O(CH_2)_s$ -,  $R^9OC(O)(CH_2)_s$ -,  $R^{16}(O_n)(CH_2)_s$ -,  $R^9R^{10}NC(O)(CH_2)_s$ - o halógeno;

## ES 2 308 018 T3

R<sup>15</sup> se selecciona de: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, R<sup>19</sup>OC(O)-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)-, R<sup>9</sup>C(O)-, R<sup>9</sup>S(O<sub>n</sub>)-;

R<sup>16</sup> se selecciona de: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub> o arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>17</sup> se selecciona independientemente de: hidrógeno, hidroxilo, ciano o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>18</sup> es un grupo de fórmula R<sup>18a</sup>-C(R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>0-1</sub>- en la que R<sup>18a</sup> se selecciona de: R<sup>19</sup>OC(O)-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>N-, R<sup>9</sup>C(O)-, R<sup>9</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NSO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)-, R<sup>9</sup>C(O)O-, R<sup>9</sup>OC(O)-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)O-, R<sup>9</sup>O-, R<sup>9</sup>S(O<sub>n</sub>)-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NS(O<sub>n</sub>)-, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> cuando se consideran juntos forman un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 3-7 átomos o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R<sup>19</sup> se selecciona de: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterociclil-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido;

R<sup>20</sup> se selecciona de R<sup>12</sup> o R<sup>13</sup>;

R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclil-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, -(alquil C<sub>1-5</sub>)<sub>aa</sub>-S(O<sub>n</sub>)-(alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>bb</sub>-; R<sup>9</sup>N<sup>10</sup>N-alquilo(C<sub>2-6</sub>), R<sup>9</sup>O-alquilo(C<sub>2-6</sub>) o R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)-alquilo(C<sub>2-6</sub>), con la condición de que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> independientemente o considerados juntos no son arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; o

R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> considerados juntos forman un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido;

A se selecciona de:

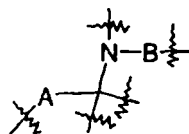
(i) un enlace directo;

(ii) alqueno C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de: alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido o aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) sustituido;

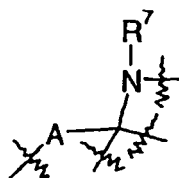
(iii) un anillo carbocíclico de 3-7 átomos;

(iv) un grupo carbonilo;

o cuando R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula (IIa) o (IIb), el grupo



forma un anillo heterocíclico que contiene 3-7 átomos de carbono y uno o más heteroátomos; o cuando R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula (IIa), (IIb), (IIc) o (IId), el grupo

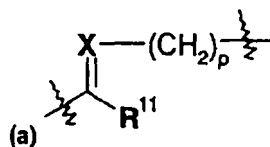


forma un anillo heterocíclico que contiene 3-7 átomos de carbono y uno o más heteroátomos;

## ES 2 308 018 T3

B se selecciona de:

- (i) un enlace directo;
- (ii) un grupo de fórmula (IV)



**Fórmula (IV)**

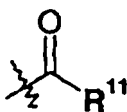
en la que:

X se selecciona de N, CH o un anillo heterocíclico saturado;

en la que en la posición (a) la fórmula (IV) está unida al átomo de nitrógeno y el grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> está unido a R<sup>8</sup>; y

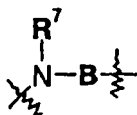
- (iii) un grupo independientemente seleccionado de: alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, alquilenilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-5</sub>)<sub>aa</sub>-S(O<sub>n</sub>)-(alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>bb</sub>-, (alquil C<sub>1-5</sub>)<sub>aa</sub>-O-(alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>bb</sub>- o (alquil C<sub>1-5</sub>)<sub>aa</sub>-N(R<sup>15</sup>)-(alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>bb</sub>,

en los que R<sup>15</sup> y la cadena de (alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>aa</sub> o (alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>bb</sub> pueden estar unidos para formar un anillo; o el grupo -B-R<sup>8</sup> representa un grupo de fórmula (V)

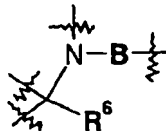


**Fórmula (V);**

o el grupo



junto forma un anillo heterocíclico que contiene 5-7 átomos de carbono; o el grupo



forma un anillo heterocíclico que contiene 3-7 átomos de carbono y uno o más heteroátomos;

E es -O-, -S(O<sub>n</sub>), -C(O)-, -NR<sup>15</sup>- o -C(R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>q</sub>;

F es -E(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>E-;

G se selecciona de: hidrógeno, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, N, O, S(O<sub>n</sub>), C(O), C(R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>, alquilenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, alquinileno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o un enlace directo a R<sup>18</sup>,

J es un grupo de fórmula: -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-L-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>- en la que cuando s es mayor que 0, el grupo alquileo está opcionalmente sustituido,

## ES 2 308 018 T3

K se selecciona de: un enlace directo,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_s-$ ,  $-\text{S}(\text{O}_n)-(\text{CH}_2)_s-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{18})-(\text{CH}_2)_s-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_s-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2)_s-$ ,  $-\text{OS}(\text{O}_n)-(\text{CH}_2)_s-$ , o  $-\text{S}(\text{O}_n)-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-$ ;

L se selecciona de arilo opcionalmente sustituido o heterocicli opcionalmente sustituido;

n es un número entero entre 0 y 2;

p es un número entero entre 0 y 4;

q es un número entero entre 0 y 4;

r es un número entero entre 0 y 4;

s es un número entero entre 0 y 4; y

t es un número entero entre 0 y 4;

aa y bb se seleccionan independientemente de 0 ó 1

con la condición de que

(i) cuando G es hidrógeno, halógeno, CN o  $\text{NO}_2$ , entonces  $\text{R}^{17}$  y  $\text{R}^{18}$  están ambos ausentes;

(ii) cuando G es O,  $\text{S}(\text{O}_n)$ ,  $\text{C}(\text{O})$  o  $\text{C}(\text{R}^{11}\text{R}^{12})$ , entonces G está sustituido con un solo grupo independientemente seleccionado de la definición de  $\text{R}^{17}$  o  $\text{R}^{18}$ , y cuando G es un enlace directo a  $\text{R}^{18}$  entonces G está sustituido con un solo grupo seleccionado de  $\text{R}^{18}$ ; y

o una sal, profármaco o solvato del mismo.

De acuerdo con otra característica del primer aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o fórmula (Ia), o una de sus sales, profármacos o solvatos y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otra característica del primer aspecto de la invención, se proporcionan los siguientes usos de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (Ia), o una de sus sales, profármacos o solvatos:

(a) el uso en la fabricación de un medicamento para antagonizar la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina;

(b) el uso en la fabricación de un medicamento para administrar a un paciente, para reducir la secreción de hormona luteinizante por la glándula pituitaria del paciente; y

(c) el uso en la fabricación de un medicamento para administrar a un paciente, para el tratamiento terapéutico y/o prevención de una afección relacionada con hormonas sexuales en el paciente, preferiblemente una afección relacionada con hormonas sexuales seleccionada de cáncer de próstata u cáncer de mama premenopáusico.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para antagonizar la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina en un paciente, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o fórmula (Ia), o una de sus sales, profármacos o solvatos, a un paciente.

Aunque se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención, también pueden ser útiles otras sales farmacéuticamente no aceptables de la invención, por ejemplo en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención.

Aunque la invención comprende compuestos de la invención, y sales, profármacos o solvatos de los mismos, en otra realización de la invención, la invención comprende compuestos de la invención y sales de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, salvo que se indique lo contrario, un resto *alquilo*, *alquilenilo*, *alquenilo* o *alquinilo* puede ser lineal o ramificado. El término *alquilenilo* se refiere al grupo  $-\text{CH}_2-$ . Por lo tanto, *alquilenilo*  $\text{C}_8$  por ejemplo es  $-(\text{CH}_2)_8-$ .

El término *propileno* se refiere a trimetileno y las cadenas de *alquilo* ramificadas  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ . Se prefiere el dirradical propileno de cadena lineal, es decir  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . Los radicales propileno específicos se refieren a la estructura particular, por lo tanto el término propil-2-eno se refiere al grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ . Se usa una notación similar para otras cadenas de *alquilo* divalentes tales como butileno.

El término *2-propenilo* se refiere al grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ .

## ES 2 308 018 T3

El término “*arilo*” se refiere a fenilo o naftilo.

El término “*carbamoilo*” se refiere al grupo  $-C(O)NH_2$ .

5 El término “*halógeno*” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “*heterociclilo*” o “*anillo heterocíclico*” se refiere a un anillo mono o bicíclico aromático de 4-12 miembros, preferiblemente 5-10 miembros, o un anillo mono o bicíclico saturado o parcialmente saturado, de 4-12 miembros, preferiblemente 5-10 miembros, en los que dichos anillos aromáticos, saturados o parcialmente insaturados  
10 contienen hasta 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, unido por átomos de carbono del anillo o átomos de nitrógeno del anillo, en los que está permitido un enlace desde un nitrógeno, por ejemplo, no es posible un enlace al nitrógeno de un anillo de piridina, pero si es posible un enlace por el nitrógeno 1 de un anillo de pirazol. Los ejemplos de anillos heterocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros incluyen pirrolilo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo y tienilo. Un anillo heterocíclico aromático bicíclico de 9 ó 10 miembros es un sistema anular  
15 bicíclico aromático que comprende un anillo de 6 miembros condensado a un anillo de 5 miembros u otro anillo de 6 miembros. Los ejemplos de sistemas anulares bicíclicos 5/6 y 6/6 incluyen benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, indolilo, piridoimidazolilo, pirimidoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, cinolinilo y naftiridinilo. Los ejemplos de anillos heterocíclicos saturados o parcialmente saturados incluyen pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, dihidropiridinilo y dihidropirimidinilo. Esta definición también comprende anillos que contienen azufre en los que el átomo de azufre se ha oxidado a un grupo  $S(O)$  o  $S(O)_2$ .

La expresión “*anillo aromático*” se refiere a un anillo mono o bicíclico aromático de 5-10 miembros que opcionalmente contiene hasta 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de dichos “anillos aromáticos” incluyen: fenilo, pirrolilo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo y tienilo. Los anillos aromáticos preferidos incluyen fenilo, tienilo y piridilo.

30 El símbolo



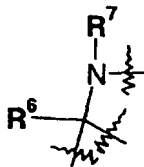
35

indica donde está unido el grupo respectivo al resto de la molécula.

40 Para evitar dudas, cuando aparecen dos grupos o números enteros en la misma definición, por ejemplo,  $-(CH_2)_s-$   $L-(CH_2)_s-$  o  $R^9R^{10}NSO_2N(R^{10})-$ , entonces estos pueden ser iguales o diferentes.

Para evitar dudas, cuando varios grupos juntos forman un anillo, por ejemplo: “el grupo

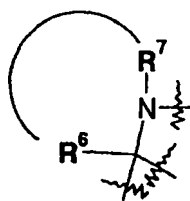
45



50

forma un anillo heterocíclico que contiene 3-7 átomos de carbono y uno o más heteroátomos”, entonces los grupos mostrados ciclan para formar un anillo, es decir

55



60

65 cuyos componentes están definidos por las definiciones de los grupos que forman el anillo, así en el ejemplo anterior, el anillo incluiría un átomo de nitrógeno. Por ejemplo, en el ejemplo 2 este grupo forma un anillo de piperazina.

## ES 2 308 018 T3

El término *perfluoroalquilo*  $C_{1-3}$  se refiere a una cadena de *alquilo*  $C_{1-3}$  en la que todos los hidrógenos se han sustituido por átomos de flúor. Los ejemplos de *perfluoroalquilo*  $C_{1-3}$  incluyen trifluorometilo, pentafluoroetilo y 1-trifluorometil-1,2,2,2-tetrafluoroetilo. Preferiblemente, *perfluoroalquilo*  $C_{1-3}$  es trifluorometilo.

Los ejemplos de *alquilo*  $C_{1-8}$  incluyen: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo y 2-metilpentilo; los ejemplos de *alqueno*  $C_{1-8}$  incluyen: metileno, etileno y 2-metil-propileno; los ejemplos de *alqueno*  $C_{1-6}$  incluyen alilo (2-propenilo) y 2-butenilo, los ejemplos de *alqueno*  $C_{1-6}$  son 2-propilo y 3-butenilo, los ejemplos de *halógenoalquilo*  $C_{1-6}$  incluyen fluoroetilo, cloropropilo y bromobutilo, los ejemplos de *hidroxialquilo*  $C_{1-6}$  incluyen hidroximetilo, hidroxietilo y hidroxibutilo, los ejemplos de *alcoxi*  $C_{1-8}$  incluyen metoxi, etoxi y butiloxi; los ejemplos de *alcoxi*( $C_{1-4}$ )-*alquilo*( $C_{1-4}$ ) incluyen metoxietilo, propoxibutilo y propoximetilo, los ejemplos de *alcanoilo*  $C_{1-6}$  incluyen formilo, etanoilo, propanoilo o pentanoilo, los ejemplos de *N*-*alquil*( $C_{1-4}$ )-*amino* incluyen *N*-metilamino y *N*-etilamino; los ejemplos de *N,N*-*di*-*alquil*( $C_{1-4}$ )-*amino* incluyen *N,N*-dimetilaminoetilo, *N,N*-dimetilaminopropilo y *N,N*-dipropilaminoetilo, los ejemplos de *HO*-*alquil*( $C_{2-4}$ )-*NH* incluyen hidroximetilamino hidroxietilamino y hidroxipropilamino, los ejemplos de *HO*-*alquil*( $C_{2-4}$ )-*N*(*alquilo*  $C_{1-4}$ ) incluyen *N*-metil-hidroximetilamino, *N*-etil-hidroxietilamino, y *N*-propil-hidroxipropilamino, los ejemplos de *alquil*( $C_{1-6}$ )-*S*( $O_n$ )- incluyen metiltio, metilsulfino, etilsulfino, etilsulfonilo y propilsulfonilo, los ejemplos de *aril*-*alquilo*( $C_{1-6}$ ) incluyen bencilo, fenetilo y fenilbutilo, los ejemplos de *heterociclil*-*alquilo*( $C_{1-6}$ ) incluyen pirrolidin-1-il-etilo, imidazoliletilo, piridilmetilo y pirimidiniletilo.

Hay que entender que, en la medida en que algunos de los compuestos de la invención pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquiera de dichas formas ópticamente activas o racémicas que tengan la propiedad de antagonizar la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La síntesis de formas ópticamente activas se puede llevar a cabo mediante técnicas estándar de química orgánica bien conocidas en la materia, por ejemplo por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. Asimismo, la actividad de esos compuestos puede evaluarse usando las técnicas estándar de laboratorio citadas más adelante.

Esta invención también se refiere a cualquiera y todas las formas tautómeras de los compuestos de las diferentes características de la invención, que tengan la propiedad de antagonizar la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Debe entenderse también que determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo, hidratadas, así como sin solvatar. Hay que entender que la presente invención abarca todas dichas formas solvatadas que tienen la propiedad de antagonizar la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en los que se aplica cualquiera y cualquier combinación de los siguientes.

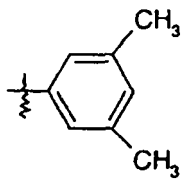
Preferiblemente  $R^1$  se selecciona de hidrógeno o *alquilo*  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido. Más preferiblemente,  $R^1$  representa hidrógeno o *alquilo*  $C_{1-6}$  no sustituido. Todavía más preferiblemente,  $R^1$  representa hidrógeno, metilo, etilo o *terc*-butilo. Lo más preferiblemente,  $R^1$  representa hidrógeno.

Preferiblemente, los sustituyentes opcionales en  $R^1$  se seleccionan independientemente de: *alquilo*  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, *alqueno*  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, ciano, nitro, *perfluoroalquilo*  $C_{1-3}$ , *perfluoroalcoxi*  $C_{1-3}$ , arilo opcionalmente sustituido, aril-*alquilo*( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido,  $R^9O(CH_2)_v$ -;  $R^9C(O)O(CH_2)_v$ -,  $R^9OC(O)(CH_2)_v$ -,  $R^{16}S(O_n)(CH_2)_v$ -,  $R^9R^{10}NC(O)(CH_2)_v$ -, o halógeno en los que  $v$  es un número entero entre 0 y 4, y cuando están presentes 2 sustituyentes opcionales juntos, pueden formar opcionalmente un anillo carbocíclico  $C_{3-7}$  o un anillo heterocíclico.

Preferiblemente,  $R^2$  es una estructura anular aromática monocíclica opcionalmente sustituida. Lo más preferiblemente,  $R^2$  representa fenilo opcionalmente sustituido.

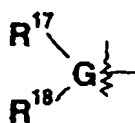
Preferiblemente, los sustituyentes opcionales en  $R^2$  se seleccionan independientemente de: *alquilo*  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, *alqueno*  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, ciano, nitro, *perfluoroalquilo*  $C_{1-3}$ , *perfluoroalcoxi*  $C_{1-3}$ , arilo opcionalmente sustituido, aril-*alquilo*( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido,  $R^9O(CH_2)_p$ -,  $R^9C(O)O(CH_2)_w$ -,  $R^9OC(O)(CH_2)_w$ -,  $R^{16}S(O_n)(CH_2)_w$ -,  $R^9R^{10}NC(O)(CH_2)_w$ -,  $R^9R^{10}N$ - o halógeno; en los que  $w$  es un número entero entre 0 y 4, y  $R^9$  y  $R^{10}$  son como se han definido anteriormente. Además, preferiblemente los sustituyentes opcionales en  $R^2$  se seleccionan independientemente de ciano,  $R^eR^fN$ -, *alquilo*  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido (preferiblemente, *alquilo*  $C_{1-4}$ , p. ej., metilo o etilo), *alcoxi*  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido (preferiblemente, *alcoxi*  $C_{1-4}$ , p. ej., metoxi, etoxi o *terc*-butoxi) o halógeno (p. ej., F, Br o Cl) en el que  $R^e$  y  $R^f$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, *alquilo*  $C_{1-6}$  o arilo. Todavía más preferiblemente, los sustituyentes opcionales en  $R^2$  se seleccionan independientemente de metilo, etilo, metoxi, etoxi, *terc*-butoxi, F o Cl. Lo más preferiblemente, los sustituyentes opcionales en  $R^2$  se seleccionan independientemente de metilo, F o Cl. Preferiblemente,  $R^2$  lleva 1, 2 ó 3 sustituyentes.

Lo más preferiblemente, R<sup>2</sup> representa



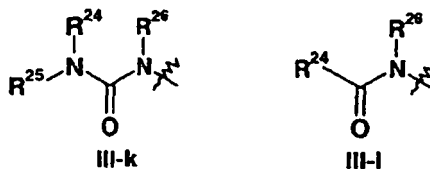
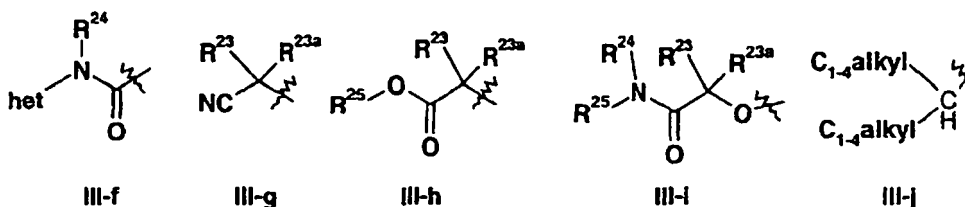
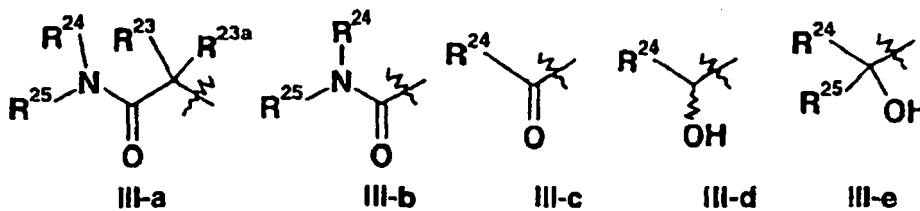
Preferiblemente, R<sup>3</sup> se selecciona del grupo de fórmula (IIa), fórmula (IIb), fórmula (IIc) o fórmula (IId). Lo más preferiblemente, R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula (IIc) o fórmula (IId).

Preferiblemente, R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>. Lo más preferiblemente, R<sup>4</sup> es hidrógeno. Preferiblemente, el grupo de fórmula (III):



Fórmula (III)

se selecciona de uno de un grupo de fórmula III-a a III-l;



en las que:

het representa un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S;

R<sup>23</sup> y R<sup>23a</sup> se seleccionan independientemente de:

- (i) hidrógeno, flúor o alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido; o
- (ii) R<sup>23</sup> y R<sup>23a</sup> junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

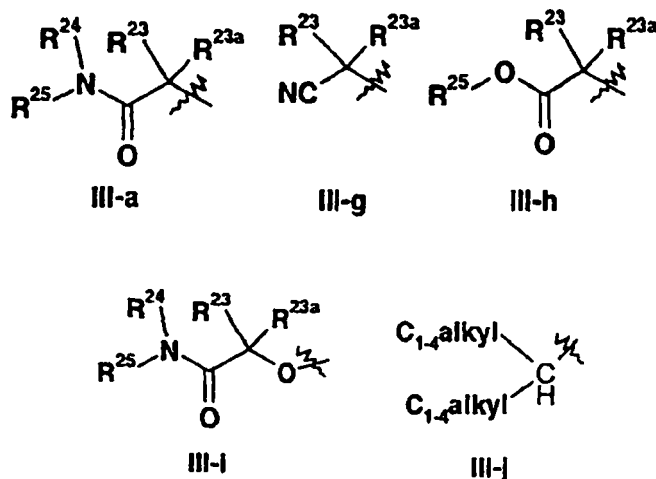
R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> se seleccionan de:

- (i) R<sup>24</sup> seleccionado de hidrógeno; alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; -R<sup>d</sup>-Ar, en el que R<sup>d</sup> representa alquileo C<sub>1-8</sub> y Ar representa arilo opcionalmente sustituido; y anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de O, N y S; y R<sup>25</sup> se selecciona de hidrógeno; alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;
- (ii) cuando el grupo de fórmula (III) representa un grupo de fórmula III-a, III-b o III-i, entonces el grupo NR<sup>24</sup>(-R<sup>25</sup>) representa un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de O, N y S; o
- (iii) cuando el grupo de fórmula (III) representa la estructura III-e,



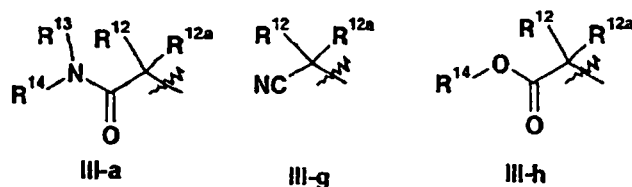
representa un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido, que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S; R<sup>26</sup> se selecciona de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>. Preferiblemente, R<sup>26</sup> se selecciona de hidrógeno, metilo o etilo. Lo más preferiblemente, R<sup>26</sup> es hidrógeno.

Preferiblemente, el grupo de fórmula (III) se selecciona de un grupo de fórmula III-a, III-g, III-h o III-i:



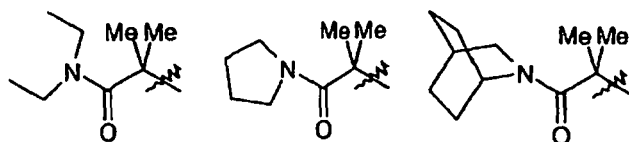
en las que R<sup>23</sup>, R<sup>23a</sup>, R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> son como se han definido anteriormente.

Además, preferiblemente el grupo de fórmula (III) se selecciona de uno de los siguientes grupos:



en los que R<sup>23</sup>, R<sup>23a</sup>, R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> son como se han definido anteriormente.

Todavía más preferiblemente el grupo de fórmula (III) se selecciona de uno de los siguientes grupos:



5

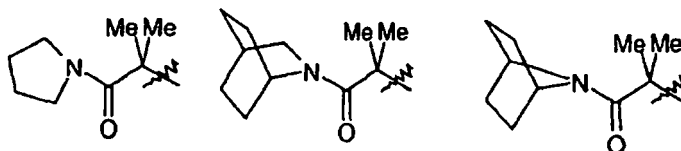


en los que Me representa metilo.

10

Todavía más preferiblemente el grupo de fórmula (III) se selecciona de uno de los siguientes grupos:

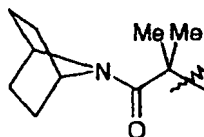
15



20

Lo más preferiblemente, el grupo de fórmula (III) es:

25



30

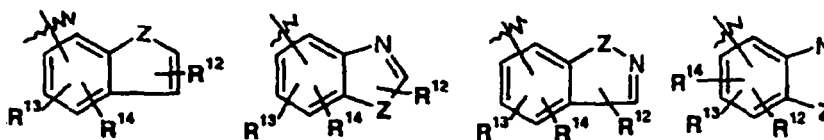
Preferiblemente,  $R^6$  y  $R^{6a}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, flúor o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido. Preferiblemente,  $R^6$  y  $R^{6a}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido. Todavía más preferiblemente,  $R^6$  y  $R^{6a}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo. Lo más preferiblemente,  $R^6$  y  $R^{6a}$  son ambos hidrógeno.

35

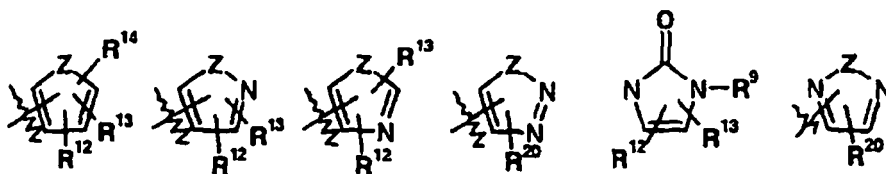
Preferiblemente,  $R^7$  se selecciona de: hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ . Más preferiblemente,  $R^7$  es hidrógeno o metilo. Lo más preferiblemente,  $R^7$  es hidrógeno.

Cuando  $R^8$  es heterociclilo entonces  $R^8$  se selecciona preferiblemente de uno de los siguientes grupos:

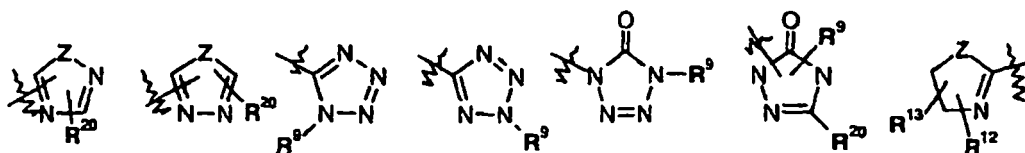
40



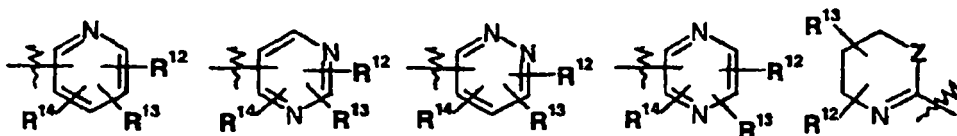
45



50



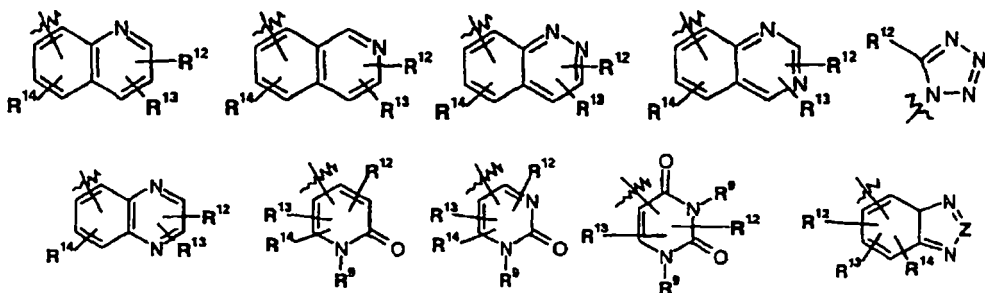
55



60

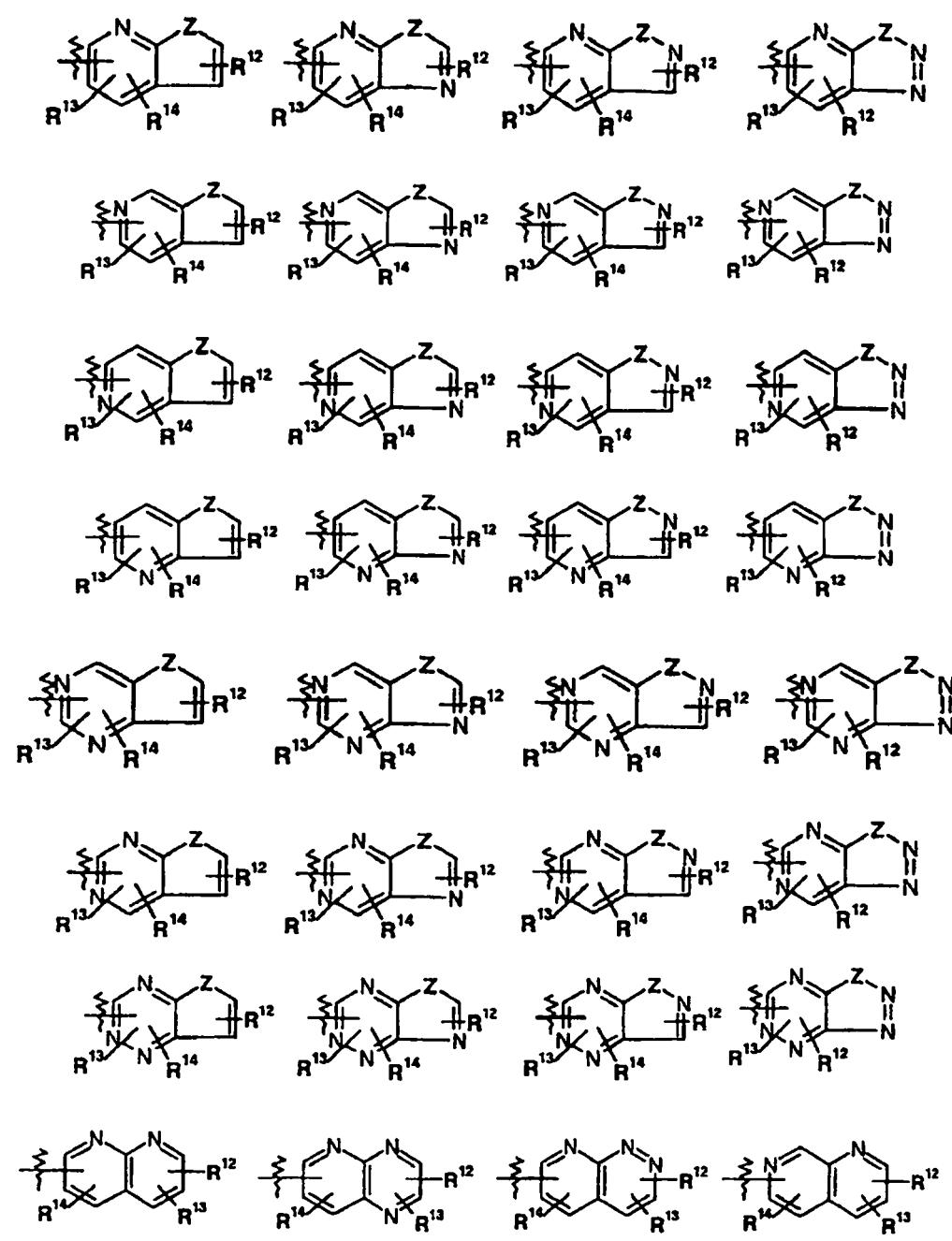
65

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

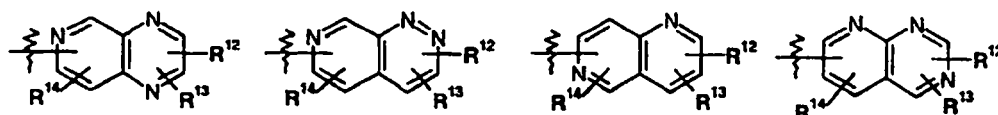


en los que Z se selecciona de: O, S o N(R<sup>9</sup>), R<sup>20</sup> se selecciona de cualquier grupo dentro de las definiciones de R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, y R<sup>9</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son como se han definido anteriormente.

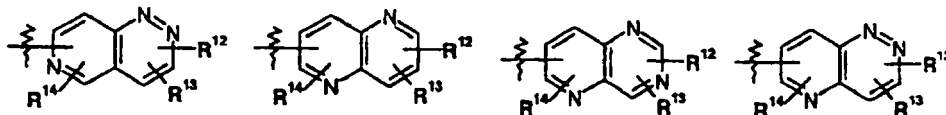
En otra realización de la invención, cuando R<sup>8</sup> es heterociclilo entonces R<sup>8</sup> se selecciona preferiblemente de uno de los siguientes grupos:



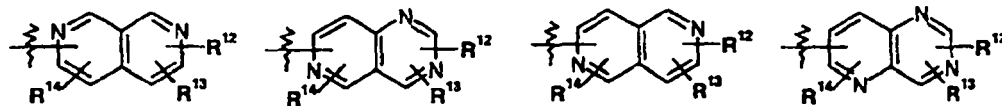
5



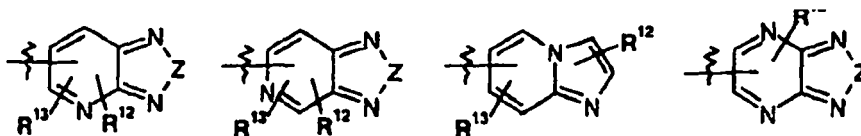
10



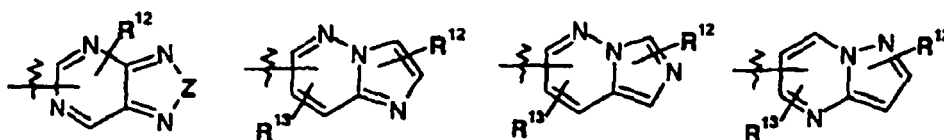
15



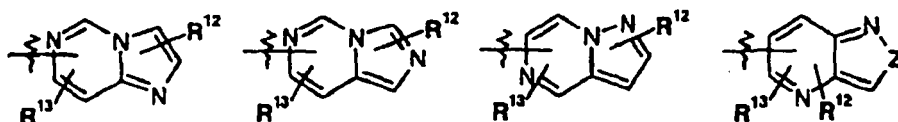
20



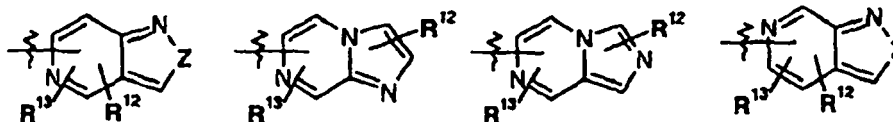
25



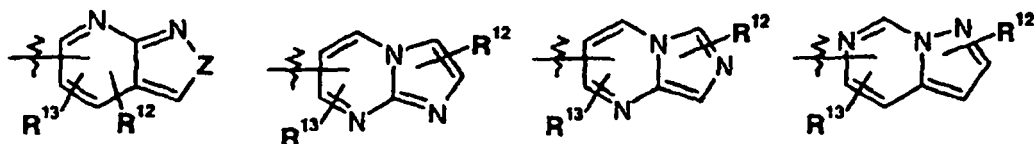
30



35



40



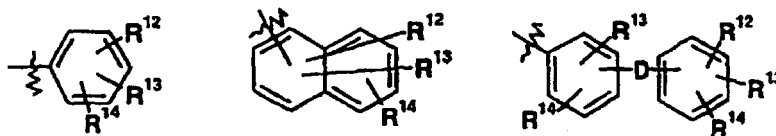
45

en los que Z se selecciona de: O, S o N(R<sup>9</sup>) y R<sup>9</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son como se han definido anteriormente.

50

Cuando R<sup>8</sup> es arilo o aril-(Q)-arilo opcionalmente sustituido con R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>, R<sup>8</sup> se selecciona preferiblemente de uno de los siguientes grupos:

55



60

en los que D se selecciona del grupo E, grupo F o un enlace directo;

Preferiblemente, R<sup>8</sup> se selecciona de:

65

- (i) hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, ciano, alquil(C<sub>1-6</sub>)-S(O<sub>n</sub>)-, -O-R<sup>b</sup>, alcoxí(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), -C(O)-R<sup>b</sup>, C(O)O-R<sup>b</sup>, -NH-C(O)-R<sup>b</sup>, N,N-di-alquil(C<sub>1-4</sub>)amino, -S(O<sub>n</sub>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>

en los que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>, y n es 0, 1 ó 2;

## ES 2 308 018 T3

(ii) -(Q)-arilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido;

(iii) heterociclilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido,

más preferiblemente heterociclilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido seleccionado de: azirínilo, azetidínilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidrotiazinilo, tetrahidrotiazinilo, dihidrotiazinilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, tetrahidropirano, dioxanilo, trioxanilo, tetrahidrotienilo, 1-oxotetrahidrotienilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, tetrahidrotiopirano, 1-oxotetrahidrotiopirano, 1,1-dioxotetrahidrotiopirano, ditianilo, tritiano, morfolinilo, oxatolanilo, oxatiano, tiomorfolinilo, tiazinano, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, tiazolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiadiazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, octahidropirrolpirrolilo, octahidropirrolpirrolilo, benzotriazolilo, dihidrobenzotriazolilo, indolilo, indolinilo, bencimidazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, benzotriazolilo, benzotriazolilo, 2,3-dihidro-benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, benzodioxolilo, tetrahidrodioxolpirrolilo, 1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecanilo y 8-oxa-3-azabicyclooctanilo; o

(iv) carbociclilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido;

Más preferiblemente, R<sup>8</sup> se selecciona de:

(i) hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, ciano, alquil(C<sub>1-6</sub>)-S(O<sub>n</sub>)-, -O-R<sup>b</sup>, alcoxil(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), -C(O)-R<sup>b</sup>, C(O)O-R<sup>b</sup>, -NH-C(O)-R<sup>b</sup>,

N,N-di-alquil(C<sub>1-4</sub>)amino, -S(O<sub>n</sub>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>

en los que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>, y n es 0, 1 ó 2;

(ii) -(Q)-arilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido;

(iii) heterociclilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido seleccionado de: azetidínilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexahidropirimidinilo, morfolinilo, tetrahidrotienilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrolilo, 1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecanilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzotriazolilo y octahidropirrol[3,4-c]pirrolilo; o

(iv) carbociclilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido;

Todavía más preferiblemente, R<sup>8</sup> se selecciona de:

(i) hidrógeno, metilo, isopropilo, *t*-butilo, 1-metiletilo, alilo, fluoroetilo, hidroxilo, ciano, etilsulfonilo, metoxi, 1-metil-2-metoxietilo, acetilo, *t*-butoxicarbonilo, acetilamino, dimetilamino, dietilamino, (1-metiletil)amino, isopropilamino o aminosulfonilo;

(ii) fenilo opcionalmente sustituido;

(iii) heterociclilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido seleccionado de: azetidínilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexahidropirimidinilo, morfolinilo, tetrahidrotienilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrolilo, 1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecanilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzotriazolilo o octahidropirrol[3,4-c]pirrolilo; o

(iv) carbociclilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido seleccionado de: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Todavía más preferiblemente, R<sup>8</sup> se selecciona de heterociclilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido seleccionado de: piperidinilo o piperazinilo, azetidínilo, imidazolilo y tiazolilo.

Lo más preferiblemente, R<sup>8</sup> es heterociclilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido seleccionado de: piperidinilo o piperazinilo.

En otra realización de la invención R<sup>8</sup> se selecciona de hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> (más preferiblemente metilo), alquino C<sub>2-6</sub> (más preferiblemente 2-propinilo), hidroxilo-alquilo C<sub>1-6</sub> (más preferiblemente hidroxietilo), al-

## ES 2 308 018 T3

coxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>) (más preferiblemente metoxietilo), halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub> (más preferiblemente fluoroetilo), alcanilo C<sub>1-4</sub> (más preferiblemente formilo), alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-carbonilo (más preferiblemente butiloxycarbonilo), N,N-di-alquil(C<sub>1-4</sub>)amino (más preferiblemente N,N-dimetilaminoetilo y N,N-dimetilaminopropilo), alquil(C<sub>1-6</sub>)-S(O<sub>n</sub>)- (más preferiblemente etilsulfonilo), ciclopentilo, fenilo, bencilo, cianofenilo, pirrolidinilo, pirrolidinietilo, imidazolilo, imidazolil-alquilo(C<sub>1-6</sub>) (más preferiblemente imidazolietilo), tiazolilo, piridilo, piridil-alquilo(C<sub>1-6</sub>) (más preferiblemente piridilmetilo) o pirimidilo en los que el fenilo o anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>.

Cuando R<sup>9</sup> y/o R<sup>10</sup> es un componente del grupo G, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan preferiblemente de forma independiente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> forman cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heterociclilo. Más preferiblemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>. Lo más preferiblemente hidrógeno o metilo. Lo más preferiblemente tanto R<sup>9</sup> como R<sup>10</sup> son metilo.

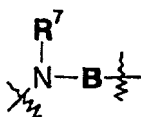
Cuando R<sup>9</sup> y/o R<sup>10</sup> es un componente del grupo G, R<sup>18</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan preferiblemente de forma independiente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> forman cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heterociclilo. Más preferiblemente cuando R<sup>9</sup> es un componente del grupo R<sup>18</sup>, R<sup>9</sup> es preferiblemente heterociclilo. Lo más preferiblemente pirrolidinilo, 7-azabicyclo [2.2.1]hept-7-ilo o 3-azabicyclo[3.2.2]nonilo.

Preferiblemente, R<sup>17</sup> es hidrógeno, hidroxilo, ciano o está ausente. Lo más preferiblemente, R<sup>17</sup> está ausente.

Preferiblemente, R<sup>18</sup> se selecciona de hidrógeno, R<sup>9</sup>N(R<sup>10</sup>)C(O)-, R<sup>9</sup>C(O)-, R<sup>9</sup>OC(O)- o R<sup>18a</sup>-C(R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)- en los que R<sup>18a</sup> es R<sup>9</sup>N(R<sup>10</sup>)C(O)-. Más preferiblemente R<sup>9</sup>C(O)-. Lo más preferiblemente R<sup>9</sup>C(O)- en el que R<sup>9</sup> es heterociclilo.

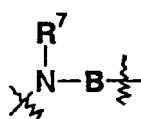
Preferiblemente, A se selecciona de un enlace directo, alquilenilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido, carbonilo o -C(O)-C(R<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)-, en el que R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-2</sub>. Más preferiblemente A es un enlace directo, alquilenilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, carbonilo o carbonilmetilo. Todavía más preferiblemente A es un enlace directo, alquilenilo C<sub>1-2</sub> no sustituido o carbonilo. Lo más preferiblemente A es metileno.

Preferiblemente, B se selecciona de alquilenilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o el grupo



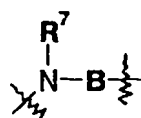
forma un anillo heterocíclico C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido.

Más preferiblemente, B es alquilenilo C<sub>1-6</sub> o el grupo



forma un anillo heterocíclico C<sub>4-7</sub> saturado opcionalmente sustituido.

Más preferiblemente, B es alquilenilo C<sub>1-6</sub> no sustituido o el grupo

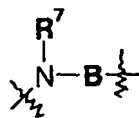


forma un anillo heterocíclico C<sub>4-7</sub> saturado opcionalmente sustituido seleccionado de: azetidino, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidrotriazinilo, tetrahidrotriazinilo, dihidrotriazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazinanilo, tiazolidinilo, 1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecanilo o octahidropirrololpirrolilo, en los que los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcanilo C<sub>1-4</sub>, R<sup>9</sup>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>- o halógeno, en los que w es un número entero entre 0 y 4, y R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se han definido anteriormente. Más preferiblemente los sustituyentes opcionales se seleccionan de: ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcanilo C<sub>1-4</sub>.

## ES 2 308 018 T3

Todavía más preferiblemente, B se selecciona de: etileno, propileno o butileno o el grupo

5



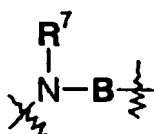
10

forma un anillo heterocíclico C<sub>4-7</sub> saturado opcionalmente sustituido seleccionado de: azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, 1,5-dioxo-9-azaespiro[5.5]undecano o octahidropirrolpirrolilo, en los que los sustituyentes opcionales se seleccionan de oxo.

15

Lo más preferiblemente el grupo

20

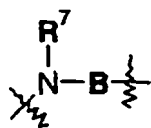


25

forma un anillo heterocíclico C<sub>4-7</sub> saturado opcionalmente sustituido seleccionado de: piperidino o piperazino, en los que los sustituyentes opcionales se seleccionan de oxo.

30

En otra realización de la invención B se selecciona de alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o el grupo



35

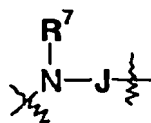
forma un anillo heterocíclico C<sub>5-7</sub>. Preferiblemente alquileo C<sub>1-6</sub> no sustituido o un anillo heterocíclico C<sub>5-7</sub> saturado. Lo más preferiblemente metileno, etileno, propileno, butileno o piperazino.

40

Preferiblemente, G es un enlace directo, -O- o -C(R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)-. Más preferiblemente -C(R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)-. Lo más preferiblemente -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

45

Cuando R<sup>3</sup> se selecciona de un grupo de fórmula (IIe) o fórmula (II d) entonces el grupo



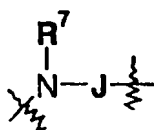
50

preferiblemente forma un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene 4-7 átomos de carbono.

55

Más preferiblemente el grupo

60



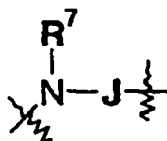
65

forma un anillo heterocíclico C<sub>4-7</sub> saturado opcionalmente sustituido.

## ES 2 308 018 T3

Más preferiblemente el grupo

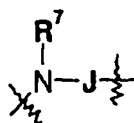
5



10 forma un anillo heterocíclico C<sub>4-7</sub> saturado opcionalmente sustituido seleccionado de: azetidino, pirrolidino, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazino, hexahidropirimidinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidrotiazinilo, tetrahidrotiazinilo, dihidrotiazinilo, morfolino, tiomorfolino, tiazinano, tiazolidinilo o octahidropirrololpirrolilo, en los que los sustituyentes opcionales se seleccionan de oxo.

15 Más preferiblemente el grupo

20

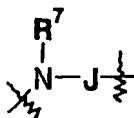


forma un anillo heterocíclico C<sub>4-7</sub> saturado opcionalmente sustituido seleccionado de: pirrolidino, piperidino o piperazino, en los que los sustituyentes opcionales se seleccionan de oxo.

25

Lo más preferiblemente el grupo

30



35 forma un anillo heterocíclico C<sub>4-7</sub> saturado opcionalmente sustituido seleccionado de: piperidino o piperazino, en los que los sustituyentes opcionales se seleccionan de oxo.

40

Preferiblemente K se selecciona de: -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-N(R<sup>18</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-C(O)N(R<sup>18</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-N(R<sup>18</sup>)C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>18</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-NHS(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, en los que s se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 ó 4, R<sup>18</sup> se selecciona de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> (preferiblemente hidrógeno) y el grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>- está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo C<sub>1-4</sub>.

45

Más preferiblemente K se selecciona de: -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-C(O)-, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-N(R<sup>18</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-C(O)N(R<sup>18</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-N(R<sup>18</sup>)C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>18</sup>)- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-NHS(O)<sub>2</sub>-,

en los que s1 y s2 se seleccionan independientemente de 0, 1, 2, 3 ó 4 y s1+s2 es menor o igual que 4, R<sup>18</sup> se selecciona de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> (preferiblemente hidrógeno) y el grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>- está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo C<sub>1-4</sub>.

50

Más preferiblemente K se selecciona de: metileno, etileno, propileno, oxo, 2-hidroxipropileno, carbonilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, (metil)metilcarbonilo, (etil)metilcarbonilo, carbonilmetileno, carboniletileno, etoxietileno, amino, 2-hidroxipropilamino, carbonilamino, metilcarbonilamino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, metilaminocarbonilmetilo, propilsulfonilamino o metilaminosulfonilo.

55

Más preferiblemente K se selecciona de: metileno, carbonilo, carbonilamino, metilcarbonilamino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo o metilaminosulfonilo.

Lo más preferiblemente K se selecciona de: metileno, carbonilo o metilcarbonilamino;

60

Preferiblemente, los sustituyentes opcionales en grupos heterocíclicos en R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> o en grupos heterocíclicos formados cuando R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> juntos forman un anillo heterocíclico, se seleccionan de: alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcanilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, ciano, nitro, perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, perfluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, R<sup>9</sup>O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, R<sup>9</sup>C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-, R<sup>9</sup>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-, R<sup>16</sup>S(O)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>- o halógeno; en los que w es un número entero entre 0 y 4 y p, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>16</sup> son como se han definido anteriormente.

65

## ES 2 308 018 T3

Más preferiblemente los sustituyentes opcionales en R<sup>8</sup> se seleccionan de: ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcanilo C<sub>1-4</sub>, R<sup>9</sup>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>- o halógeno, en los que w es un número entero entre 0 y 4, y R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se han definido anteriormente.

5 Más preferiblemente los sustituyentes opcionales en R<sup>8</sup> se seleccionan de: ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcanilo C<sub>1-4</sub>.

Lo más preferiblemente los sustituyentes opcionales en R<sup>8</sup> se seleccionan de: ciano, oxo, metilo, metoxi y acetilo.

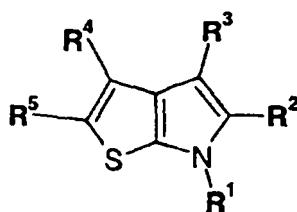
10 Preferiblemente, los sustituyentes opcionales en los grupos alquilo, alqueno, alquilo, cicloalquilo y arilo se seleccionan independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxo, ciano, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno (preferiblemente flúor), R<sup>16</sup>S(O<sub>n</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-, R<sup>9</sup>OC(O)-, aril-alcoxi(C<sub>1-3</sub>) opcionalmente sustituido en el que R<sup>9</sup> es como se ha definido anteriormente.

15 Preferiblemente los sustituyentes opcionales en los grupos arilo y aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituidos se seleccionan de: alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, ciano, nitro, halógeno (preferiblemente flúor), perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, perfluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, R<sup>9</sup>O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, R<sup>9</sup>C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-, R<sup>9</sup>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-, R<sup>16</sup>S(O<sub>n</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>- o halógeno; en los que w es un número entero entre 0 y 4, y n, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se han definido anteriormente.

20 En las preferencias para el heterociclilo en R<sup>8</sup> los átomos de nitrógeno en los anillo heteroaromáticos R<sup>8</sup> existen como se han representado, o cuando esté químicamente permitido, en su estado oxidado (N→O, N-OH).

25 Cuando se menciona la sustitución opcional en diferentes sitios, los sustituyentes opcionales también comprenden la siguiente definición que se refiere a uno, dos, tres o más sustituyentes opcionales. Salvo que se haya indicado antes lo contrario (es decir, cuando se da específicamente una lista de sustituyentes opcionales en una definición), cada sustituyente puede seleccionarse independientemente de alquilo C<sub>1-8</sub> (p. ej., alquilo C<sub>2-6</sub>, y lo más preferiblemente metilo, etilo o *tert*-butilo); cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, preferiblemente ciclopropoxi, ciclobutoxi o ciclopentoxi; alcoxi C<sub>1-6</sub>, preferiblemente metoxi o alcoxi C<sub>2-4</sub>; halógeno, preferiblemente Cl o F; Hal<sub>3</sub>C-, Hal<sub>2</sub>CH-, HalCH<sub>2</sub>-, Hal<sub>3</sub>CO-, Hal<sub>2</sub>CHO o Hal CH<sub>2</sub>O, en los que Hal representa halógeno (preferiblemente F); R<sup>g</sup>CH<sub>2</sub>O-, R<sup>h</sup>C(O)N(R)-, R<sup>h</sup>SO<sub>2</sub>N(R)- o R<sup>g</sup>-R<sup>h</sup>N-, en los que R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> independientemente representan hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub> (preferiblemente metilo o alquilo C<sub>2-6</sub> o alquilo C<sub>2-4</sub>), o R<sup>g</sup>-R<sup>h</sup>N- representa un anillo heterocíclico C<sub>3-8</sub>, preferiblemente C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, que opcionalmente contiene de 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de O, N y S; hidrógeno; o R<sup>k</sup>C(O)O- o R<sup>k</sup>C(O)-, R<sup>k</sup> que representan hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido o alquilo C<sub>1-6</sub> (preferiblemente metilo, etilo, *iso*-propilo o *tert*-butilo). Para la sustitución opcional del anillo heterocíclico representado por R<sup>g</sup>-R<sup>h</sup>N-, al menos un (p. ej., uno, dos o tres) sustituyente se puede proporcionar independientemente seleccionado de alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., alquilo C<sub>2-4</sub>, más preferiblemente metilo); fenilo; CF<sub>3</sub>O-; F<sub>2</sub>CHO-; alcoxi C<sub>1-8</sub>, preferiblemente metoxi, etoxi o alcoxi C<sub>3-6</sub>; alcoxi(C<sub>1-8</sub>)-C(O), preferiblemente metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo o alcoxi(C<sub>3-6</sub>)-C(O)-; fenoxicarbonilo; fenoxi; alcanilo C<sub>1-8</sub>, preferiblemente acetilo, etanoilo o alcanilo C<sub>3-6</sub>; carboxi; alquil(C<sub>1-8</sub>)-S(O<sub>nn</sub>) en el que nn es un número entero entre 0 y 2, preferiblemente metiltio, etiltio, alquiltio C<sub>3-6</sub>, metilsulfino, etilsulfino, alquilsulfino C<sub>3-6</sub>, metilsulfonilo, etilsulfonilo o alquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>; hidroxilo; halógeno (p. ej., F, Cl o Br); R<sup>m</sup>R<sup>n</sup>N- en el que R<sup>m</sup> y R<sup>n</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> (preferiblemente alquilo C<sub>2-4</sub>, más preferiblemente metilo, lo más preferiblemente R<sup>m</sup>=R<sup>n</sup>=metilo); y nitro.

45 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (Ib)



Fórmula (Ib)

60 en la que:

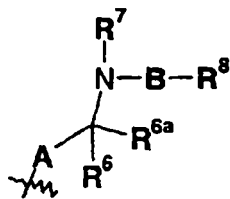
R<sup>1</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido;

R<sup>2</sup> representa fenilo opcionalmente sustituido;

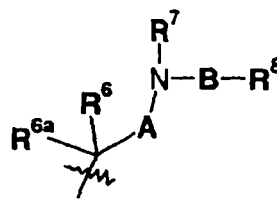
65

R<sup>3</sup> se selecciona de un grupo de Fórmula (IIa) a Fórmula (IId):

5



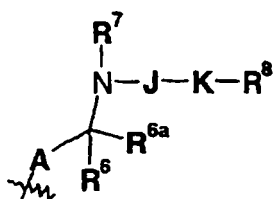
Fórmula (IIa)



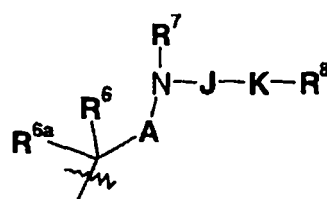
Fórmula (IIb)

10

15



Fórmula (IIc)



Fórmula (IId)

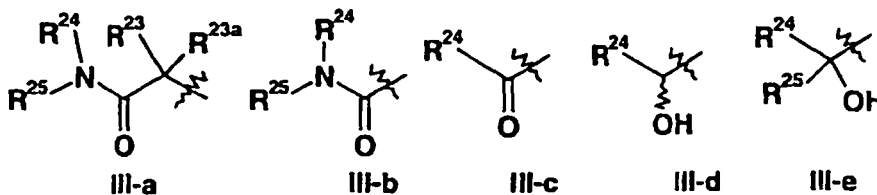
20

25

R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

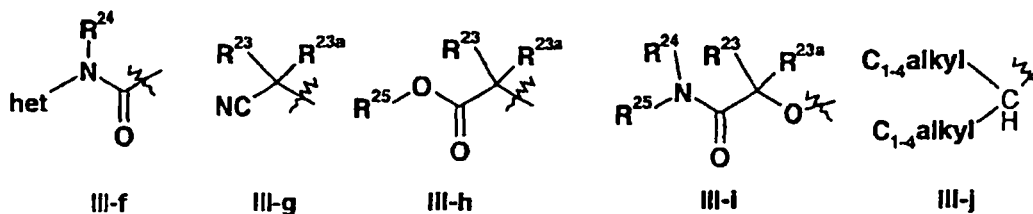
R<sup>5</sup> se selecciona de uno de un grupo de fórmula III-a a III-j:

30



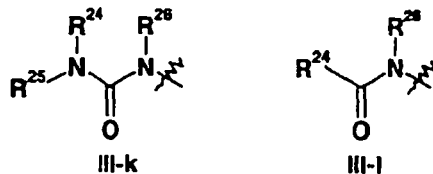
35

40



45

50



55

en las que:

het representa un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S;

60

R<sup>23</sup> y R<sup>23a</sup> se seleccionan independientemente de:

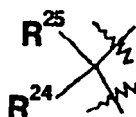
65

- (i) hidrógeno, flúor o alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido; o
- (ii) R<sup>23</sup> y R<sup>23a</sup> junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

## ES 2 308 018 T3

R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> se seleccionan de:

- (i) R<sup>24</sup> seleccionado de hidrógeno; alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; -R<sup>d</sup>-Ar, en el que R<sup>d</sup> representa alquileo C<sub>1-8</sub> y Ar representa arilo opcionalmente sustituido; y anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de O, N y S; y R<sup>25</sup> se selecciona de hidrógeno; alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;
- (ii) cuando el grupo de fórmula (III) representa un grupo de fórmula III-a, III-b o III-i, entonces el grupo NR<sup>24</sup>(-R<sup>25</sup>) representa un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de O, N y S; o
- (iii) cuando el grupo de fórmula (III) representa la estructura III-e,



representa un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido, que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S;

R<sup>26</sup> se selecciona de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>.

R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, flúor o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido.

R<sup>7</sup> se selecciona de: hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>8</sup> se selecciona de:

- (i) hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, ciano, alquil(C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>n</sub>-, -O-R<sup>b</sup>, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), -C(O)-R<sup>b</sup>, C(O)O-R<sup>b</sup>, -NH-C(O)-R<sup>b</sup>, N,N-di-alquil(C<sub>1-4</sub>)amino o -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>

en los que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>, y n es 0, 1 ó 2;

- (ii) -arilo, opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>;
- (iii) heterociclilo C<sub>4-7</sub>, opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>; o
- (iv) carbociclilo C<sub>3-7</sub>, opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente de: hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 3-7 átomos, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclil-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> considerados juntos pueden formar un anillo de 3-9 átomos opcionalmente sustituido o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> considerados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

R<sup>12</sup> se selecciona de: hidrógeno, hidroxilo, R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N(CH<sub>2</sub>)<sub>cc-</sub>, R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>NC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>cc-</sub>, alquil(C<sub>1-6</sub>)-C(O)N(R<sup>9</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>cc-</sub> opcionalmente sustituido, alquil(C<sub>1-6</sub>)-SO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)- opcionalmente sustituido, aril-SO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)- opcionalmente sustituido, perfluoroalquil(C<sub>1-3</sub>)-SO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)-; alquil(C<sub>1-6</sub>)-N(R<sup>9</sup>)SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, aril-N(R<sup>9</sup>)SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, perfluoroalquil(C<sub>1-3</sub>)-N(R<sup>9</sup>)SO<sub>2</sub>-, alcanoil(C<sub>1-6</sub>)-N(R<sup>9</sup>)SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido; aril-C(O)N(R<sup>9</sup>)SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, alquil(C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>n</sub>- opcionalmente sustituido, aril-S(O)<sub>n</sub>- opcionalmente sustituido, perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, perfluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, carboxilo, halógeno, nitro o ciano;

R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan independientemente de: hidrógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alcanoil C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, ciano, nitro, perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, perfluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, R<sup>9</sup>O(CH<sub>2</sub>)<sub>s-</sub>, R<sup>9</sup>(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>s-</sub>, R<sup>9</sup>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s-</sub>, R<sup>16</sup>S(O)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>s-</sub>, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s-</sub> o halógeno; A se selecciona de alquileo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido, carbonilo o -C(O)-C(R<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)-, en el que R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-2</sub>;

R<sup>17</sup> se selecciona independientemente de: hidrógeno, hidroxilo, ciano o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido;

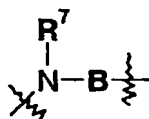
## ES 2 308 018 T3

$R^{18}$  es un grupo de fórmula  $R^{18a}-C(R^9R^{10})_{0-1}$  en la que  $R^{18a}$  se selecciona de:  $R^{19}OC(O)-$ ,  $R^9R^{10}NC(O)-$ ,  $R^9R^{10}N-$ ,  $R^9C(O)-$ ,  $R^9C(O)N(R^{10})-$ ,  $R^9R^{10}NC(O)-$ ,  $R^9R^{10}NC(O)N(R^{10})-$ ,  $R^9SO_2N(R^{10})-$ ,  $R^9R^{10}NSO_2N(R^{10})-$ ,  $R^9C(O)O-$ ,  $R^9OC(O)-$ ,  $R^9R^{10}NC(O)O-$ ,  $R^9O-$ ,  $R^9S(O_n)-$ ,  $R^9R^{10}NS(O_n)-$ , hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido; o

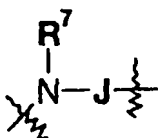
$R^{17}$  y  $R^{18}$  cuando se consideran juntos forman un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 3-7 átomos o heterociclilo opcionalmente sustituido;

$R^{19}$  se selecciona de: hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo ( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterociclil-alquilo ( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido;

$B$  se selecciona de alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o el grupo



forma un anillo heterocíclico  $C_{4-7}$  opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$ ; el grupo



preferiblemente forma un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene 4-7 átomos de carbono, en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$ ;

$K$  se selecciona de: un enlace directo,  $-(CH_2)_{s1}-$ ,  $-(CH_2)_{s2}-O-(CH_2)_s-$ ,  $-(CH_2)_{s1}-C(O)-(CH_2)_{s2}-$ ,  $-(CH_2)_{s1}-S(O_n)-(CH_2)_{s2}-$ ,  $-(CH_2)_{s1}-N(R^{18})-(CH_2)_{s2}-$ ,  $-(CH_2)_{s1}-C(O)N(R^9)-(CH_2)_{s2}-$ ,  $-(CH_2)_{s1}-N(R^9)C(O)-(CH_2)_{s2}-$ ,  $-(CH_2)_{s1}-N(R^9)C(O)N(R^9)-(CH_2)_{s2}-$ ,  $-(CH_2)_{s1}-OC(O)-(CH_2)_{s2}-$ ,  $-(CH_2)_{s1}-C(O)O-(CH_2)_{s2}-$ ,  $-(CH_2)_{s1}-N(R^9)C(O)O-(CH_2)_{s2}-$ ,  $-(CH_2)_{s1}-OC(O)N(R^9)-(CH_2)_{s2}-$ ,  $-(CH_2)_{s1}-OS(O_n)-(CH_2)_{s2}-$ , o  $-(CH_2)_{s1}-S(O_n)-O-(CH_2)_{s2}-$ ,  $-(CH_2)_{s1}-S(O)_2N(R^9)-(CH_2)_{s2}-$ ,  $-(CH_2)_{s1}-N(R^9)S(O)_2-(CH_2)_{s2}-$ ; en los que los grupos  $-(CH_2)_{s1}-$  y  $-(CH_2)_{s2}-$  están independientemente opcionalmente sustituidos con hidroxilo, fluoro, ciano, carbamilo, alquilo  $C_{1-4}$  y alcoxi  $C_{1-4}$ ,

$n$  es un número entero de 0 a 2;

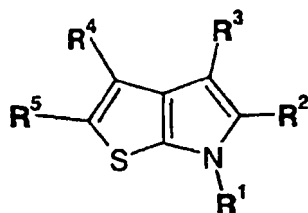
$s$  es un número entero de 0 a 4;

$s1$  y  $s2$  se seleccionan independientemente de un número entero de 0 a 4, y  $s1+s2$  es menor o igual a 4;

$cc$  es un número entero de 0 a 2;

o una de sus sales, profármacos o solvatos.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (Ic)



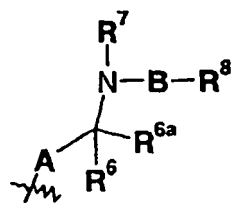
Fórmula (Ic)

en la que:

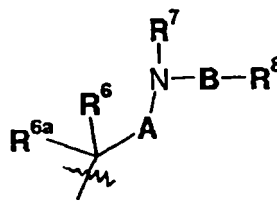
R<sup>3</sup> se selecciona de un grupo de Fórmula (IIa) o Fórmula (IIb):

5

10



Fórmula (IIa)



Fórmula (IIb)

15

y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, A y B son como se han definido anteriormente;  
o sus sales, solvatos o profármacos.

20

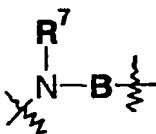
Un grupo más preferido de compuestos de la invención comprende un compuesto de fórmula (Ic), en la que:

25

A es alquileo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido;

B se selecciona de alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o el grupo

30



35

forma un anillo que contiene anillo heterocíclico C<sub>5-7</sub>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

40

R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup>, se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>7</sup> se selecciona de: hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

45

R<sup>8</sup> se selecciona de hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcanoilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, N,N-di-alquil(C<sub>1-4</sub>)amino, arilo, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heterociclilo, heterocicil-alquilo(C<sub>1-6</sub>), o heterocicilcarbonil-alquilo (C<sub>1-4</sub>) en los que los anillos de arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con ciano y alquilo C<sub>1-4</sub>; y

50

R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup>; son como se han definido anteriormente

o sus sales, solvatos o profármacos.

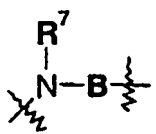
Un grupo más preferido de compuestos de la invención comprende un compuesto de fórmula (Ic), en la que:

55

A es alquileo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido;

B se selecciona de alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o el grupo

60



65

forma un anillo que contiene anillo heterocíclico C<sub>5-7</sub>;

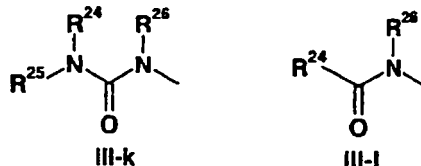
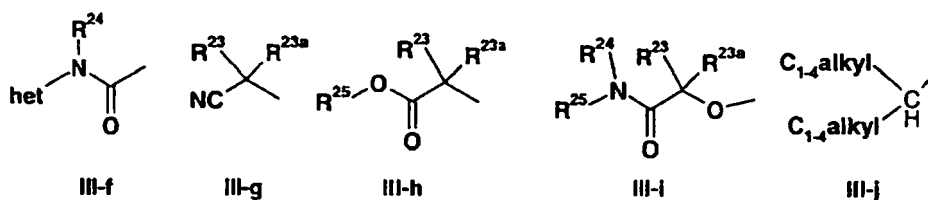
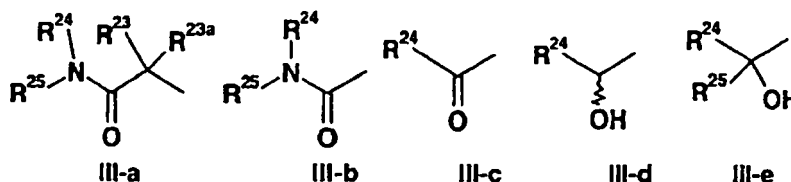
## ES 2 308 018 T3

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, preferiblemente hidrógeno;

R<sup>2</sup> es una estructura de anillo aromático monocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido, lo más preferiblemente 3,5-dimetilfen-1-ilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, preferiblemente hidrógeno;

R<sup>5</sup> es un grupo de fórmula (III) en la que el grupo de fórmula (III) se selecciona de un grupo de fórmula III-a; III-b; III-c; III-d; III-e; III-f, III-g, III-h, III-i, III-j, III-k o III-l



en las que R<sup>23</sup>, R<sup>23a</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> son como se han definido anteriormente, preferiblemente el grupo de fórmula (III) se selecciona de (III-a), (III-g) y (III-h);

R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup>, se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido;

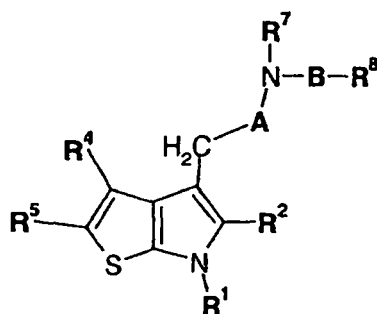
R<sup>7</sup> se selecciona de: hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>8</sup> se selecciona de hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcanilo C<sub>1-6</sub>, alcox(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, N,N-di-alquil(C<sub>1-4</sub>)amino, arilo, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heterociclilo, heterociclil-alquilo(C<sub>1-6</sub>), o heterociclilcarbonil-alquilo (C<sub>1-4</sub>) en los que los anillos de arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con ciano y alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>; son como se han definido anteriormente

o sus sales, solvatos o profármacos.

Un grupo más preferido de compuestos de la invención comprende un compuesto de fórmula (Id):



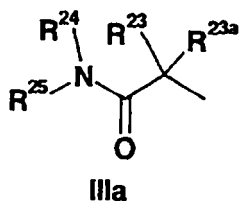
Fórmula (Id)

en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>; R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, A y B son como se han definido anteriormente

o sus sales, solvatos o profármacos.

Un grupo de compuestos de la invención todavía más preferido comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) en los que:

R<sup>5</sup> es un grupo de fórmula (III) en la que el grupo de fórmula (III) es un grupo de fórmula III-a:



en la que R<sup>23</sup>, R<sup>23a</sup>, R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> son como se han definido anteriormente; o una sal, profármaco o solvato del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o sus sales, solvatos o profármacos, en las que R<sup>3</sup> se selecciona de un grupo de fórmula (IIc) o fórmula (IId) y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o sus sales, solvatos o profármacos, en las que R<sup>3</sup> se selecciona de un grupo de fórmula (IIe) o fórmula (IIf) y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o sus sales, solvatos o profármacos, en las que R<sup>3</sup> se selecciona de un grupo de fórmula (IIa), fórmula (IIc) o fórmula (IIe) y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o sus sales, solvatos o profármacos, en las que R<sup>3</sup> se selecciona de un grupo de fórmula (IIb), fórmula (IId) o fórmula (IIf) y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente.

Un grupo preferido de compuestos según la presente invención son los compuestos seleccionados de:

{(2*S*)-2-(2-[2-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol-4-il)propil}(2-piridin-4-iletíl)amina;

2-[2-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-4-{2-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)piperazin-1-il]etil}-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[4-(2-hidroxi-3-{4-acetilpiperazin-1-il}prop-1-il)piperazin-1-il]etil-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

## ES 2 308 018 T3

2-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[(2-{4-(2-hidroxi-3-piperiazin-1-il)prop-1-il}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

5 2-[2-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-4-(2-(3-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-[2-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-4-[2-(3-piridin-2-ilpirrolidin-1-il)etil]-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

10 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{morfolinocarbonil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

15 2-[2-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-4-[2-(4-{2,6-dimetilmorfolinocarbonil}piperidin-1-il)etil]-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[1-oxo-2-{4-(1,1-dióxidotetrahidrotien-3-il)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

20 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[1-oxo-2-(4-(pirrolidin-1-ilcarbonilmetil)piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[1-oxo-2-{4-(morfolinocarbonil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

25 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[1-oxo-2-{3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonilmetil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[1-oxo-2-metil-2-{4-(1,1-dióxidotetrahidro-3-tienil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

30 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[1-oxo-3-{4-(1,1-dióxidotetrahidro-3-tienil)piperazin-1-il}propil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

35 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-(pirrolidin-1-ilcarbonilmetil)piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

40 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(6-hidroxipirid-3-ilmetil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{(3*aR*,6*aS*)-tetraxahidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pirrol-5-ilcarbonilmetil-piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

45 2-(1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil)-4-[2-(4-(morfolinocarbonil)piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{*N,N*-dimetilaminocarbonilmetil}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

50 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[*N*-isopropilaminocarbonilmetil]piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

55 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{tetrahidrofuran-2-ilcarbonil}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

60 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{piperidin-1-ilcarbonilmetil}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

65 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{azetidín-1-ilcarbonilmetil}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-pirid-4-ilpiperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

## ES 2 308 018 T3

- 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(1,1-dióxidotetrahidro-3-tienil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;
- 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(4-acetilpiperazin-1-il)carbonilpiperidin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;
- 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-((3*a*R,6*a*S)-tetrahidro-3*a*H-T-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pirrol-5-ilcarbonil)piperidin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;
- 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{morfolinocarbonilmetil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;
- 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[(2-(4-{tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbonilamino}piperidin-1-il)etil)-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol];
- 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{morfolinocarbonilamino}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;
- 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{3-oxo-3-morfolinoprop-1-il}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;
- 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{isopropilsulfonilaminometil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;
- 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{3-hidroxi-pirrolidin-1-ilcarbonil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;
- 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(3-oxo-4-{pirrolidin-1-ilcarbonilmetil}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;
- 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{4-oxo-4-pirrolidin-1-ilbut-3-il}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;
- 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{3-oxo-3-pirrolidin-1-ilpmp-2-il}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;
- 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-(pirrolidin-1-ilcarbonilmetil}piperazin-1-il)etil)-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;
- 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-metoxi-4-{*N,N*-dietilaminometil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;
- 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonilmetil}piperazin-1-ilmetil)-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol; y
- 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[4-(morfolinocarbonil}piperidin-1-ilmetil)-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;
- o una de sus sales, profármacos o solvatos.
- Un grupo preferido adicional de compuestos según la presente invención son los compuestos seleccionados de:
- {(2*S*)-2-[2-[2-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol-4-il}propil}(2-piridin-4-iletil)amina;
- 2-[2-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-4-{2-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)piperazin-1-il]etil}-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;
- 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{morfolinocarbonil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;
- 2-[2-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-4-(2-(4-{2,6-dimetilmorfolinocarbonil}piperidin-1-il)etil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;
- 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[1-oxo-2-{4-(1,1-dióxidotetrahidrotien-3-il)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

## ES 2 308 018 T3

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[1-oxo-2-metil-2-{4-(1,1-dióxidotetrahidro-3-tienil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

5 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(pirrolidin-1-ilcarbonilmetil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

10 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(morfolinocarbonil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{N,N-dimetilaminocarbonilmetil}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

15 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[N-isopropilaminocarbonilmetil]piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

20 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-(azetidín-1-ilcarbonilmetil)piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

25 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-(2-(4-pírid-4-ilpiperidin-1-il)etil)-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-((3aR,6aS)-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pirrol-5-ilcarbonil)piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

30 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{3-hidroxipirrolidin-1-ilcarbonil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

35 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{3-oxo-3-pirrolidin-1-ilprop-2-il}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol; y

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{pirrolidin-1-ilcarbonilmetil}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol; y

40 o una de sus sales, profármacos o solvatos.

Un grupo más preferido de compuestos según la presente invención son los compuestos seleccionados de:

45 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{morfolinocarbonil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[1-oxo-2-metil-2-{4-(1,1-dióxidotetrahidro-3-tienil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

50 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(pirrolidin-1-ilcarbonilmetil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

55 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-(2-{4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il}etil)-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{3-hidroxipirrolidin-1-ilcarbonil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol; y

60 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{3-oxo-3-pirrolidin-1-ilprop-2-il}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

o una de sus sales, profármacos o solvatos.

65

## ES 2 308 018 T3

En otra realización de la invención un grupo particularmente preferido de compuestos según la presente invención son los compuestos seleccionados de:

5  $N$ -{2-[2-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol-4-il]etil}-4-piridin-4-ilbutan-1-amina;

$N$ -{2-[2-[2-(7-azabíciclo[2.2.1]hept-7-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol-4-il]etil}-4-piridin-4-ilbutan-1-amina;

10  $N$ -{2-[2-[2-(7-azabíciclo[2.2.1]hept-7-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol-4-il]etil}-4-piridin-4-iletíl-1-amina;

{(2*S*)-2-[2-[2-(7-azabíciclo[2.2.1]hept-7-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol-4-il]propil}(2-piridin-4-iletíl)amina;

15  $N$ -{2-[2-[2-(2-azabíciclo[2.2.2]oct-2-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol-4-il]etil}-4-piridin-4-ilbutan-1-amina;

20  $N$ -{2-[2-[2-(2-azabíciclo[2.2.2]oct-2-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol-4-il]etil}-4-piridin-4-iletíl-1-amina;

{(2*S*)-2-[2-[2-(2-azabíciclo[2.2.2]oct-2-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol-4-il]propil}(2-piridin-4-iletíl)amina;

25 2-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)-5-(3,5-dimetilfenil)-4-{2-[4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il]etil}-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)-5-(3,5-dimetilfenil)-4-{2-[4-{piridin-2-ilmetil}piperazin-1-il]etil}-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

30 2-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)-5-(3,5-dimetilfenil)-4-{2-[4-metilpiperazin-1-il]etil}-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

35 2-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)-5-(3,5-dimetilfenil)-4-{2-[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]etil}-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-[2-(2-azabíciclo[2.2.2]oct-2-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

40 4-[2-(4-alilpiperazin-1-il)etil]-2-[2-(7-azabíciclo[2.2.1]hept-7-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

2-[2-(7-azabíciclo[2.2.1]hept-7-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-4-{2-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)piperazin-1-il]etil}-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol; y

45 2-[2-(7-azabíciclo[2.2.1]hept-7-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-4-{2-[4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il]etil}-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol;

o una de sus sales, profármacos o solvatos.

50 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en la forma de un profármaco que se degrada en el cuerpo humano o animal para proporcionar un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres hidrolizables *in vivo* de un compuesto de fórmula (I).

55 En la técnica se conocen diferentes formas de profármacos. Para los ejemplos de dichos derivados profármacos, véase:

60 a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", de H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

65 c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

d) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); y

e) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984).

## ES 2 308 018 T3

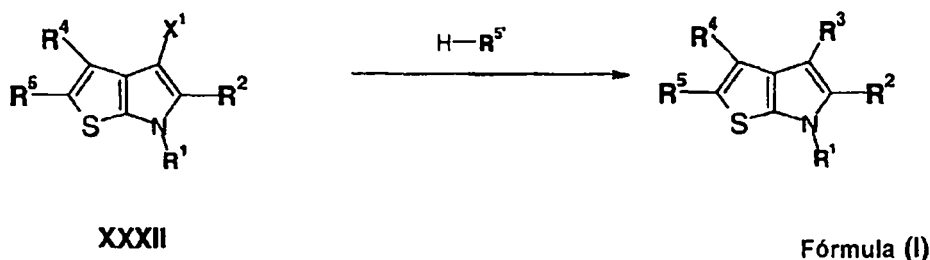
Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o hidroxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol original. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen ésteres de alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-metilo, por ejemplo metoximetilo, ésteres de alcanoil(C<sub>1-6</sub>)-oximetilo, por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de cicloalcoxi(C<sub>3-8</sub>)-carboniloxi-alquilo(C<sub>1-6</sub>), por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carboniloxietilo.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo o grupos hidroxi incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres fosfato (incluyendo ésteres fosforamídicos cíclicos) y éteres de  $\alpha$ -aciloxialquilo y compuestos relacionados que como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se degradan para proporcionar el grupo o grupos hidroxi originales. Los ejemplos de éteres de  $\alpha$ -aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos que forman ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxi incluyen alcanoil, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y fenilacetilo, alcoxycarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo.

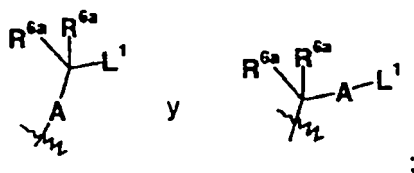
Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que sea suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición ácido, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención que sea suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que da un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxi)etil)amina.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por un procedimiento que comprende una etapa seleccionada de (a) a (i) como sigue, y dichos procedimientos se proporcionan como una característica adicional de la invención:

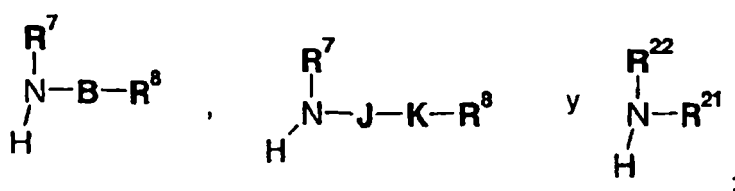
(a) Reacción de un compuesto de fórmula XXXII con un compuesto de fórmula H-R<sup>5'</sup> para formar un compuesto de fórmula (I),



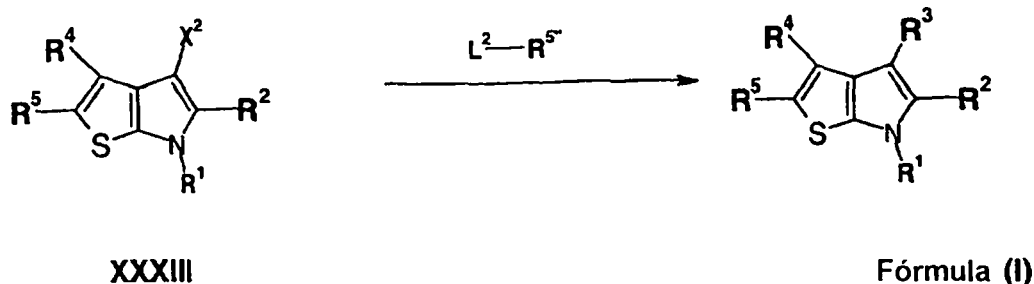
en la que X<sup>1</sup> se selecciona de: grupo



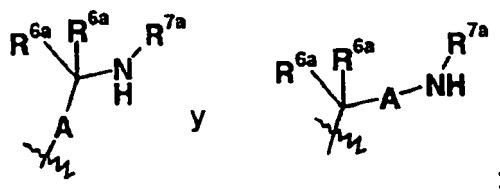
L<sup>1</sup> es un H-R<sup>5'</sup> desplazable seleccionado de:



(b) Reacción de un compuesto de fórmula XXXIII con un compuesto de fórmula  $L^2-R^{5''}$  para formar un compuesto de fórmula (I),



15 en la que  $X^2$  se selecciona de:



25  $L^2$  es un grupo desplazable y  $R^{7a}$  se selecciona de la definición de  $R^7$  o  $R^{22}$  anterior, y

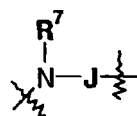
$L^2-R^{5''}$  se selecciona de:  $L^2-B-R^8$ ,  $L^2-J-K-R^8$  y  $L^2-R^{21}$ ;

30 (c) Para los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  es un grupo de fórmula (IIa), (IIb), (IIc) o (IId) y  $R^7$  es distinto de una parte de un anillo heterocíclico o hidrógeno, reacción de un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  es un grupo de fórmula (IIa), (IIb), (IIc) o (IId) y  $R^7$  es hidrógeno con un grupo de fórmula  $L^3-R^{7a}$ , en la que  $R^{7a}$  es como se ha definido anteriormente para  $R^7$  con la exclusión de hidrógeno y  $L^3$  es un grupo desplazable;

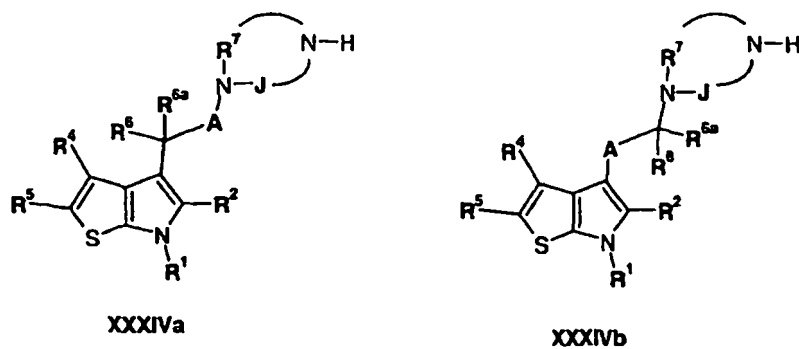
35 (d) Para los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  es un grupo de fórmula (IIe) o (IIf) y  $R^{21}$  es distinto de hidrógeno, reacción de un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  es un grupo de fórmula (IIe) o (IIf) y  $R^{21}$  es hidrógeno con un grupo de fórmula  $L^4-R^{21a}$ , en la que  $R^{21a}$  es como se ha definido anteriormente para  $R^{21}$  con la exclusión de hidrógeno y  $L^4$  es un grupo desplazable;

40 (e) Para los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  es un grupo de fórmula (IIe) o (IIf) y  $R^{22}$  es distinto de hidrógeno, reacción de un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  es un grupo de fórmula (IIe) o (IIf) y  $R^{22}$  es hidrógeno con un grupo de fórmula  $L^5-R^{22a}$ , en la que  $R^{22a}$  es como se ha definido anteriormente para  $R^{22}$  con la exclusión de hidrógeno y  $L^5$  es un grupo desplazable;

45 (f) Para los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  es un grupo de fórmula (IIc) o (IId) y el grupo



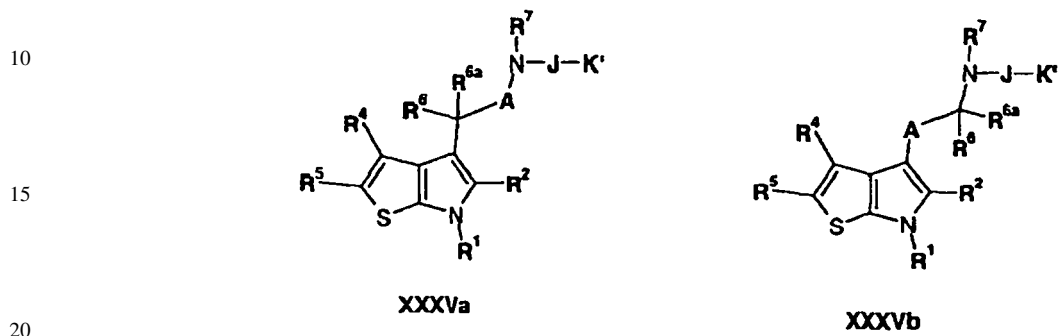
55 junto forma un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido que contiene 4-7 átomos de carbono, reacción de un compuesto de fórmula XXXIVa o XXXIVb, con un compuesto de fórmula  $L^6-K-R^8$ , en la que  $L^6$  es un grupo desplazable



## ES 2 308 018 T3

(g) Para los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula (IIc) o (IIe), reacción de un compuesto de fórmula XXXVa o XXXVb, con un compuesto de fórmula L<sup>7</sup>-K''-R<sup>8</sup>,

5 en la que L<sup>7</sup> es un grupo desplazable, y en la que los grupos K' y K'' comprenden grupos que cuando reaccionan juntos forman K,



25 (h) reacción de un compuesto de fórmula XXXVI con un compuesto electrófilo de fórmula L<sup>8</sup>-R<sup>5</sup>, en la que L<sup>8</sup> es un grupo desplazable



40 (i) reacción de un compuesto de fórmula XXXVII con un compuesto de fórmula L<sup>10</sup>-R<sup>2</sup>, en la que L<sup>9</sup> es un grupo saliente y L<sup>10</sup> es un grupo activante o L<sup>9</sup> es un grupo activante y L<sup>10</sup> es un grupo saliente



55 y posteriormente, si es necesario:

- 60
- i) conversión de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
  - ii) eliminación de cualquier grupo protector;
  - iii) formación de una sal, profármaco o solvato.

Las condiciones de reacción específicas para las reacciones anteriores son las siguientes:

65 *Procedimiento a)* Los compuestos de fórmula XXXII y H-R<sup>5</sup> se pueden acoplar entre sí en presencia de una base orgánica (tal como DIPEA [di-isopropiletilamina] o una base inorgánica (tal como carbonato de potasio), en un disolvente adecuado tal como DMA o DMF, a una temperatura de temperatura ambiente a 120°C. Los grupos desplazables adecuados incluyen: un haluro, tal como cloro, o un metanosulfonato o toluenosulfonato;

## ES 2 308 018 T3

*Procedimiento b)* Los compuestos de XXXIII y L<sup>2</sup>-R<sup>5''</sup> se pueden acoplar entre sí en presencia de una base orgánica (tal como DIPEA) o una base inorgánica (tal como carbonato de potasio), en un disolvente adecuado tal como DMA o DMF, a una temperatura de temperatura ambiente a 120°C. Los grupos desplazables adecuados incluyen: un haluro, tal como cloro, o un metanosulfonato o toluenosulfonato,

alternativamente, si L<sup>2</sup> es un grupo hidroxilo entonces L<sup>2</sup>-R<sup>5''</sup> se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula XXXIII en las condiciones de reacción de Mitsunobu;

Las condiciones de reacción de los *procedimientos c, d, e y f*) para facilitar estas reacciones pueden ser usando

(i) condiciones de reacción de alquilación o (ii) condiciones de reacción de acilación: Los ejemplos de dichas condiciones incluyen:

(i) condiciones de reacción de alquilación - la presencia de una base orgánica (tal como DIPEA) o una base inorgánica (tal como carbonato de potasio), en un disolvente adecuado tal como DMF, DMA, DCM, a una temperatura de temperatura ambiente a 120°C. Los grupos desplazables adecuados incluyen: un haluro, tal como cloro, metanosulfonato o toluenosulfonato;

(ii) condiciones de reacción de acilación - presencia de base orgánica, tal como trietilamina, temperatura de 0°C a 50-60°C en un disolvente adecuado tal como DCM. Los grupos desplazables adecuados incluyen cloruro de acilo o un anhídrido de ácido,

*Procedimiento g)* El experto en la técnica estará familiarizado con una variedad de condiciones de reacción y valores para K' y K'', que cuando se hacen reaccionar entre sí forman el grupo K, los ejemplos de dichas condiciones y valores para K' y K'' incluyen:

(i) *Para los compuestos de fórmula (I) en la que K es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-N(R<sup>9</sup>)C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-* estos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto en el que K' es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-N(R<sup>9</sup>)H con un ácido carboxílico de fórmula HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-R<sup>8</sup> para formar la amida. El acoplamiento de grupos amino con ácidos carboxílicos es bien conocido en la técnica y puede facilitarse por una serie de reacciones químicas usando un reactivo de acoplamiento adecuado. Por ejemplo, una reacción de acoplamiento de carbodiimida se puede realizar con EDCI en presencia de DMAP en un disolvente adecuado tal como DCM, cloroformo o DMF a temperatura ambiente;

(ii) *Para los compuestos de fórmula (I) en la que K es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-C(O)N(R<sup>9</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-* estos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto en el que K' es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-COOH con una amina de HN(R<sup>9</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-R<sup>8</sup> para formar la amida. La metodología es la misma de los procedimientos descritos en (i) antes en esta sección;

(iii) *Para los compuestos de fórmula (I) en la que K es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-N(R<sup>9</sup>)C(O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-* estos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto en el que K' es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-N(R<sup>9</sup>)H con un cloroformito de fórmula ClC(O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-R<sup>8</sup> en un disolvente adecuado, tal como DCM o cloroformo, en presencia de una base, tal como N-metilmorfolina, piridina o trietilamina, a una temperatura entre -10°C y 0°C;

(iv) *Para los compuestos de fórmula (I) en la que K es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-OC(O)N(R<sup>9</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-* estos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto en el que K' es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-OC(O)Cl con un compuesto de fórmula HN(R<sup>9</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-R<sup>8</sup>. La metodología es la misma de los procedimientos descritos en (iii) antes en esta sección;

(v) *Para los compuestos de fórmula (I) en la que K es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-N(R<sup>9</sup>)S(O<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-* estos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto en el que K' es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-N(R<sup>9</sup>)H con un cloruro de sulfonilo de fórmula ClS(O<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-R<sup>8</sup> en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, en un disolvente adecuado tal como cloroformo o DCM a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente;

(vi) *Para los compuestos de fórmula (I) en la que K es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-S(O<sub>2</sub>)N(R<sup>9</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-* estos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto en el que K' es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-S(O<sub>2</sub>)Cl con un compuesto de HN(R<sup>9</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-R<sup>8</sup>. La metodología es la misma de los procedimientos descritos en (v) antes en esta sección

(vii) *Para los compuestos de fórmula (I) en la que K es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-N(R<sup>9</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-* estos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto en el que K' es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-L<sup>11</sup> con un compuesto de fórmula HN(R<sup>9</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-R<sup>8</sup>, en el que L<sup>11</sup> es un grupo desplazable. Esta reacción se puede realizar en presencia de una base orgánica (tal como DIPEA) o una base inorgánica (tal como carbonato de potasio), en un disolvente adecuado tal como DMA o DMF, a una temperatura de temperatura ambiente a 120°C. Los grupos desplazables adecuados incluyen: un haluro, tal como cloro, o un metanosulfonato o toluenosulfonato. Los compuestos también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto en el que K' es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-N(R<sup>9</sup>)H con un compuesto de fórmula L<sup>11</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-R<sup>8</sup>, en las mismas condiciones.

## ES 2 308 018 T3

(viii) *Para los compuestos de fórmula (I) en la que K es  $-(CH_2)_{s1}-O-(CH_2)_{s2}$ -* estos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto en el que K' es  $-(CH_2)_{s1}-OH$  con un compuesto de fórmula  $L^{12}-(CH_2)_{s2}-R^8$ , en la que  $L^{12}$  es un grupo desplazable. Esta reacción se puede realizar en presencia de una base orgánica (tal como *t*-butóxido de potasio) o una base inorgánica (tal como hidruro sódico), en un disolvente adecuado tal como DMA o DMF, a una temperatura de temperatura ambiente a 120°C. Los grupos desplazables adecuados incluyen: un haluro, tal como bromo, o un metanosulfonato o toluenosulfonato. Los compuestos también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto en el que K' es  $-(CH_2)_{s1}-L^{12}$  con un compuesto de fórmula  $HO-(CH_2)_{s2}-R^8$ , en las mismas condiciones.

(ix) *Para los compuestos de fórmula (I) en la que K es  $-(CH_2)_{s1}-C(O)-(CH_2)_{s2}$ -* estos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto en el que K' es  $-(CH_2)_{s1}-C(O)-L^{13}$  con un reactivo de Grignard de fórmula  $BrMg(CH_2)_{s2}-R^8$ , en el que  $L^{13}$  es un grupo desplazable. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente no polar tal como THF o éter dietílico a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Los grupos desplazables adecuados incluyen: un haluro, tal como cloro, o un alcóxido. Los compuestos también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto en el que K' es  $-(CH_2)_{s1}-MgBr$  con un compuesto de fórmula  $L^{13}-C(O)-(CH_2)_{s2}-R^8$ , en las mismas condiciones.

*Procedimiento h)*, la reacción de un compuesto de fórmula XXXVI con un compuesto de fórmula  $L^8-R^5$ , se puede llevar a cabo en condiciones de Friedel Craft, por ejemplo en presencia de cloruro de dietilaluminio en un disolvente adecuado, tal como DCM, en una atmósfera inerte tal como nitrógeno, a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición de disolvente, o en condiciones de Mannich, por ejemplo, formaldehído y una amina primaria o secundaria en ácido acético, en una atmósfera inerte tal como nitrógeno a una temperatura entre temperatura ambiente y 100°C.

*Procedimiento i)*, la reacción de un compuesto de fórmula XXXVII con un compuesto de fórmula  $L^{10}-R^2$ , en la que  $L^9$  es un grupo saliente y  $L^{10}$  es un grupo activante, o  $L^9$  es un grupo activante y  $L^{10}$  es un grupo saliente, se puede llevar a cabo en un disolvente polar aprótico tal como THF, usando la química del paladio en condiciones de Suzuki o Stille, a una temperatura entre 0 y 70°C.

Los expertos en la técnica apreciarán que en los procedimientos de la presente invención puede ser necesario proteger algunos grupos funcionales tales como grupos hidroxilo o amino en los reactivos de partida o compuestos intermedios mediante grupos protectores. Por lo tanto, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede implicar, en una etapa adecuada, la adición y posterior eliminación de uno o más grupos protectores.

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *tert*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo, benciloxicarbonilo o un grupo aroilo, por ejemplo, benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, puede eliminarse un grupo acilo tal como un grupo *tert*-butoxicarbonilo, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector adecuado alternativo para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina o con hidrazina.

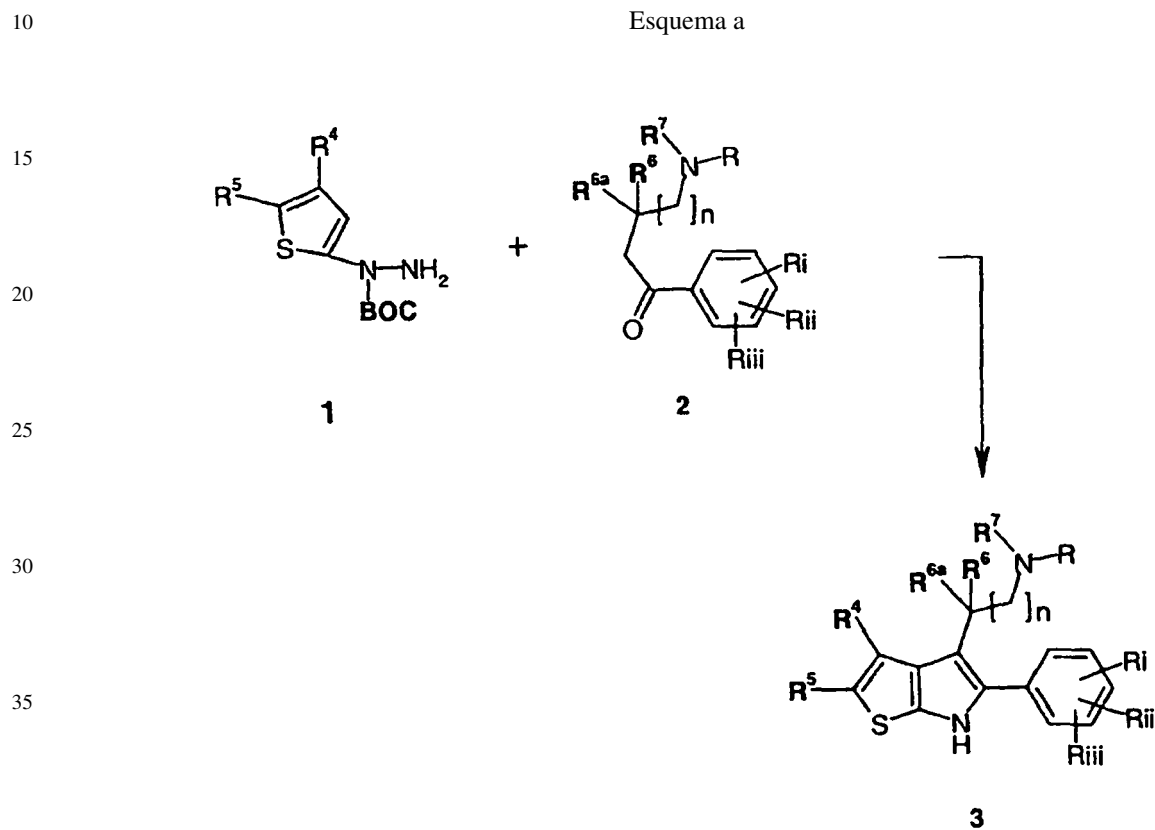
Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo, benzoilo o un grupo arilmetilo, por ejemplo, bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, puede eliminarse un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo, un grupo metilo o etilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio o, por ejemplo, un grupo *tert*-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético o, por ejemplo, un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

## Parte experimental

## Esquemas generales de reacción

- 5 En los siguientes esquemas en los que Ri, Rii y Riii representan sustituyentes opcionales en el anillo de fenilo que están opcionalmente protegidos cuando sea necesario, y R representa un grupo protector, el grupo C se ha representado como un fenilo sustituido sólo con el propósito de ilustrar. Otras definiciones de C también son adecuadas.



Los tienopirroles, tales como 3 se pueden sintetizar por la reacción de síntesis de tienopirroles de Fisher clásica, mediante la condensación de una hidrazina-HCl 1 y una cetona 2, que lleva átomos de hidrógeno  $\alpha$  al carbonilo (Esquema a). El tratamiento de estos reaccionantes en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, etanol, *sec*-butanol, tolueno, en presencia de un ácido, tal como ácido sulfúrico, clorhídrico, polifosfórico y/o un ácido de Lewis, por ejemplo, trifluoruro de boro, cloruro de cinc, bromuro de magnesio, a temperaturas elevadas (por ejemplo 100°C), da el producto deseado. R representa un grupo protector, p. ej., carbamato de *terc*-butilo o ftalimida.

50

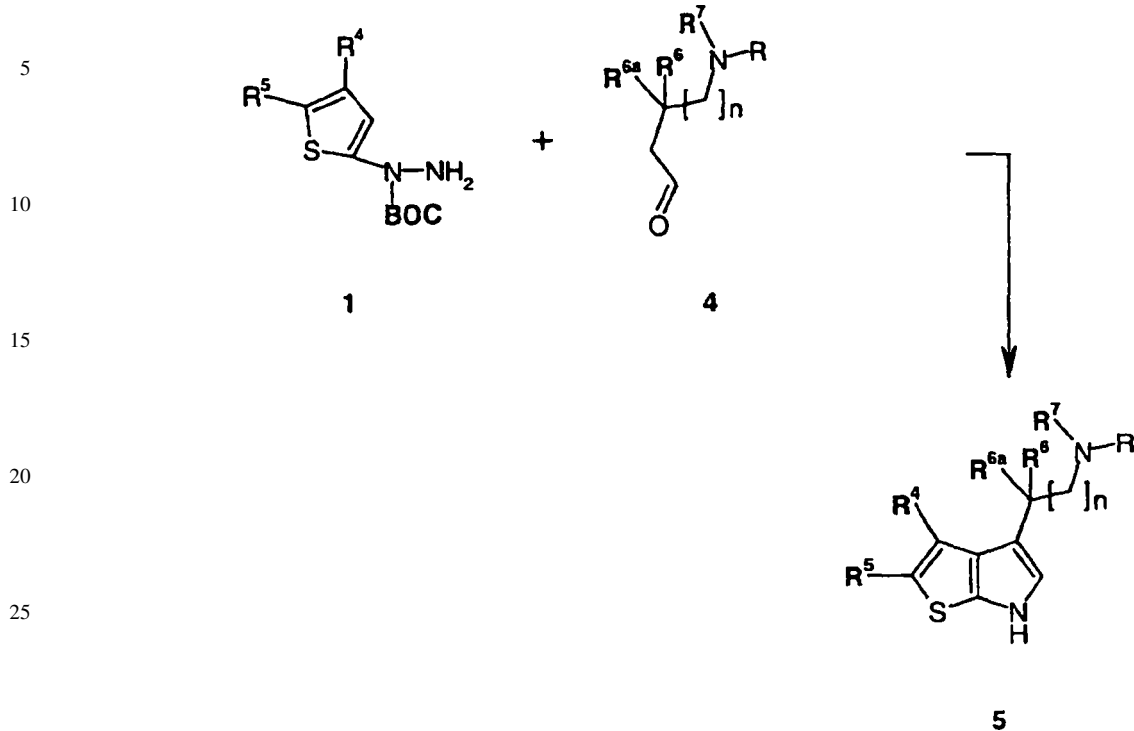
(Esquema pasa a página siguiente)

55

60

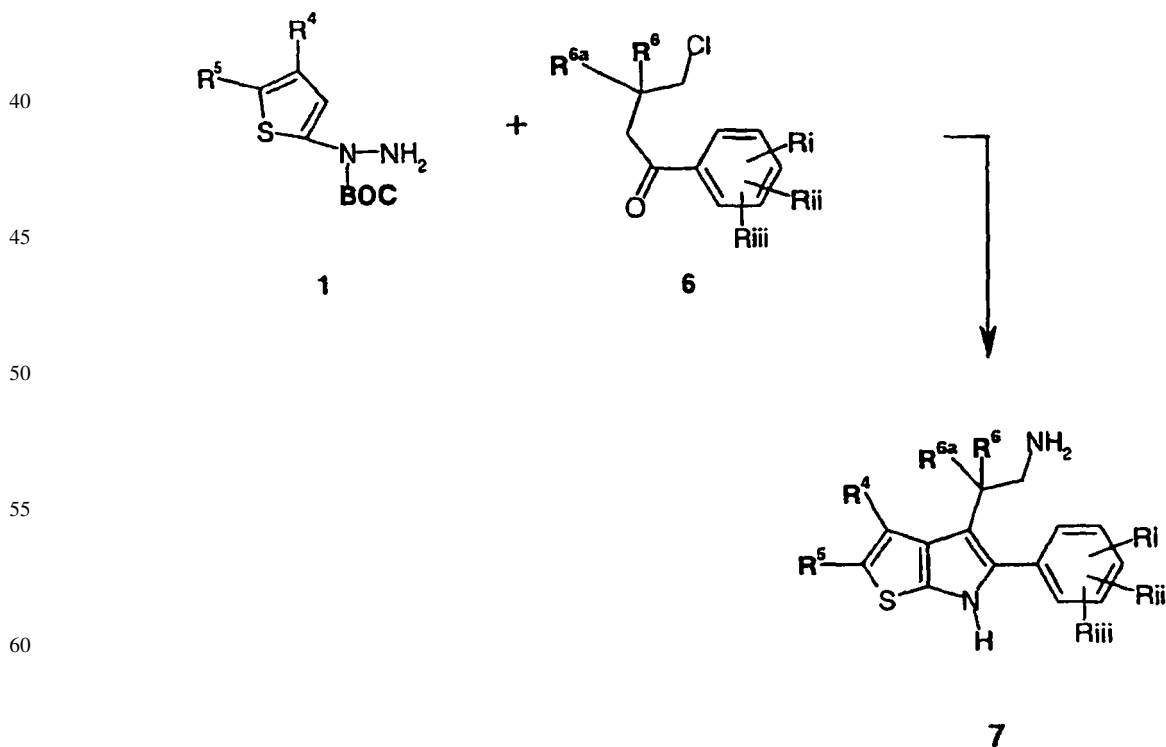
65

Esquema b



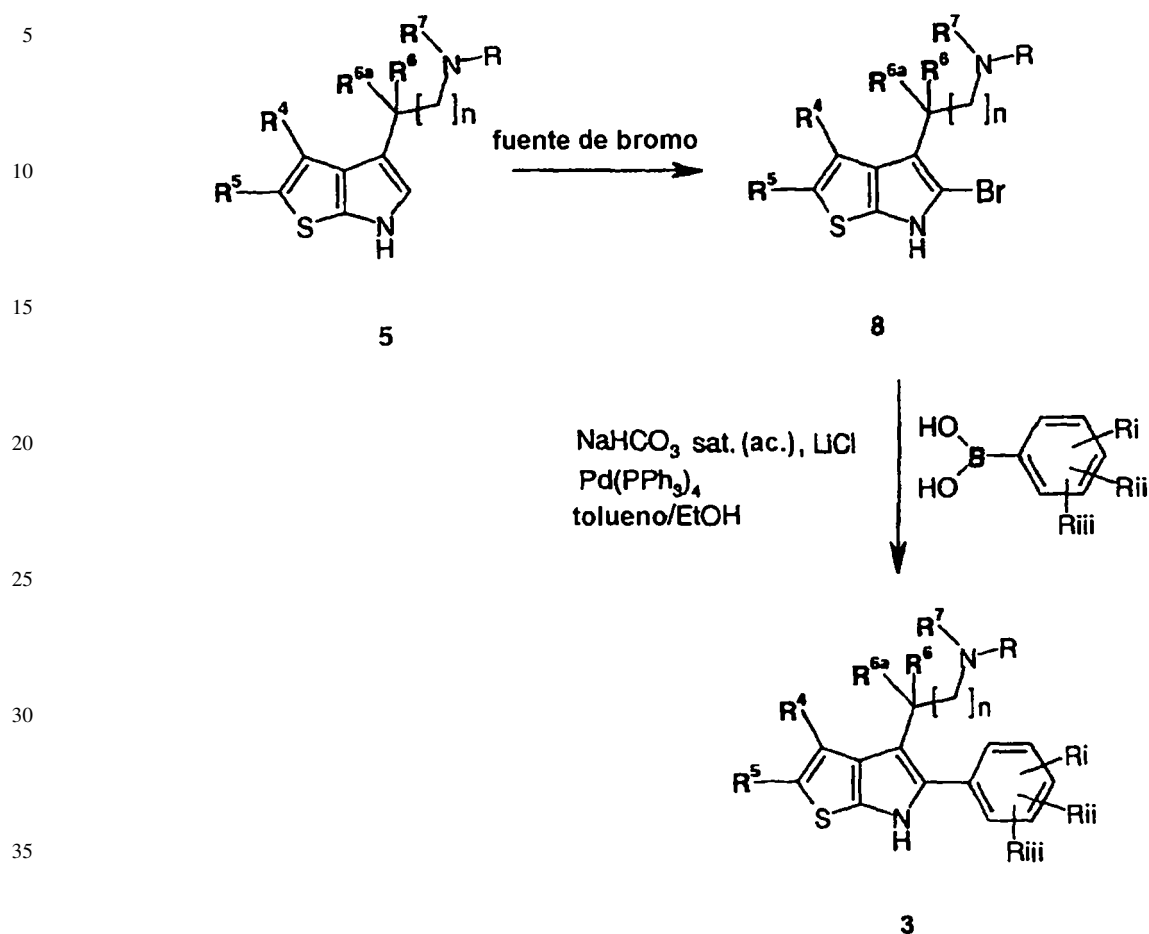
Los tienopirroles, tales como los representados en la estructura 5, también se pueden hacer usando aldehídos 4, que llevan átomos de hidrógeno  $\alpha$  al carbonilo, mediante ciclación usando las condiciones anteriores. En este caso el sustituyente en la posición 2 debe añadirse más tarde (véase el esquema d).

Esquema c



El tienopirrol también se puede sintetizar usando la reacción de Granburg, en la que se mezcla una hidrazina 1 con la cetona 6, que lleva un átomo de cloro  $\gamma$  al carbonilo, y se calienta en un disolvente adecuado tal como etanol, *sec*-butanol, tolueno a una temperatura entre 50°C y 120°C (Esquema c).

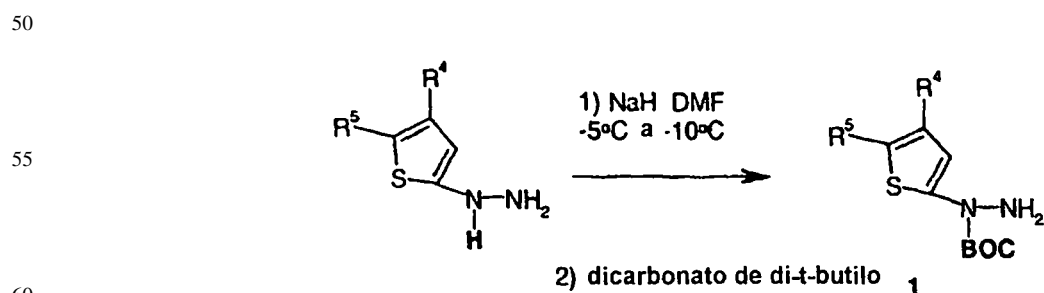
Esquema d



45

50

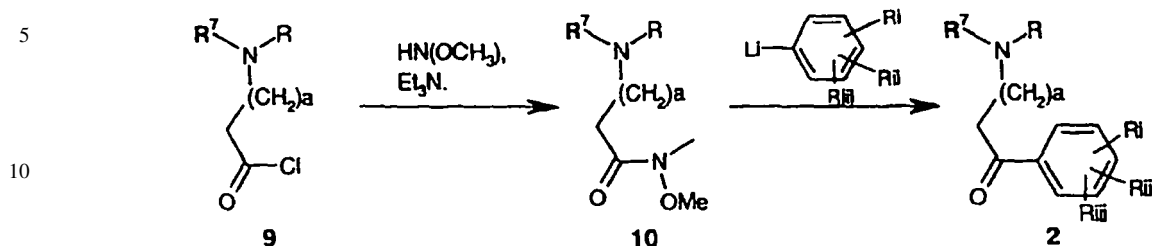
El tienopirrol 5 se puede tratar con una “fuente de bromo” tal como bromo molecular, tribromuro de piridinio, hidrobromuro de pirrolidona o reactivos equivalentes soportados sobre polímero, en un disolvente inerte tal como cloroformo, cloruro de metileno de -10°C a 25°C para dar el compuesto 2-bromo 8 (Esquema d). Reacción en condiciones de Suzuki con un catalizador de paladio (0), una base débil tal como carbonato de sodio acuoso o hidrógeno-carbonato de sodio saturado y similares, y un ácido arilborónico sustituido de fuentes comerciales o preparado (como se describe en: Gronowitz, S.; Hornfeldt, A.-B.; Yang, Y.,-H *Chem. Sci.* 1986, 26, 311-314), en un disolvente inerte tal como tolueno, benceno, dioxano, THF, DMF y similares, con calentamiento entre 25°C y 100°C, preferiblemente 80°C, durante un periodo de 1-12 horas, para dar el compuesto 3 deseado.



65

El tiofeno 1 se puede sintetizar por reacción de una hidrazina en las condiciones preferidas de hidruro sódico en DMF a una temperatura entre -10°C y -5°C, seguido de reacción con dicarbonato de di-*terc*-butilo en THF a reflujo.

Esquema e



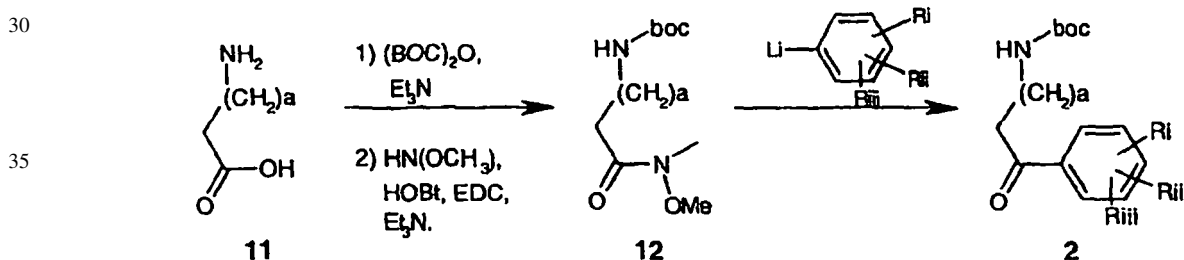
15

20

Las cetonas sustituidas 2 se pueden preparar, como se indica en el esquema e, partiendo de cloruros de ácido adecuados tales como 9. El tratamiento del cloruro de ácido con hidrocloreto de *N,N*-dimetilhidroxilamina en presencia de una base amina tal como trietilamina, y un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno a una temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $25^{\circ}\text{C}$ , da la amida 10. Después la reacción con un organolitio de arilo sustituido (preparado esencialmente como describe Wakefield B, J.; Organolithium Metlwd Academic Press Limited, 1988, pp. 27-29 y referencias citadas en el mismo) en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, benceno, tolueno o mezclas de los mismos y similares, a una temperatura entre  $-100^{\circ}\text{C}$  y  $0^{\circ}\text{C}$ , y después inactivación de la mezcla de reacción con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, dan la aril-cetona 2.

25

Esquema f



40

45

50

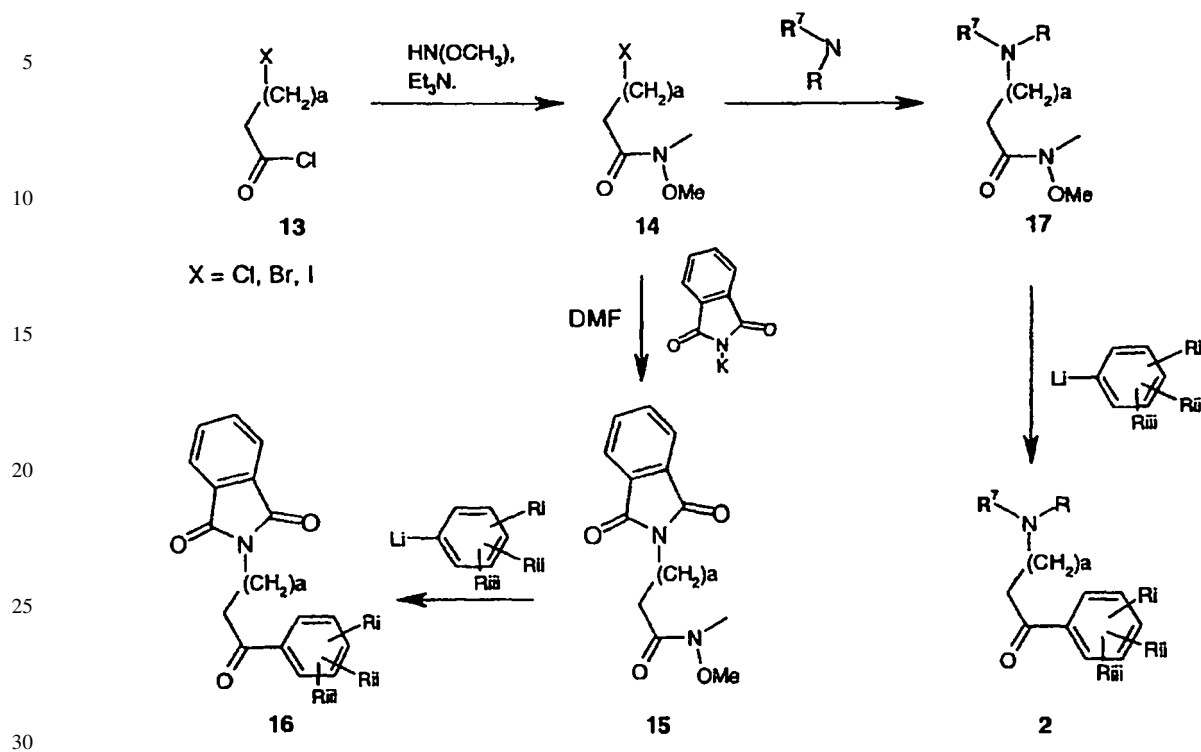
Empezando con un aminoácido fácilmente disponible con una longitud de cadena adecuada [a] 11, el átomo de nitrógeno se puede llevar al principio de la síntesis por la ruta mostrada en el esquema f. La protección del grupo amina de 11 con un grupo carbamato de *tert*-butilo se logra por condensación con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base amina, por ejemplo trietilamina, en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos y similares, a una temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $25^{\circ}\text{C}$ . El acoplamiento del producto ácido con *N,N*-dimetilhidroxilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o similares, con o sin 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), y una base adecuada, tal como trietilamina y similares, en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno, cloroformo, dimetilformamida, o mezclas de los mismos, a o cerca de temperatura ambiente durante un periodo de 3 a 24 horas, proporcionó el correspondiente producto acoplado 12. Siguiendo la misma ruta descrita antes para el esquema e, después se puede introducir el grupo arilo.

55

60

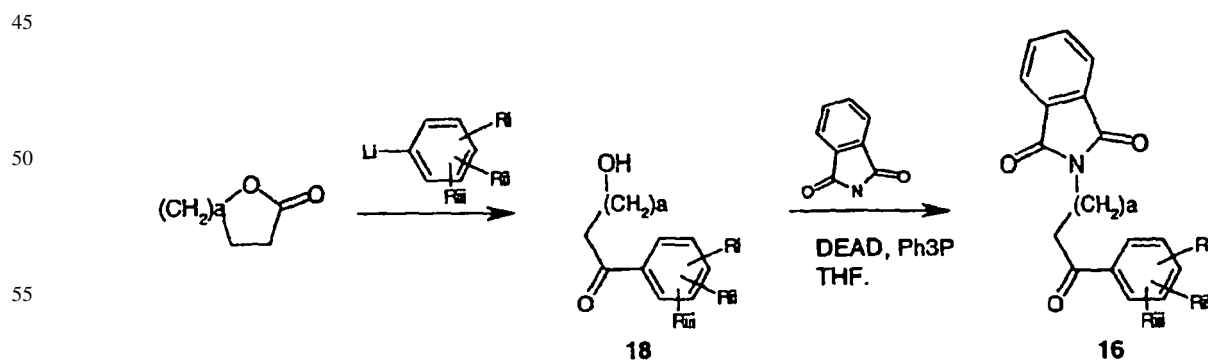
65

Esquema g

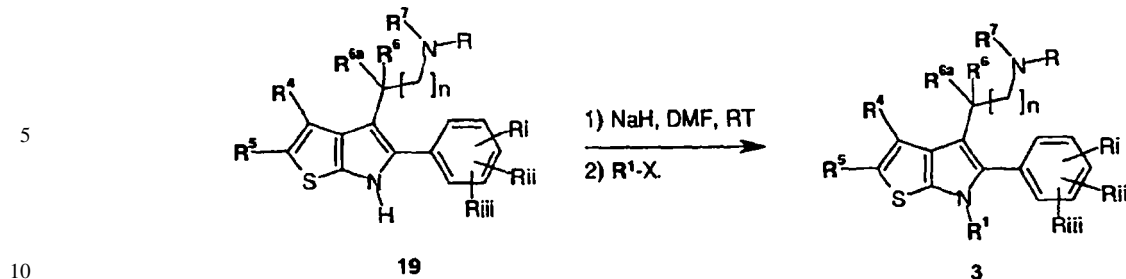


El esquema g ilustra otro método para la síntesis de una cetona tal como 2 y 16, en el que el grupo nitrógeno se introduce en una etapa posterior. Como antes, una amida de Weinreb 14 se puede sintetizar a partir de un cloruro de ácido. El tratamiento con la amina requerida, en un disolvente inerte tal como THF, tolueno, agua y similares, puede desplazar el grupo X para dar 17. Como antes, el grupo arilo se puede introducir por desplazamiento de la amida de Weinreb con un nucleófilo de aril-litio adecuado. Alternativamente, el átomo de nitrógeno se puede introducir ya protegido como una ftalimida, por desplazamiento del grupo X con ftalimida potásica, o una sal de la misma similar, calentando en un disolvente polar inerte tal como DMF, DMSO, THF, tolueno con o sin la presencia de un catalizador tal como yoduro de tetrabutilamonio y similar, para dar el compuesto 15. De nuevo el desplazamiento de la amida de Weinreb con una especie organolítica completa la síntesis de la cetona 16 adecuada para la ciclación en las condiciones de Fischer descritas antes para la síntesis del tienopirrol.

Esquema h

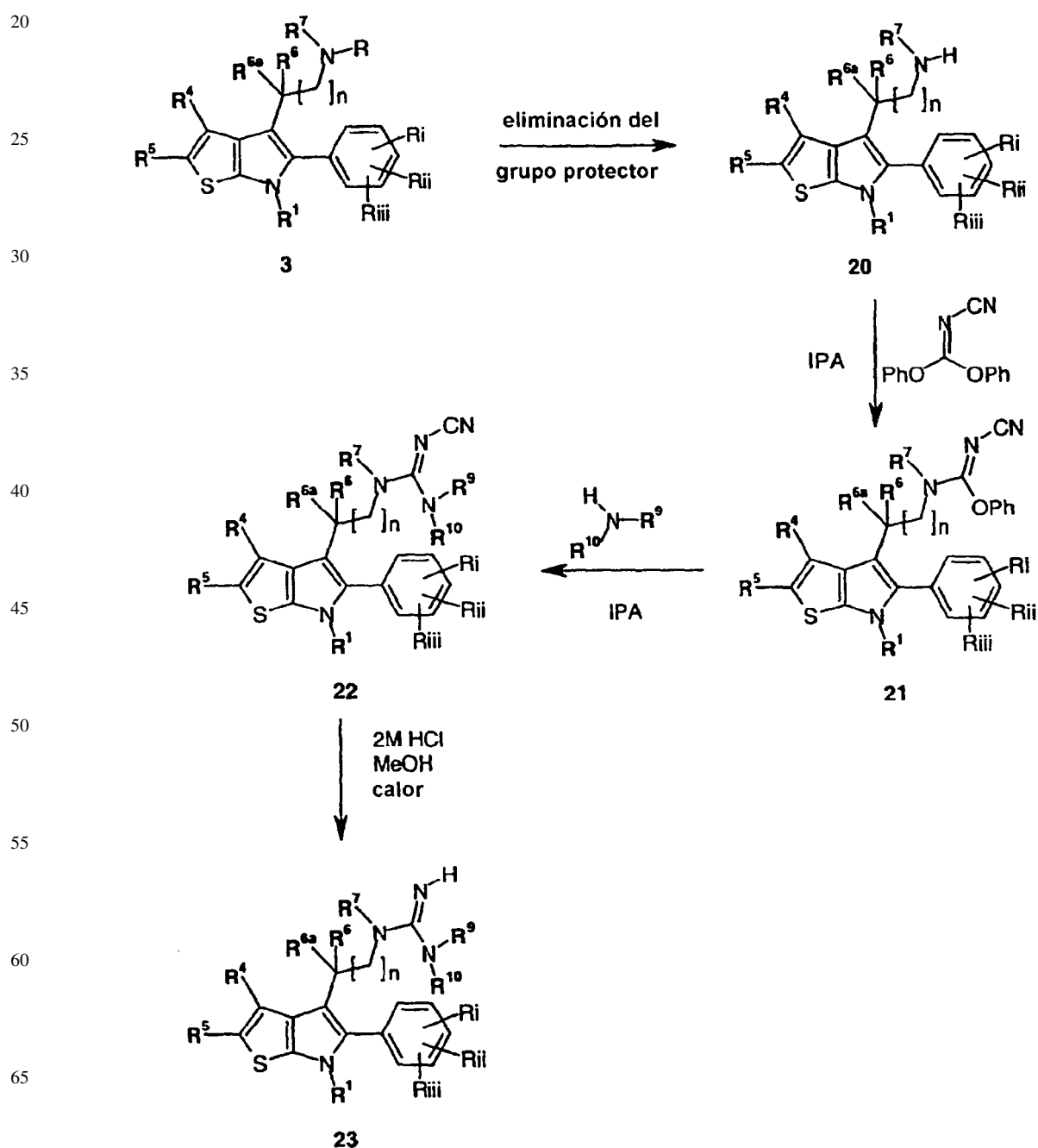


Se puede llevar a cabo un procedimiento alternativo para una cetona con nitrógeno protegido por ftalimida, tal como 16, tratando primero una lactona con una especie organolítica como en los esquemas anteriores en un disolvente adecuado tal como THF o éter a una temperatura baja de entre  $-100^{\circ}\text{C}$  y  $-50^{\circ}\text{C}$  para dar el alcohol primario 18 (Esquema h). La función hidroxilo de 18 se sustituye por un grupo ftalimida por una reacción de Mitsunobu con un agente activante tal como diazocarboxilato de dietilo (DEAD), diazocarboxilato de diisopropilo o similares, con trifenilfosfina, tri-butilfosfina y similares, en un disolvente inerte tal como benceno, tolueno, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos para dar la cetona 16 deseada.



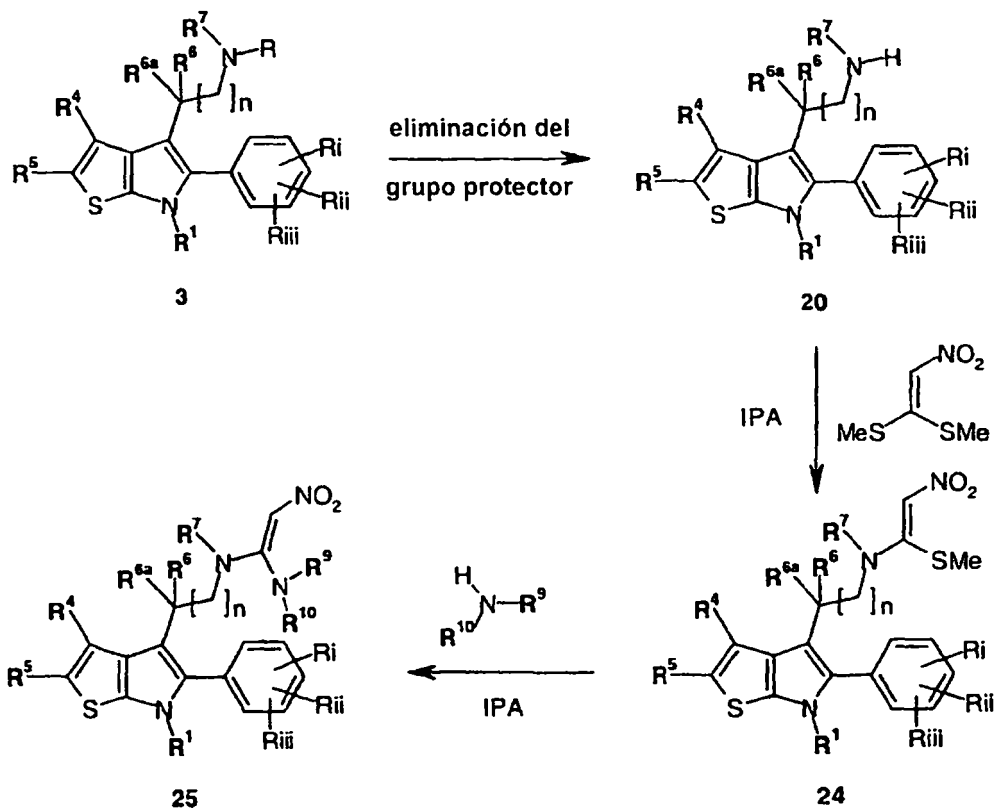
Si el grupo  $R^1$  no estaba presente en la hidrazina de partida antes de la ciclación para formar un tienopirrol, se puede añadir después de la ciclación por una reacción de alquilación (19→3). El tienopirrol se desprotona con una base fuerte, tal como hidruro sódico, n-butil-litio, diisopropilamido de litio, hidróxido sódico, terc-butóxido potásico, en un disolvente inerte adecuado tal como THF, DMF, DMSO y similares, y se añade un haluro de alquilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente.

## Esquema i



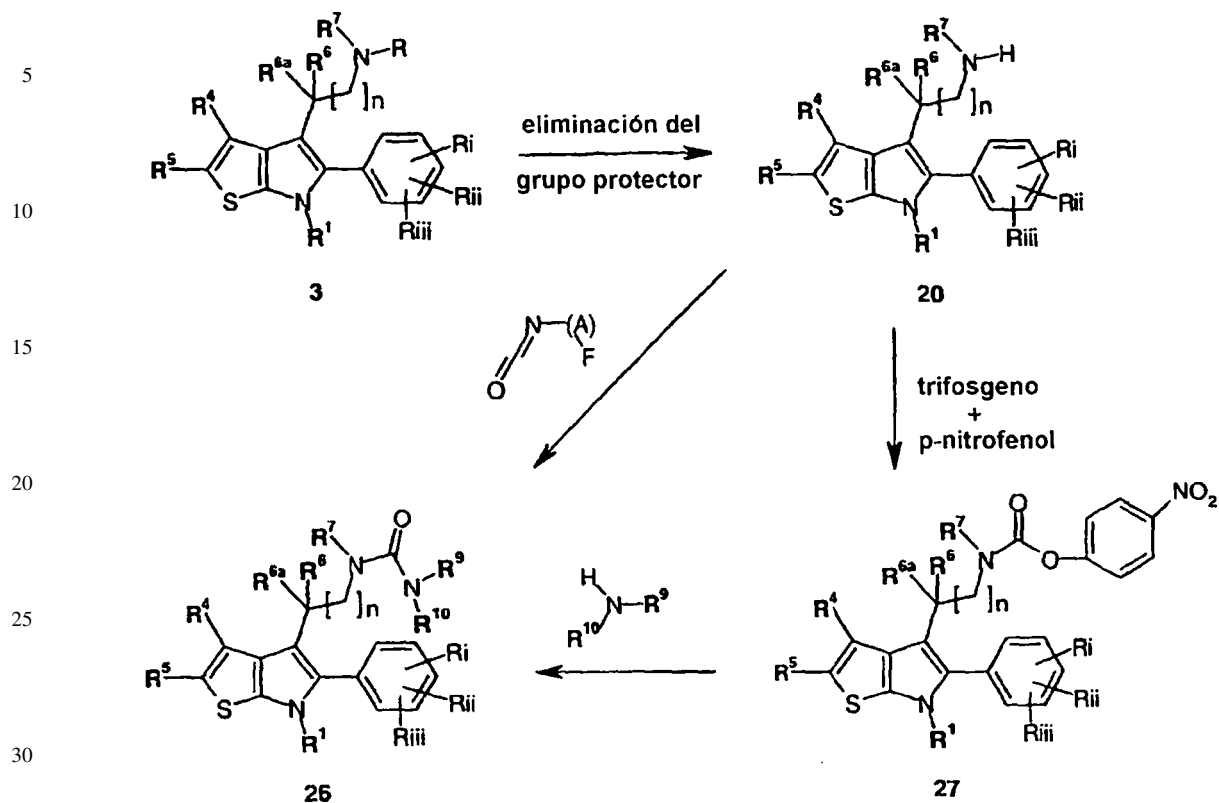
Dependiendo de la ruta usada antes, se puede formar un tienopirrol 20 adecuado para la conversión en una ciano-guanidina por eliminación del grupo protector, por ejemplo, si se usó un grupo carbamato de *tert*-butilo, entonces la eliminación se lleva a cabo usando un ácido fuerte, por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno cloroformo, THF o dioxano a una temperatura entre -20°C y 25°C. Un grupo ftalimida, por ejemplo, se puede eliminar mediante hidrazina en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, etanol, cloruro de metileno, cloroformo, THF, dioxano, a una temperatura entre -20°C y 25°C. La amina primaria 20 puede convertirse en una ciano-guanidina 22 por el procedimiento de dos etapas de reacción con cianocarbonimidato de difenilo en un disolvente orgánico inerte tal como alcohol isopropílico, cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tetrahidrofurano y similares, a una temperatura entre -20°C y 50°C, seguido de condensación con una amina adecuadamente sustituida en un disolvente orgánico inerte de la lista anterior, con calentamiento a una temperatura entre -20°C y 100°C (esquema i 20→21→22). El posterior tratamiento de 22 con ácido clorhídrico 2 molar en metanol a temperatura elevada da los compuestos de guanidina 23.

Esquema j



De la misma forma, la reacción con 1,1'-bis(metilthio)-2-nitroetileno en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tetrahidrofurano y similares, seguido de condensación con una amina adecuadamente sustituida en un disolvente orgánico inerte de la lista anterior, da la nitroetilenimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina 25 (esquema j, 20→24→25).

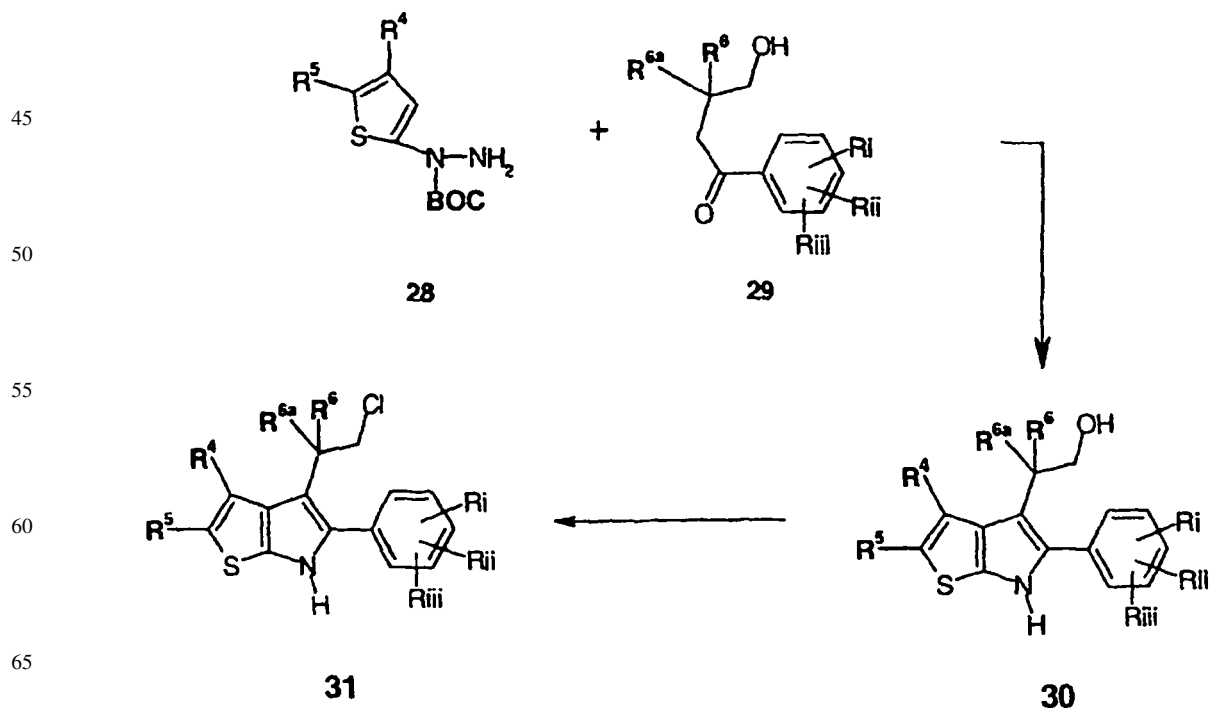
Esquema k



35

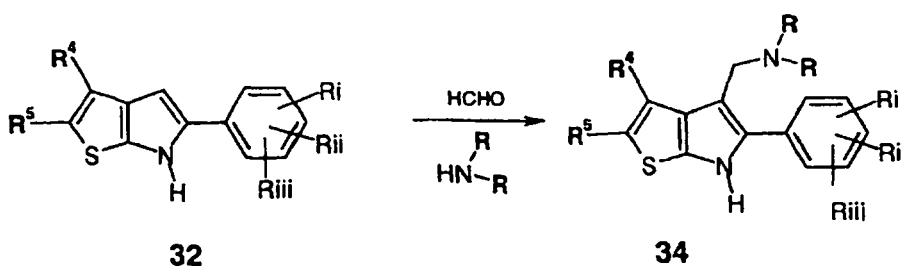
De nuevo de una forma similar, el tienopirrol 20 adecuado, obtenido de la desprotección, se puede convertir en una urea por tratamiento directo con un isocianato en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno, cloroformo o THF y similares, o por un procedimiento de dos etapas de reacción con trifosgeno (20→27) seguido de la adición de una amina (27→26), que lleva la sustitución requerida, para dar 26.

Esquema l



Los cloro-tieno-pirroles intermedios, tales como 31, se pueden hacer como se indica en el esquema 1. El producto 30 se puede sintetizar por la reacción de síntesis de tienopirroles de Fisher clásica por condensación de una hidrazina-HCl 28 y una cetona 29, que lleva átomos de hidrógeno  $\alpha$  al carbonilo. El tratamiento de estos reaccionantes en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, etanol, *sec*-butanol, tolueno, en presencia de un ácido, tal como ácido sulfúrico, clorhídrico, polifosfórico y/o un ácido de Lewis, por ejemplo, trifluoruro de boro, cloruro de cinc, bromuro de magnesio, a temperaturas elevadas (por ejemplo 100°C), da el producto deseado. El producto intermedio clorado 31 se puede sintetizar después a partir de 30 usando, por ejemplo, (i) cloruro de sulfonilo en cloruro de metileno a una temperatura de aproximadamente 0°C, o (ii) CCl<sub>4</sub> seguido de trifenilfosfina en un disolvente tal como acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 0°C. Después, los tienopirroles de la invención se pueden preparar por desplazamiento del átomo de cloro usando un producto intermedio con cadena lateral adecuada tal como un anillo heterocíclico sustituido.

Esquema m



Los tienopirroles de fórmula (I) en la que A es un enlace directo y R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> son ambos hidrógeno se pueden preparar como se indica en el esquema m. Un tieno-pirrol 32 se puede hacer reaccionar con formaldehído y una amina, en un disolvente adecuado tal como ácido acético/dioxano a una temperatura de aproximadamente 0°C a 25°C durante entre aproximadamente 1 a 8 horas, para formar el tieno-pirrol 34.

### Ejemplos

La invención se ilustrará ahora con los siguientes ejemplos no limitantes, en los que, a menos que se exprese de otro modo:

(i) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación en rotavapor a vacío y los procedimientos de tratamiento se llevaron a cabo después de eliminar los sólidos residuales tales como los agentes de secado por filtración;

(ii) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir en el intervalo 18-25°C y en una atmósfera de un gas inerte tal como argón o nitrógeno;

(iii) los rendimientos se proporcionan sólo para ilustrar y no son necesariamente los máximos que se pueden conseguir;

(iv) las estructuras de los productos finales de fórmula (I) se confirmaron por resonancia magnética nuclear (RMN) (generalmente de protón) y técnicas de espectroscopía de masas; los valores de los desplazamientos químicos de resonancia magnética de protón se midieron en la escala delta y las multiplicidades de los picos se dan como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; a, ancho; q, cuartete, quin, quintete;

(v) los productos intermedios generalmente no se caracterizaron completamente y la pureza se evaluó por análisis de cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), infrarrojo (IR) o RMN;

(vi) la cromatografía se llevó a cabo en sílice (Merck Keisegel: Art.9385);

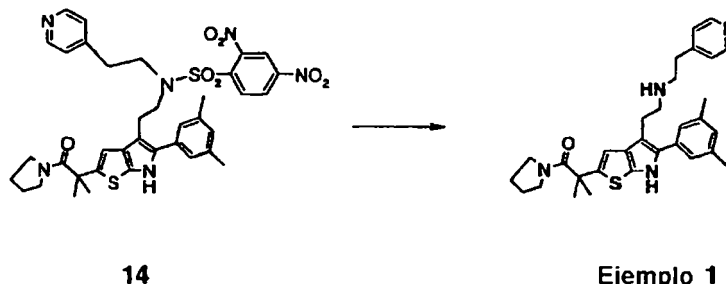
(vii) isolute™ se refiere a columnas basadas en sílice (SiO<sub>2</sub>) con partículas irregulares con un tamaño medio de 50 μm con una porosidad nominal de 60 Å [Fuente: Jones Chromatography, Ltd., Glamorgan, Wales, Reino Unido].

## Abreviaturas

	DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
5	DCM	diclorometano
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DIPEA	diisopropiletilamina
10	DMA	dimetilacetamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
15	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
20	EDCI	hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	THF	tetrahidrofurano

## Ejemplo 1

2-(1,1-Dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)-4-N-(2-piridin-4-iletíl)aminoetil-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol



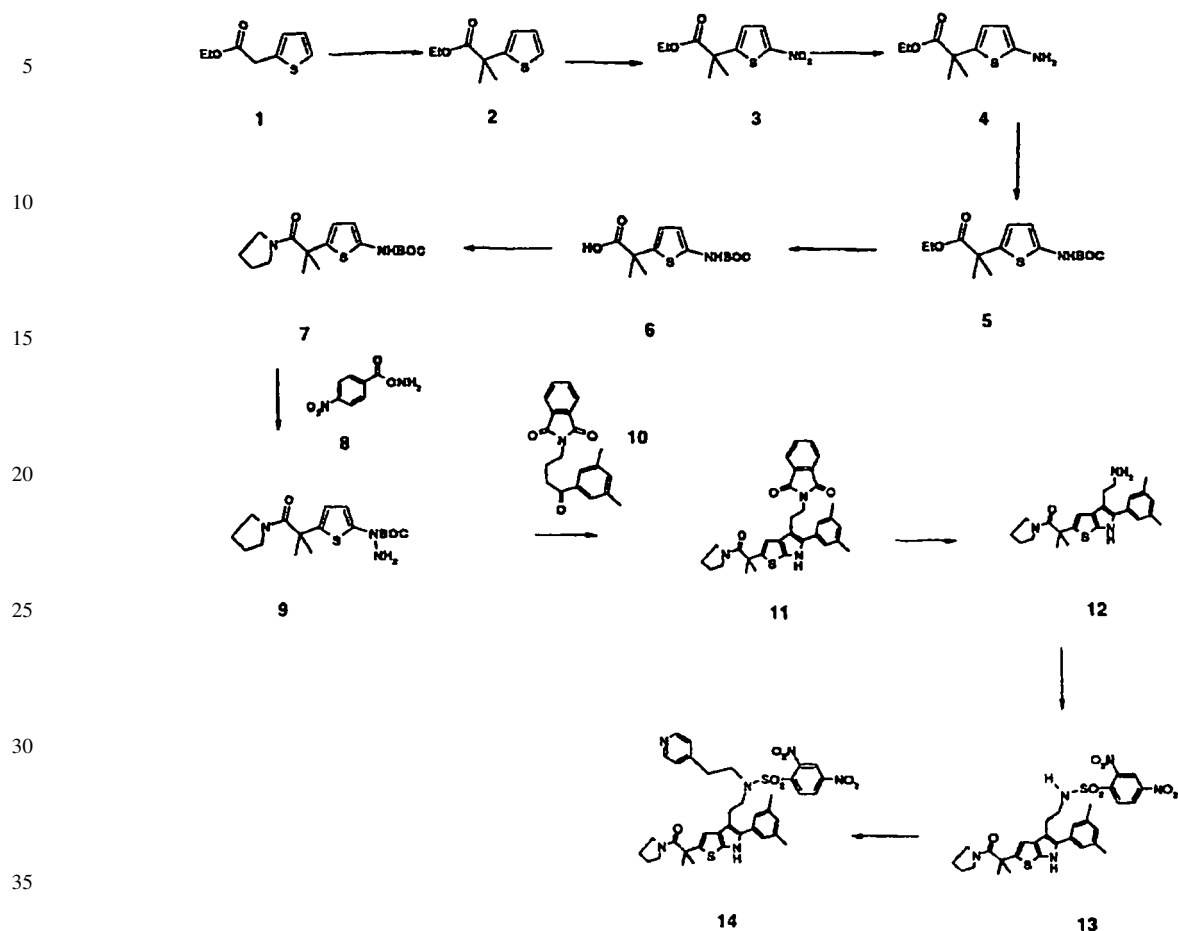
Una disolución del compuesto 14 (0,486 g; 0,649 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) se trató con n-propilamina (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de evaporación a sequedad, el residuo se recogió en AcOEt y se trató a  $0^\circ\text{C}$  con una mezcla de HCl/éter para dar un precipitado que se lavó con AcOEt y éter.

Rendimiento: 81%

EM-ESI: 515  $[\text{M}+\text{H}]^+$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,55 (s, 6H); 1,64 (m, 4H); 2,33 (s, 6H); 3-3,5 (m, 12H); 9,89 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,08 (s, 2H); 7,6-7,9 (m ancho, 1H); 8,04 (d, 2H); 8,93 (d, 2H).

## ES 2 308 018 T3

El material de partida se preparó como sigue:



A una suspensión de NaH (54 g; 1,35 mol) y 18-corona-6 en THF (21) agitada a temperatura ambiente en atmósfera de argón, se añadió el compuesto 1 (100 g; 0,588 mol) a lo largo de un periodo de 30 minutos. Después de agitar durante una noche, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota yoduro de metilo. La mezcla se agitó a 18°C durante 3 horas, se vertió en una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 95/5 para dar el compuesto 2 en forma de un aceite.

Rendimiento: 90%

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,20 (t, 3H); 1,63 (8s, 6H); 4,10 (q, 2H); 6,92 (m, 2H); 7,17 (m, 1H).

Se añadió tetrafluoroborato de nitronio (77,9 g; 0,586 mol) a -55°C a una solución del compuesto 2 (105,6 g; 0,583 mol) en DME (1,51). La mezcla se dejó calentar a -10°C a lo largo de 4 horas. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo/AcOEt 95/5 para dar el compuesto 3.

Rendimiento: 86%

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,23 (t, 3H); 1,65 (s, 6H); 4,14 (q, 2H); 6,90 (d, 1H); 7,75 (d, 1H).

Una suspensión del compuesto 3 (101,7 g; 0,41 mol) y Pd/C al 10% (15 g) en una mezcla de etanol (700 ml) y acetato de etilo (300 ml) se hidrogenó en atmósfera de hidrógeno (5 bars) durante 5 horas. Después de filtrar el catalizador sobre celita, el residuo se evaporó y se volvió a disolver en THF (900 ml); se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (100 g; 0,46 mol) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 16 horas. Después de evaporar los disolventes, el sólido resultante se recogió en éter de petróleo y se filtró para dar el compuesto 5.

Rendimiento: 68%

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,20 (t, 3H); 1,48 (s, 9H); 1,58 (s, 6H); 4,10 (q, 2H); 6,30 (m, 1H); 6,60 (m, 1H).

## ES 2 308 018 T3

Una solución del compuesto 5 (50 g; 0,16 mol) y NaOH 2 N (160 ml) en etanol (300 ml) se mantuvo a reflujo durante 1 h 30. Después de evaporación a sequedad, el residuo se repartió entre agua y éter. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico saturado y se extrajo con acetato de etilo para dar después de evaporación un sólido, que se trituró en pentano y se filtró para dar el compuesto 6 en forma de un sólido.

5

Rendimiento: 100%

RMN <sup>1</sup>H (DMSO<sub>6</sub>): 1,48 (m, 15H); 6,30 (d, 1H); 6,59 (d, 1H).

Una solución del compuesto 6 (20,1 g; 0,07 mol), EDCI (20,1 g; 0,105 mol) y DMAP (2,56 g; 0,021 mol) en diclorometano (200 ml) se agitó en atmósfera de argón durante 10 minutos. Después se añadió pirrolidina (11,69 ml; 0,14 mol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de evaporación a sequedad, el residuo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con AcOEt/éter de petróleo 40/60 para dar después de la trituración en éter/pentano el compuesto 7 en forma de un sólido.

15

Rendimiento 73%

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,51 y 1,57 (s, 15 H); 1,7 (m, 4H); 3,03 (ancho, 2H); 3,50 (ancho, 2H); 6,35 (d, 1H); 6,48 (d, 1H); 7,26 (ancho, 1H).

20

El compuesto 7 (17 g; 0,05 mol) se añadió en atmósfera de argón a una suspensión de NaH al 60% (2,42 g; 0,06 mol) en dioxano (240 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar a 10°C, se añadió el compuesto 8 (10,1 g; 0,055 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de filtrar el material insoluble, el filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con AcOEt/éter de petróleo 45/55 para dar 9 en forma de un sólido blanco.

25

Rendimiento: 90%

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,55 y 1,57 (s, 15 H); 1,71 (s, 4H); 3,04 (s, 2H); 3,50 (s, 2H); 6,53 (d, 2H); 6,70 (s, 2H).

30

Una solución de la sal de hidrocloreto del compuesto 9 (4 g; 0,0102 mol) y el compuesto 10 (6,6 g; 0,0205 mol) en AcOH (20 ml) se calentó a 120°C en atmósfera de argón durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con AcOEt. Después de evaporación, el producto bruto se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con AcOEt/éter de petróleo 50/50 para dar el compuesto 11 en forma de una espuma.

35

Rendimiento: 53%

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,53 y 1,58 (s, 6H); 1,69 (s, 4H); 2,29 (s, 6H); 3,12 (m, 4H); 3,52 (s, 2H); 3,91 (m, 2H); 6,80 (m, 2H); 7,02 (s, 2H); 7,6-7,8 (m, 4H); 8,10 (s, 1H). EM-ESI: 540 [M+H]<sup>+</sup>

40

Una solución del compuesto 11 (0,534 g; 0,99 mmol) e hidrazina (1 ml) en una mezcla de EtOH (2 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante una noche. Después de evaporación, el producto bruto se extrajo en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se evaporó para dar el compuesto 12 en forma de una espuma.

45

Rendimiento: 90%

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,52 y 1,62 (s, 6H); 1,69 (s, 4H); 2,33 (s, 6H); 2,80-3,2 (m, 6H); 3,52 (m, 2H); 6,74 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,05 (s, 2H); 8,15 (s, 1H).

50

EM-ESI: 410 [M+H]<sup>+</sup>

Se añadió cloruro de 2,4 dinitrobencilsulfonilo (0,238 g; 0,892 mmol) a 0°C, en atmósfera de argón a una solución del compuesto 12 (0,365 g; 0,892 mmol) y colidina (0,118 ml; 0,892 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora. Después de evaporación, el producto bruto se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 96/4 para dar el compuesto 13.

55

Rendimiento: 90%

60

EM-ESI: 640 [M+H]<sup>+</sup>

Se añadió DEAD (0,295 ml; 1,5 mmol) a 0°C en atmósfera de argón a una solución del compuesto 13 (0,48 g; 0,75 mmol), PPh<sub>3</sub> (0,393 g; 1,5 mmol) y 2-hidroxietil-4-piridina (0,185 g; 1,5 mmol) en THF (12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con AcOEt/éter de petróleo 80/20 para dar el compuesto 14. Rendimiento: 86%

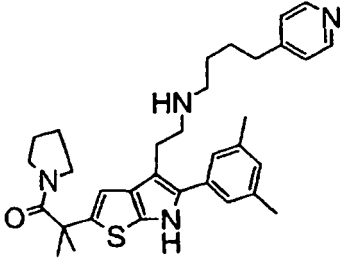
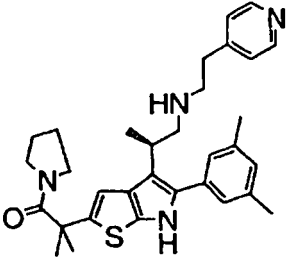
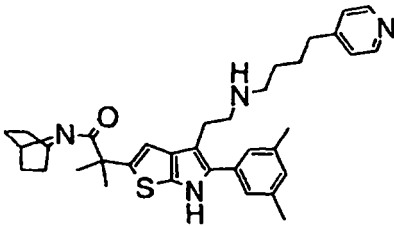
65

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,55 (s, 6H); 1,55-1,8 (m, 4H); 2,3 (s, 6H); 2,75 (t, 2H); 3-3,2 (m, 4H); 3,4-3,7 (m, 6H); 6,71 (s, 1H); 6,88 (d, 2H); 6,93 (s, 1H); 6,94 (s, 2H); 7,86 (d, 1H); 8,20-8,25 (m, 2H); 8,31 (s, 1H); 8,43 (d, 2H).

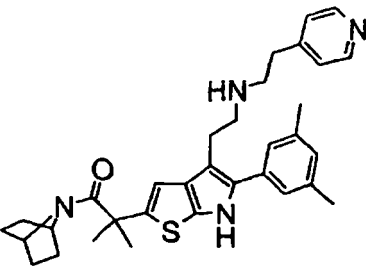
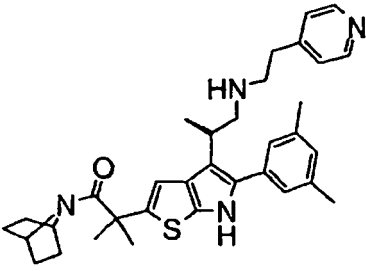
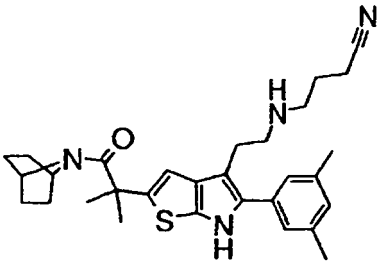
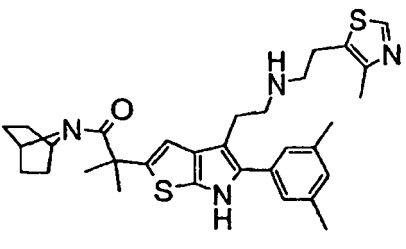
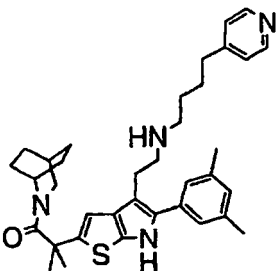
## Ejemplos 1.1-1.12

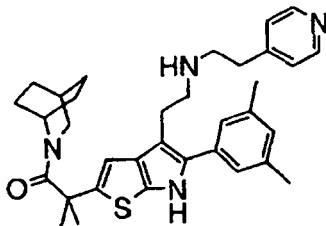
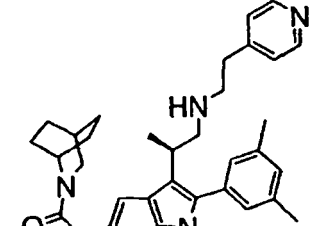
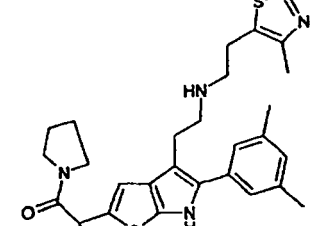
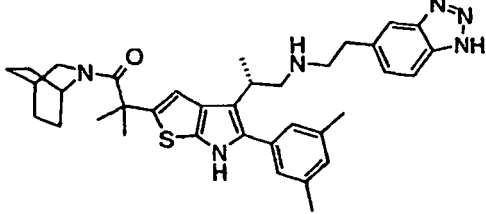
5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, se prepararon los compuestos de la Tabla 1 y se purificaron por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de  $\text{NH}_3$  3,5 N-MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 0-5%

TABLA 1

Ejemplo		EM-ESI:
1.1		543 [M+H] <sup>+</sup>
1.2		529 [M+H] <sup>+</sup>
1.3		569 [M+H] <sup>+</sup>

ES 2 308 018 T3

1.4		541 [M+H] <sup>+</sup>
1.5		555 [M+H] <sup>+</sup>
1.6		503 [M+H] <sup>+</sup>
1.7		561 [M+H] <sup>+</sup>
1.8		583 [M+H] <sup>+</sup>

1.9		555 [M+H] <sup>+</sup>
1.10		569 [M+H] <sup>+</sup>
1.11		534 [M+H] <sup>+</sup>
1.12		609 [M+H] <sup>+</sup>

## Ejemplo 2

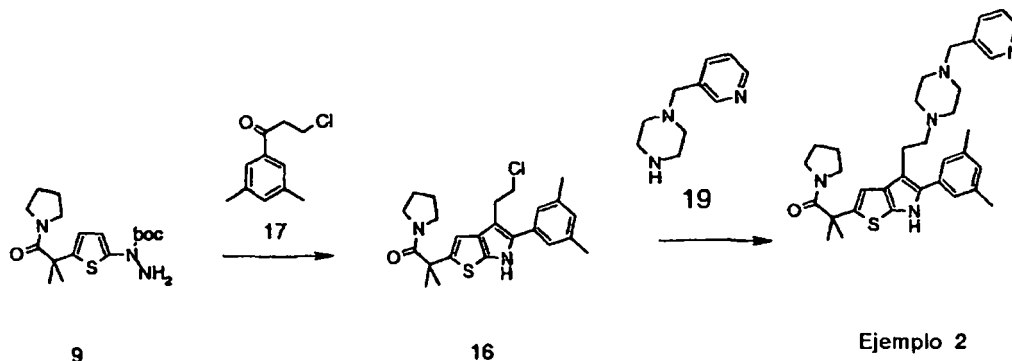
2-(1,1-Dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)-4-{2-[1-(piridin-3-ilmetil)piperazin-4-il]etil}-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno  
[2,3-b]pirrol

5

10

15

20



Una mezcla del compuesto 16 (0,362 g; 0,844 mmol), compuesto 17 (0,3 g; 1,68 mmol),  $K_2CO_3$  (0,233 g; 1,68 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se calentó a  $85^\circ C$  en atmósfera de argón durante 5 horas. La mezcla se extrajo con AcOEt y la capa orgánica se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con  $CH_2Cl_2$   $NH_3$  3,5 N en MeOH 95/5 para dar después de la trituración con éter-pentano, el compuesto del ejemplo 2 en forma de un sólido.

25

Rendimiento: 62%

30

EM-ESI: 570  $[M+H]^+$

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 1,64 (s, 6H); 1,6-1,7 (m ancho, 4H); 2,34 (s, 6H); 2,4-2,8 (m, 10H); 2,9-3 (m, 2H); 3,1-3,2 (m, 2H); 3,45-3,65 (m, 4H); 6,74 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,05 (s, 2H); 7,67 (d, 2H); 8,2 (s, 1H); 8,5 (d, 2H).

35

El material de partida se preparó como sigue:

Una solución de la sal de hidrocloreto del compuesto 9 (2 g; 0,005 mol), y compuesto 15 (2,16 g; 0,01 mol) en sec-butanol (5 ml) se calentó a  $105^\circ C$  en atmósfera de argón durante 2 horas y a  $60^\circ C$  durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con éter de petróleo/AcOEt 60/40 para dar el compuesto 16.

40

EM-ESI: 429  $[M+H]^+$

RMN  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ ): 1,53 (s, 6H); 1,64 (m ancho, 4H); 2-2,15 (m, 1H); 2,3 (s, 6H); 2,4-2,5 (m ancho, 1H); 3-3,10 (m, 4H); 3,35-3,5 (m, 7H); 3,8 (m ancho, 2H); 6,83 (s, 1H); 6,91 (s, 1H); 7,09 (s, 2H).

45

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

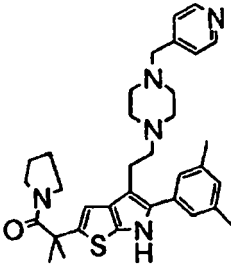
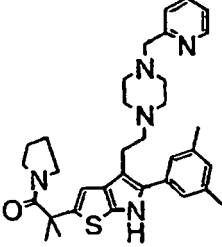
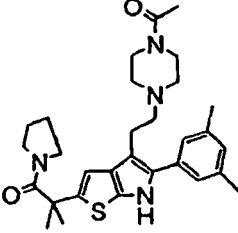
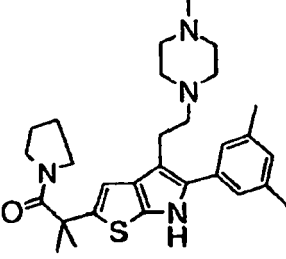
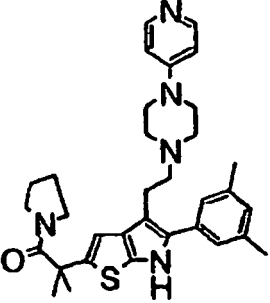
ES 2 308 018 T3

Ejemplos 2.1-2.41

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, se prepararon los compuestos de la tabla 2.

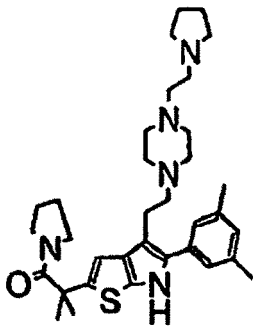
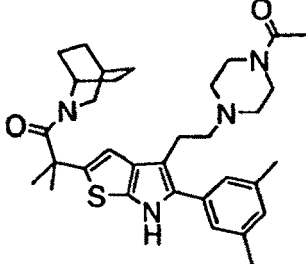
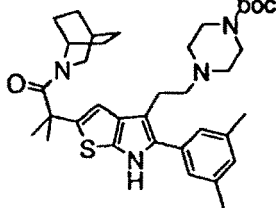
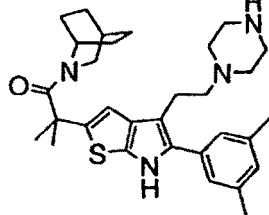
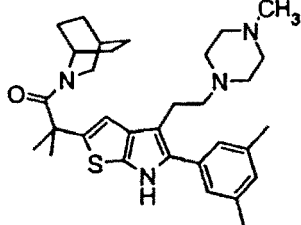
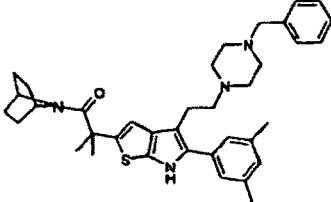
5

TABLA 2

Ejemplo		EM-ESI:
2.1		[M+H] <sup>+</sup> 570
2.2		570 [M+H] <sup>+</sup>
2.3		521 [M+H] <sup>+</sup>
2.4		493 [M+H] <sup>+</sup>
2.5		556 [M+H] <sup>+</sup>

65

ES 2 308 018 T3

2.6		576 [M+H] <sup>+</sup>
2.7		561 [M+H] <sup>+</sup>
2.8		619 [M+H] <sup>+</sup>
2.9		519 [M+H] <sup>+</sup>
2.10		533 [M+H] <sup>+</sup>
2.11		595 [M+H] <sup>+</sup>

5

10

15

20

25

30

35

40

45

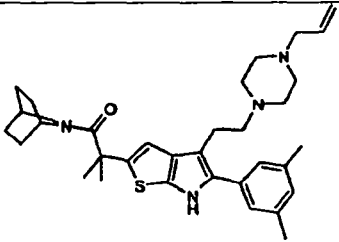
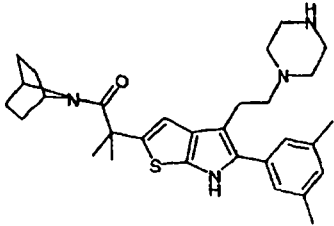
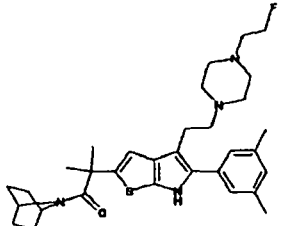
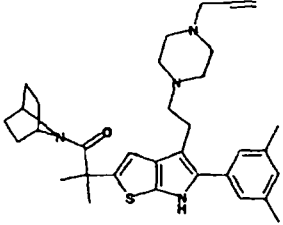
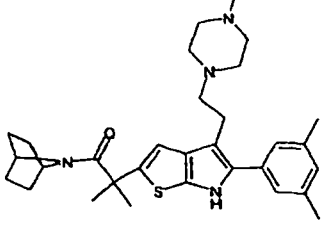
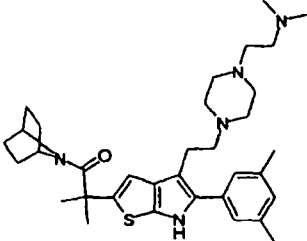
50

55

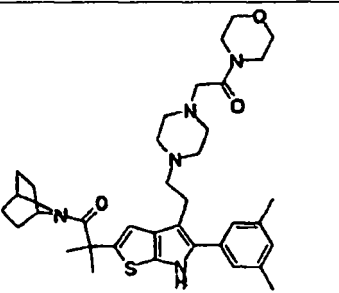
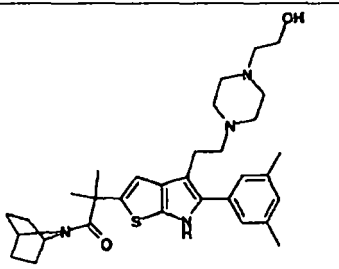
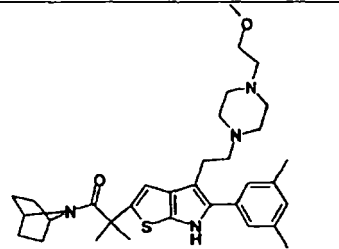
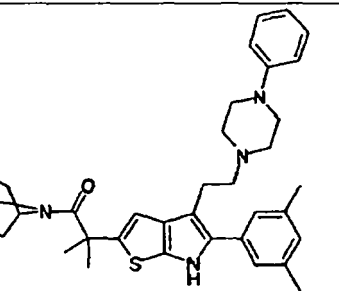
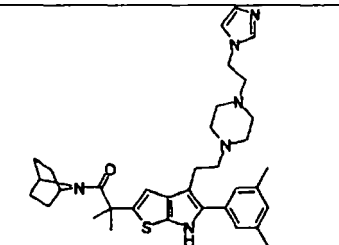
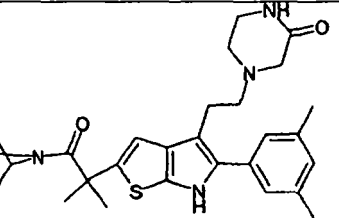
60

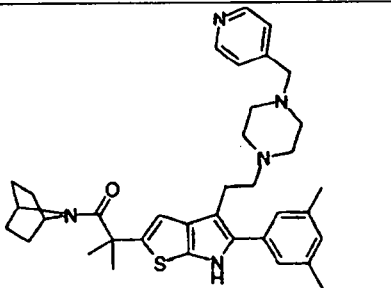
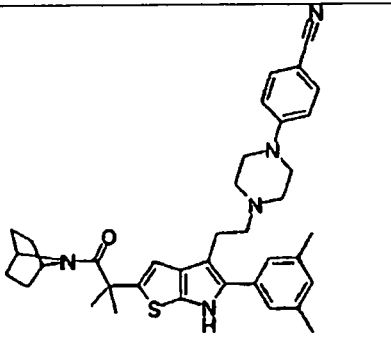
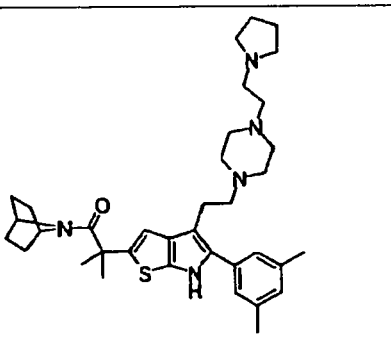
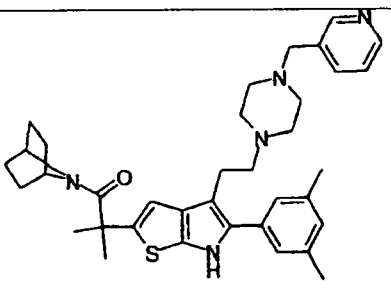
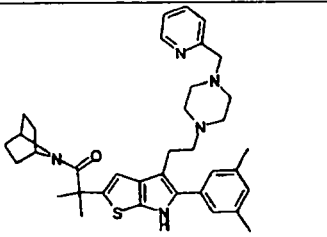
65

ES 2 308 018 T3

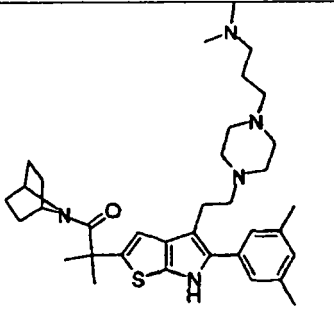
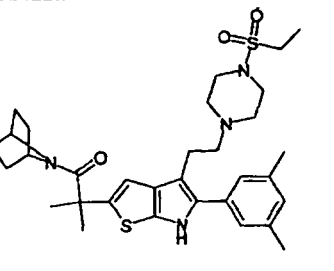
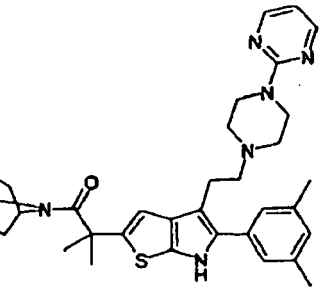
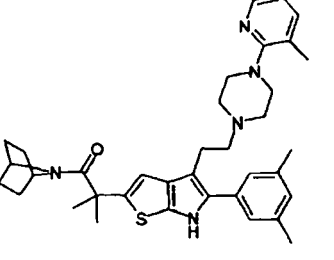
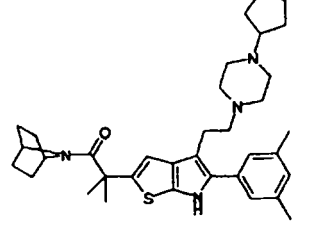
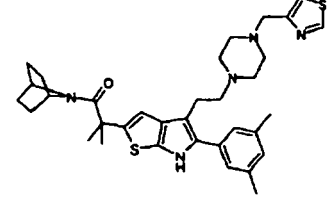
2.12		545 [M+H] <sup>+</sup>
2.13		505 [M+H] <sup>+</sup>
2.14		551 [M+H] <sup>+</sup>
2.15		543 [M+H] <sup>+</sup>
2.16		519 [M+H] <sup>+</sup>
2.17		576 [M+H] <sup>+</sup>

ES 2 308 018 T3

<p>2.18</p>		<p>632 [M+H]<sup>+</sup></p>
<p>2.19</p>		<p>549 [M+H]<sup>+</sup></p>
<p>2.20</p>		<p>563 [M+H]<sup>+</sup></p>
<p>2.21</p>		<p>582 [M+H]<sup>+</sup></p>
<p>2.22</p>		<p>599 [M+H]<sup>+</sup></p>
<p>2.23</p>		<p>519 [M+H]<sup>+</sup></p>

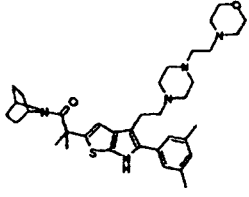
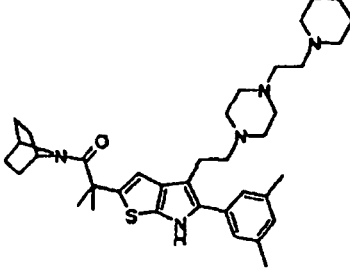
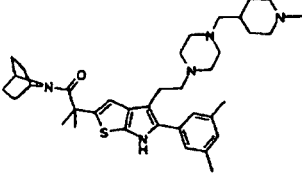
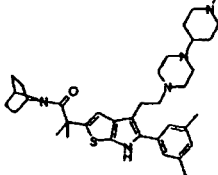
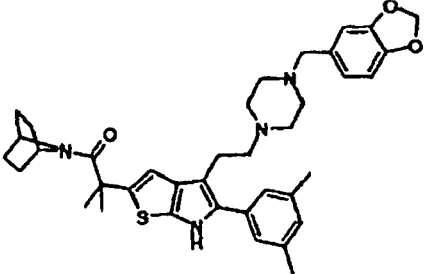
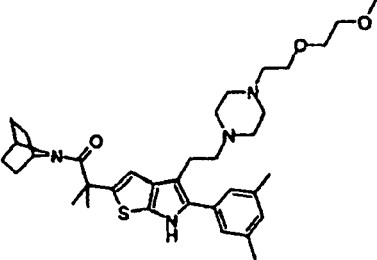
2.24		596 [M+H] <sup>+</sup>
2.25		606 [M+H] <sup>+</sup>
2.26		602 [M+H] <sup>+</sup>
2.27		596 [M+H] <sup>+</sup>
2.28		596 [M+H] <sup>+</sup>

ES 2 308 018 T3

<p>2.29</p>		<p>590 [M+H]<sup>+</sup></p>
<p>2.30</p>		<p>597 [M+H]<sup>+</sup></p>
<p>2.31</p>		<p>583 [M+H]<sup>+</sup></p>
<p>2.32</p>		<p>596 [M+H]<sup>+</sup></p>
<p>2.33</p>		<p>573 [M+H]<sup>+</sup></p>
<p>2.34</p>		<p>602 [M+H]<sup>+</sup></p>

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

ES 2 308 018 T3

2.35		618 [M+H] <sup>+</sup>
2.36		616 [M+H] <sup>+</sup>
2.37		616 [M+H] <sup>+</sup>
2.38		602 [M+H] <sup>+</sup>
2.39		639 [M+H] <sup>+</sup>
2.40		607 [M+H] <sup>+</sup>

5

10

15

20

25

30

35

40

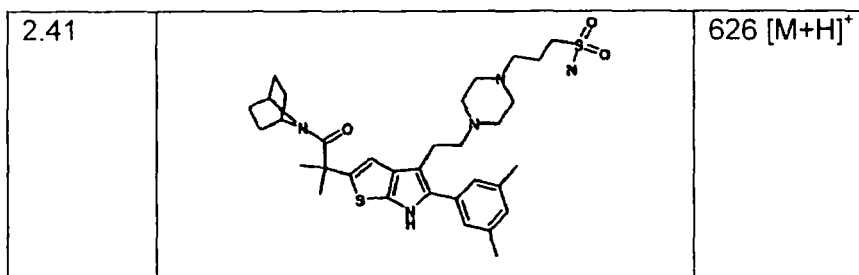
45

50

55

60

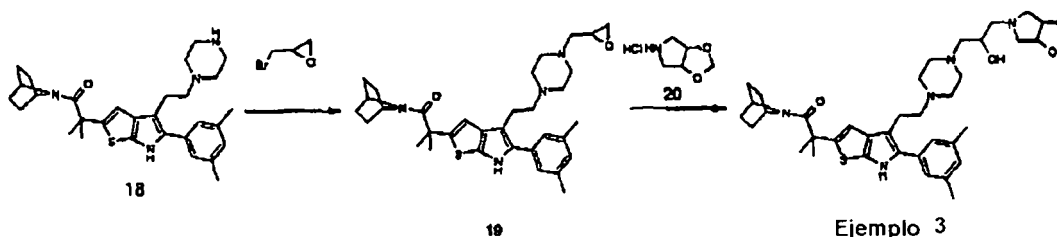
65



El compuesto del ejemplo 2.9 se obtuvo por desprotección del compuesto del ejemplo 2.8 en presencia de TFA en cloruro de metileno.

### Ejemplo 3

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(2-hidroxi-3-((3aR,6aS)-tetrahidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-5-il)-prop-1-il)piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol



Una mezcla del compuesto 19 (0,187 g; 0,33 mmol), sal de hidrocloreto del compuesto amino 20 (0,152 g; 1,00 mmol) y trietilamina (0,140 ml; 1,00 mmol) en etanol (2 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NH<sub>3</sub> 3,5 N en MeOH 100/0 a 90/10 para dar después de la trituración con éter-pentano el compuesto del ejemplo 3 en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 40%

EM-ESI: 676 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,25-1,31 (m, 4H); 1,50-1,71 (m, 4H); 1,62 (s, 6H); 2,24 (d, 1H); 2,32 (m, 1H); 2,35 (s, 6H); 2,38-2,63 (m, 12H); 2,68 (m, 2H); 2,93 (m, 2H); 3,18 (d, 2H); 3,84 (m, 1H); 4,11 (s ancho, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,72 (s ancho, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,09 (s, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,06 (s, 2H); 8,13 (s, 1H).

El compuesto 19 se preparó como sigue:

A una mezcla del compuesto 18 (1,75 g; 3,4 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,55 g; 4,0 mmol) en dimetilacetamida (15 ml) se añadió epibromhidrina (0,35 ml; 4,0 mmol). La mezcla se calentó a 85°C en atmósfera de argón durante 6 horas. Después de enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> MeOH 95/5 a 93/7 para dar el compuesto 19 en forma de una espuma naranja.

Rendimiento: 78%

EM-ESI: 561 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,31-2,17 (m, 14H); 2,35 (s, 6H); 2,17-2,33 (m, 2H); 2,49-2,79 (m, 12H); 2,94-3,11 (m, 2H); 3,11 (m, 1H); 4,23 (m ancho, 1H); 4,51 (m ancho, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,07 (s, 2H); 8,14 (m ancho, NH).

La síntesis del compuesto 18 se describe en el ejemplo 11.

# ES 2 308 018 T3

Ejemplos 3.1-3.11

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 3, se prepararon los compuestos de la tabla 3.

5

TABLA 3

10

15

20

25

30

35

40

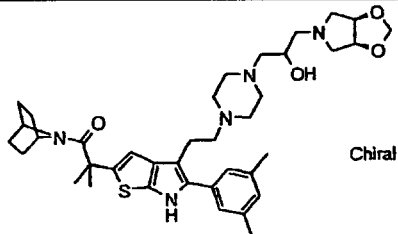
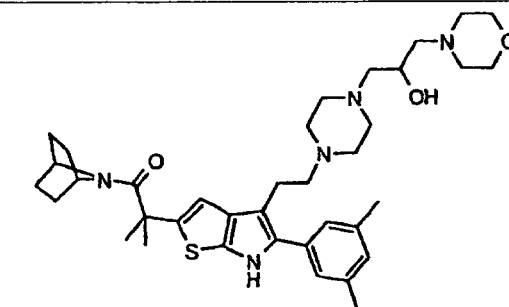
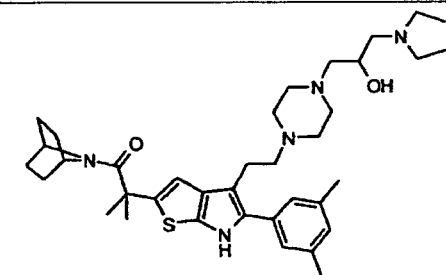
45

50

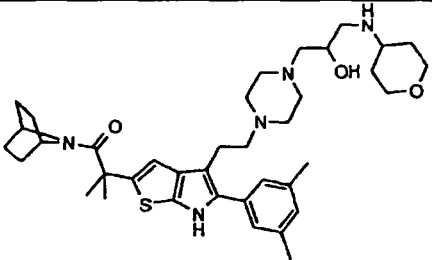
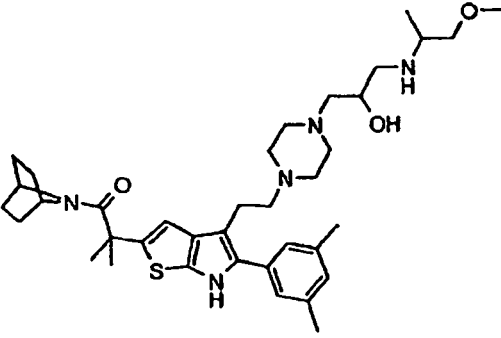
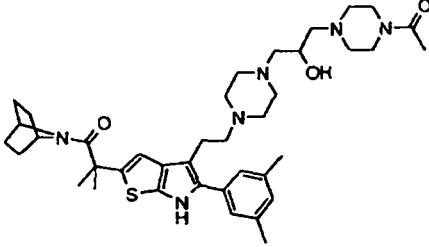
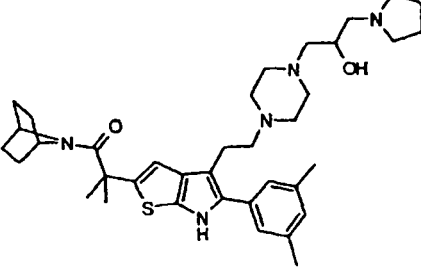
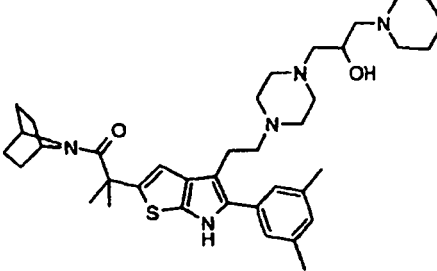
55

60

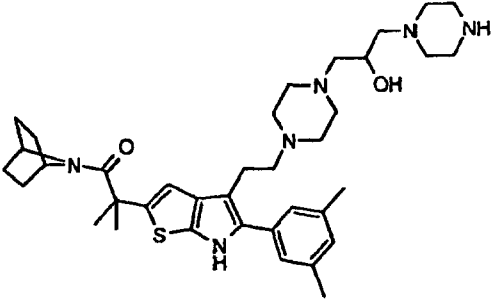
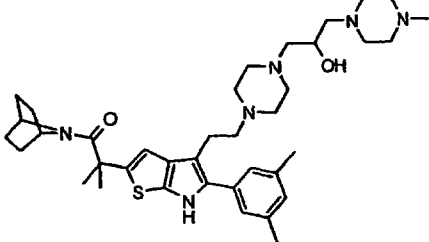
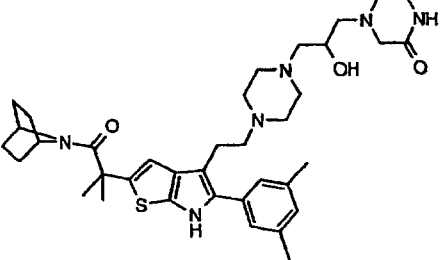
65

Ejemplo		EM-ESI:
3.1	 <p>Chiral</p>	676 [M+H] <sup>+</sup>
3.2		648 [M+H] <sup>+</sup>
3.3		634 [M+H] <sup>+</sup>

ES 2 308 018 T3

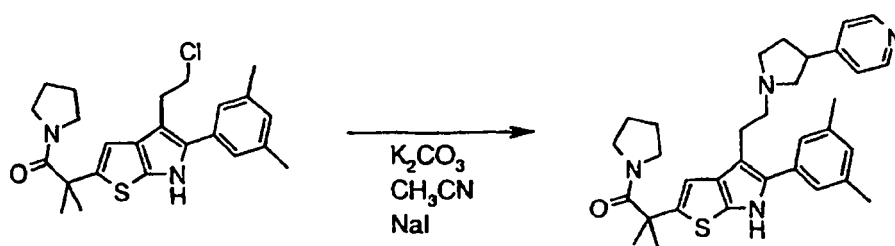
<p>3.4</p>		<p>662 [M+H]<sup>+</sup></p>
<p>3.5</p>		<p>650 [M+H]<sup>+</sup></p>
<p>3.6</p>		<p>689 [M+H]<sup>+</sup></p>
<p>3.7</p>		<p>632 [M+H]<sup>+</sup></p>
<p>3.8</p>		<p>646 [M+H]<sup>+</sup></p>

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

3.9		647 [M+H] <sup>+</sup>
3.10		661 [M+H] <sup>+</sup>
3.11		661 [M+H] <sup>+</sup>

## Ejemplo 4

2-(1,1-Dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-ilet)-5-(3,5-dimetilfenil)-4-[2-(3-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil]-6H-tieno[2,3-b]pirrol



16

Ejemplo 4

Una mezcla del compuesto 16 (0,3 g; 0,7 mmol), 4-pirrolidin-3-il-piridina (0,31 g, 2,1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,29 g; 2,1 mmol) y NaI (0,314 g; 2,1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a 70°C en atmósfera de argón durante 20 horas. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la capa orgánica se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 5-10% para dar el compuesto del ejemplo 4 en forma de un sólido.

Rendimiento: 40%

EM-ESI: 541 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,63 (s, 6H); 1,6-1,75 (m ancho, 4H); 1,75-1,95 (m ancho, 1H); 2,31 (s, 6H); 2,3-2,35 (m ancho, 1H); 2,58 (m, 1H); 2,7-3,2 (m, 9H); 3,25-3,35 (m, 1H); 3,4-3,6 (m, 2H); 6,74 (s, 1H); 6,91 (s, 1H); 7,05 (s, 2H); 7,15 (d, 2H); 8,46 (d, 2H); 8,53 (s, 1H).

# ES 2 308 018 T3

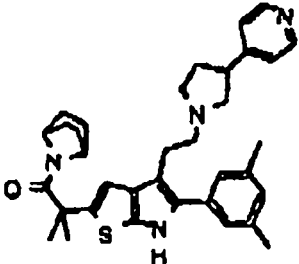
## Ejemplos 4.1

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4, se preparó el compuesto del ejemplo 4.1.

5

TABLA 4

10

Ejemplo		EM-ESI:
4.1		567 [M+H] <sup>+</sup>

15

20

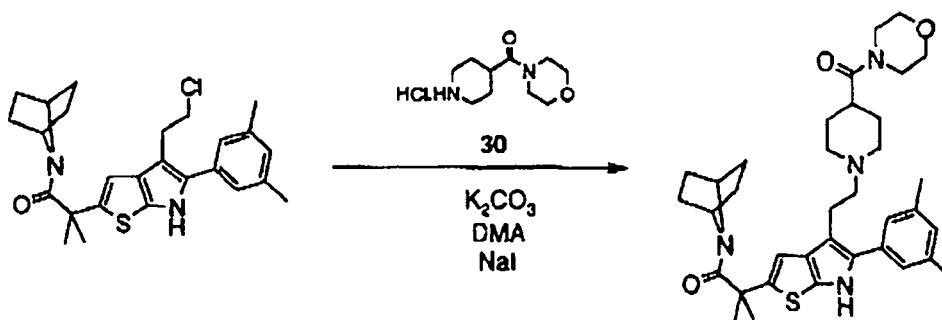
## 25 Ejemplo 5

*2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{morfolinocarbonil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol*

30

35

40



45

29

Ejemplo 5

Una mezcla del compuesto 29 (0,137 g; 0,3 mmol), el compuesto 30 (0,150 g, 0,6 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,125 g; 0,9 mmol) y NaI (0,045 g; 0,3 mmol) en dimetilacetamida (3 ml) se calentó a 85°C en atmósfera de argón durante 6 horas. La mezcla bruta se purificó en CL preparativa-EM (columna Symetry C<sub>18</sub>, tampón de AcOH, gradiente de H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN) y el residuo se evaporó y cristalizó en una mezcla de pentano- Et<sub>2</sub>O para dar el compuesto del ejemplo 5 en forma de un sólido blanco.

55

Rendimiento: 55%

EM-ESI: 617 [M+H]<sup>+</sup>

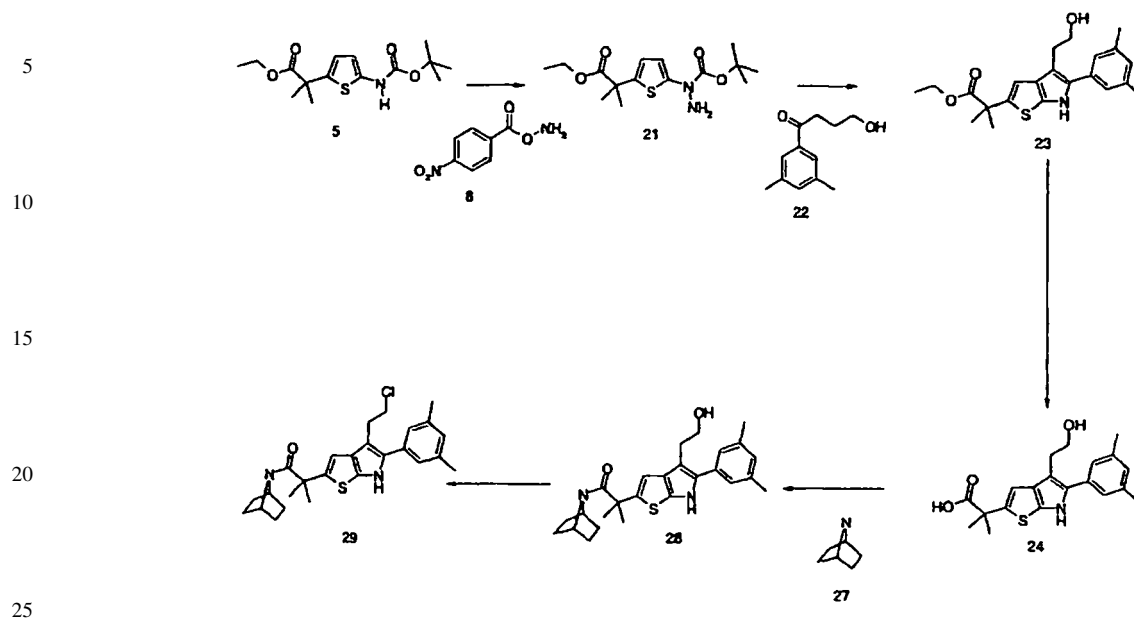
60

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,28 (m, 4H); 1,62 (s, 6H); 1,50-1,75 (m, 6H); 1,93 (m, 2H); 2,08 (m, 2H); 2,35 (s, 6H); 2,48 (m, 1H); 2,68 (m, 2H); 2,97 (s ancho, 2H); 3,09 (m, 2H); 3,50 (s, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,68 (s, 4H); 4,12 (s ancho, 1H); 4,75 (s ancho, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,06 (s, 2H); 8,13 (s, 1H).

65

## ES 2 308 018 T3

El producto intermedio 29 se preparó como sigue:



A una suspensión de hidruro sódico (44,6 g; 1,12 mol) en DMF (700 ml) a 10°C, se añadió una solución del compuesto 5 (290 g; 930 mmol) en DMF (1 litro) a lo largo de un periodo de 5 minutos. La suspensión naranja resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La solución resultante se enfrió a -5°C en un baño de acetona/hielo y se añadió una solución del compuesto 8 (201 g; 1,02 mol) en DMF (1,41 l) a lo largo de un periodo de 1 hora. Durante este periodo se añadió DMF (1 litro) adicional para movilizar el precipitado espeso que se formó. La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche, después de lo cual la HPLC no mostró material de partida restante. La suspensión se vertió en agua (6 litros) y se extrajo con éter dietílico (3x2 litros). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron a aproximadamente 3 litros y se lavaron con agua (4x1,5 litros), una solución saturada de salmuera (1 litro), se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar la base libre en forma de un sólido blanquecino con rendimiento cuantitativo. A una solución agitada de la base libre (150 g; 457 mmol) en éter dietílico (1,2 litros) y heptano (600 ml) a 0°C, se añadió una solución de HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (145 ml; 570 mmol) a lo largo de un periodo de 1 hora. El precipitado blanco espeso resultante se recogió por filtración, se lavó con una mezcla de éter dietílico-heptano (1:1, 500 ml) y se secó hasta un peso constante para proporcionar el compuesto 21.HCl (160,3 g) en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 96%

EM-ESI: 328 [M+H]<sup>+</sup>

A una solución agitada del compuesto 21 (141 g; 380 mmol) en 2-butanol (1,3 litros) se añadió el compuesto 22 (104 g; 540 mmol) y cloruro de cinc (106 g; 770 mmol). La suspensión resultante se calentó a 100°C durante 8 horas después de lo cual la HPLC mostró que no quedaba material de partida. La solución marrón oscura resultante se evaporó a sequedad en un rotavapor. El residuo marrón oscuro resultante se disolvió en DCM (100 ml), se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con DCM, acetato de etilo (9:1) para proporcionar el compuesto 23 (98 g) en forma de un sólido marrón.

Rendimiento: 67%

EM-ESI: 386 [M+H]<sup>+</sup>

A una solución agitada del compuesto 23 (98 g; 254 mmol) en etanol (1,8 litros) se añadió NaOH 1 N (1,27 litros, 1270 mmol). La solución resultante se calentó a 60°C durante 4 horas después de lo cual la HPLC mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se separó en un rotavapor. La solución marrón resultante se enfrió a 5°C y se añadió gota a gota HCl concentrado con agitación rápida reduciendo el pH a 1. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó a un pH neutro con agua (3x1 litro) y se secó hasta un peso constante en un horno de vacío a 50°C para proporcionar el compuesto 24 en forma de un sólido de color beige (68,3 g).

Rendimiento: 75%

EM-ESI: 358 [M+H]<sup>+</sup>

## ES 2 308 018 T3

A una solución agitada del compuesto 24 (35,7 g; 100 mmol) y el compuesto 27 (57 g; 150 mmol) en DCM (1 litro) a 0°C, se añadió DIPEA (70 ml; 400 mmol) y HATU sólido (57 g; 150 mmol) a lo largo de un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, después de lo cual la HPLC mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de ácido cítrico (350 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (350 ml) y agua (3 x 350 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y se evaporó hasta sequedad en un rotavapor. El residuo aceitoso resultante se trituró con acetato de etilo (100 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó hasta un peso constante en un horno de vacío a 40°C para proporcionar el compuesto 28 (31,4 g) en forma de un sólido de color beige.

Rendimiento: 69%

EM-ESI: 437 [M+H]<sup>+</sup>

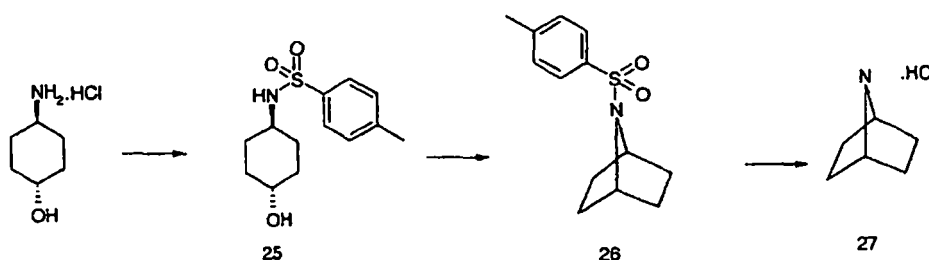
A una solución agitada del compuesto 28 (29,7 g; 68,1 mmol) en DCM (700 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de tionilo puro (6 ml; 81,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo de 2 horas, después de lo cual la HPLC mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con cloruro de metileno, AcOEt (9:1) para dar el compuesto 29 en forma de una espuma beige. La espuma se trituró con éter dietílico (100 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (2 x 50 ml) y se secó hasta un peso constante en un horno de vacío a 40°C para proporcionar el compuesto 29 en forma de un sólido blanco (26,5 g).

Rendimiento: 85%

EM-ESI: 454 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,19-1,41 (m, 4H); 1,45-1,59 (m, 10H); 2,32 (s, 6H); 3,14 (t, 2H); 3,83 (t, 4H); 4,13 (s ancho, 1H); 4,43 (s ancho, 1H); 6,89-6,93 (dos s que se superponen, 2H); 7,08 (s, 2H).

La amina intermedia 27 se sintetizó como sigue:



A una suspensión agitada de trans-4-aminociclohexanol (300 g; 1,98 mol) en isopropanol (3,5 litros) a 0°C se añadió trietilamina (1,1 litro; 7,92 mol) seguido de cloruro de p-toluenosulfonilo sólido (377 g; 1,98 mmol) a lo largo de un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas, después de lo cual la HPLC mostró que no quedaba material de partida. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado de hidrocloreto de trietilamina se separó por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad en un rotavapor para proporcionar un aceite incoloro que se disolvió en acetato de etilo (3 litros), se lavó con HCl 0,5 N (800 ml), agua (1,5 litros) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó en un rotavapor para proporcionar el compuesto 25 (456,5 g) en forma de un sólido blanco cristalino.

Rendimiento: 86%

EM-ESI: 270 [M+H]<sup>+</sup>

A una solución agitada del compuesto 25 (600 g; 2,23 mol) en THF (2 litros) a -10°C en un baño de hielo/acetona, se añadió trifetilfosfina (700 g; 2,67 mol) seguido de azadicarboxilato de di-terc-butilo (DTBAD) (564 g; 2,45 mol) en THF (1,5 litros) a lo largo de un periodo de 1,5 horas manteniendo la temperatura interior por debajo de 10°C. El baño de hielo/acetona se quitó y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 1,5 horas, después del cual la HPLC mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó en MeOH caliente (2,8 litros). La suspensión cristalina resultante se enfrió a 0°C y los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con MeOH frío (2 x 200 ml) y se secaron hasta un peso constante en un horno de vacío para proporcionar el compuesto 26 (378,2 g) en forma de un sólido blanco cristalino habitualmente contaminado con aproximadamente 10% (p/p) de óxido de trifetilfosfina. Rendimiento: 68%

EM-ESI: 252 [M+H]<sup>+</sup>

## ES 2 308 018 T3

En dos lotes separados: A una solución agitada del compuesto 26 (380 g; 1,51 mol) en THF (3 litros) a 0°C se añadieron pelets sólidos de hidruro de litio y aluminio (229,4 g; 6,04 mol) a lo largo de un periodo de 2 horas bajo una capa de nitrógeno. La suspensión gris resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 días, después de lo cual la HPLC no mostró material de partida restante. La mezcla de reacción se diluyó con THF (1 litro), se enfrió a 0°C y se añadió decahidrato de sulfato sódico sólido a lo largo de un periodo de 2 horas con agitación rápida. Cuando disminuyó la efervescencia, la suspensión resultante se filtró y el filtrado se acidificó con HCl gaseoso proporcionando un precipitado blanco espeso que se recogió por filtración, se lavó con THF (2 x 500 ml) y se secó hasta un peso constante para proporcionar el compuesto 108 (lote 1: 86,8 g; 43%) (lote 2: 97,3 g; 49%) en forma de un sólido blanco. Las tortas de filtración obtenidas de la primera filtración se suspendieron en NaOH 6 N (400 ml) y se filtraron. El filtrado se extrajo con éter dietílico (4 litros). La capa orgánica se acidificó con HCl gaseoso proporcionando un precipitado blanco espeso que se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (2 x 500 ml) y se secó hasta un peso constante en un horno de vacío a 40°C para proporcionar el compuesto 27.HCl (105,9 g) en forma de un sólido blanco.

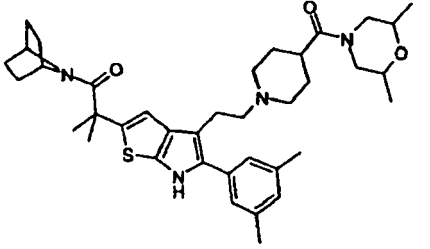
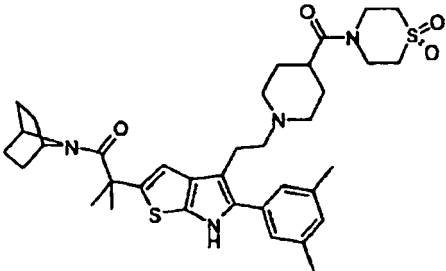
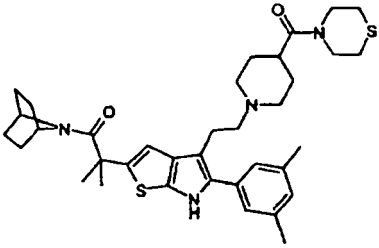
Rendimiento: 72%

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,57 (m, 4H); 1,86 (m, 4H); 4,12 (s, 2H); 8,80-9,05 (s ancho, 1H).

Ejemplos 5.1-5.3

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5, se prepararon los compuestos de la tabla 5.

TABLA 5

Ejemplo		EM-ESI:
5.1		645 [M+H] <sup>+</sup>
5.2		665 [M+H] <sup>+</sup>
5.3		633 [M+H] <sup>+</sup>

## Ejemplo 6

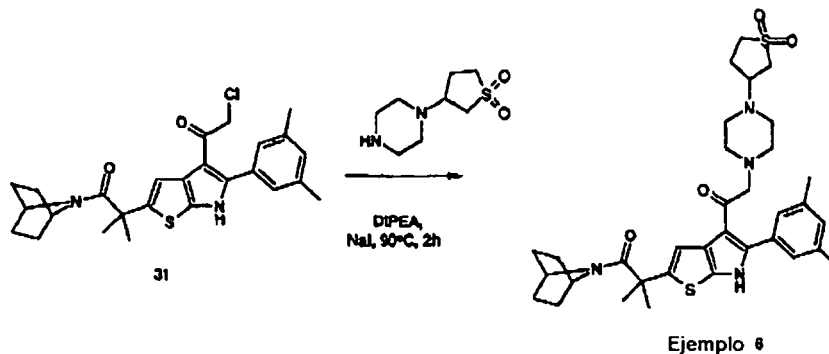
2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[1-oxo-2-{4-(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3b]pirrol

5

10

15

20



25

Se añadió 1-(tetrahydro-1,1-dióxido-3-tienil)-piperazina (0,044 g, 0,22 mmol) a una solución agitada del compuesto 31 (0,050 g, 0,11 mmol), NaI catalítico y diisopropiletilamina (93  $\mu$ l, 0,55 mmol) en DMF (3 ml). Después de agitar durante 2 h a 90°C en atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM y agua, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con MeOH/DCM al 0-10% para dar el compuesto del ejemplo 6 en forma de una espuma amarilla (0,054 g), Rendimiento: 79%

30

EM-ESI: 637 ( $M^+ + H$ ).

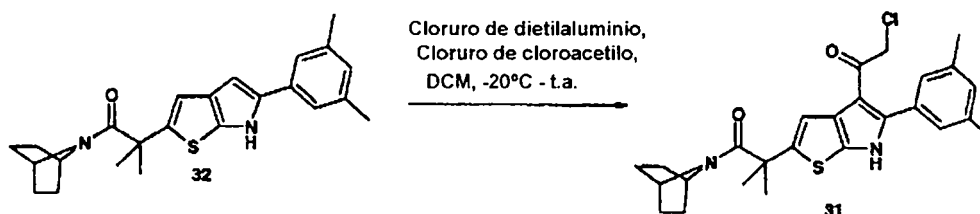
RMN  $^1H$  (DMSO $_d$ ) 1,20-1,40 (m, 4H), 1,47-1,80 (m, 10H), 2,00-2,19 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 2,44-2,65 (m, 9H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,15-3,29 (m, 3H), 3,42 (s, 2H), 4,00-5,00 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,14 (m, 3H), 8,86 (s, 1H)

35

**Síntesis de 31**

40

45



El material de partida 31 se preparó como sigue:

50

Una solución 1,0 M de cloruro de dietilaluminio en hexanos (25 ml; 25 mmol) se añadió gota a gota a una solución enfriada del compuesto 32 (2,0 g; 5,1 mmol) en DCM (150 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a -20°C. La reacción\* se dejó calentar a 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. Después se volvió a enfriar a -20°C y se añadió cloruro de cloroacetilo (3,4 g; 30 mmol) y después la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas más. Se volvió a enfriar a -20°C y se añadió agua (20 ml) con cuidado de modo que la temperatura no subiera por encima de -10°C. Después se calentó a temperatura ambiente y se separaron los componentes orgánicos, se secaron y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de sílice instantánea que se eluyó con EtOAc/DCM al 10-20% y después EtOAc para dar el compuesto 31 (1,35 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

60

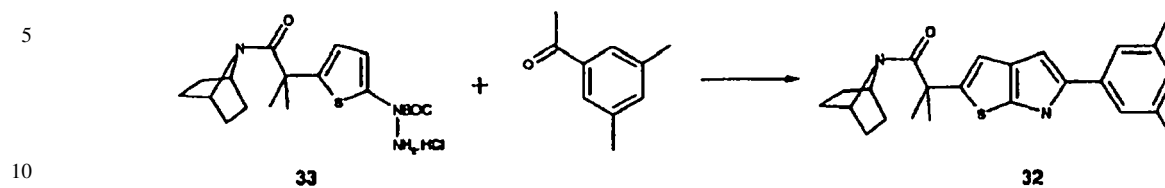
EM-ESI: 469,13, 471,12 ( $M^+ + H$ ).

RMN  $^1H$  (DMSO $_d$ ) 1,54-1,64 (m, 8H), 1,70 (s, 6H), 2,46 (s, 6H), 4,34-4,56 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,33 (s, 2H), 12,45 (s ancho, 1H).

65

## ES 2 308 018 T3

El compuesto 32 se preparó como sigue:



15 A una solución agitada del compuesto 33 (20,75 g, 50 mmol), 3,5-dimetilacetofenona (7,5 g, 50 mmol) y anisol (25 ml) en 2-butanol (25 ml) se añadió lentamente una solución de HCl 4 M en dioxano (15 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 30 minutos. Después de evaporar los disolventes, el producto bruto se hizo precipitar en AcOEt, se filtró y se lavó con EtOAc. Este producto bruto se purificó por cromatografía instantánea eluyendo primero con un gradiente de AcOEt/cloruro de metileno 25/75 a 50/50 y después un gradiente de MeOH/AcOEt/cloruro de metileno 10/40/50 para dar después de la trituración en cloruro de metileno el compuesto 32 en forma de un sólido marrón pálido.

20

Rendimiento: 19%

EM-ESI: 393 [M+H]<sup>+</sup>

25 El compuesto 33 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito para preparar el producto Intermedio 9 (véase el ejemplo 1).

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,32 (m, 4H); 1,52 (s, 9H); 1,56 (s, 6H); 1,50-1,61 (m, 4H); 4,00-5,00 (m ancho, 1H+1H); 6,60 (s, 1H); 6,94 (s, 1H).

35 (Tabla pasa a página siguiente)

40

45

50

55

60

65

ES 2 308 018 T3

Ejemplos 6.1-6.31

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, se prepararon los compuestos de la tabla 6.

5

10

15

20

25

30

35

40

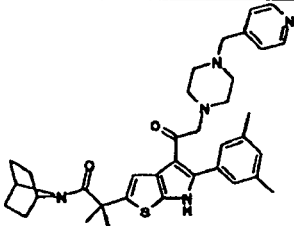
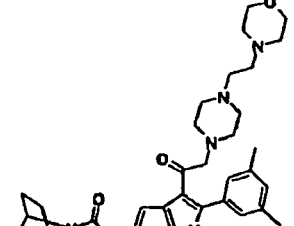
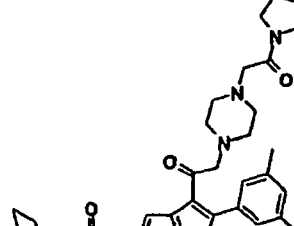
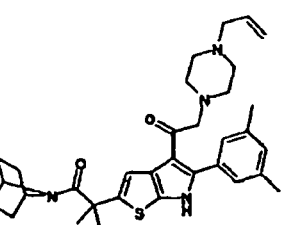
45

50

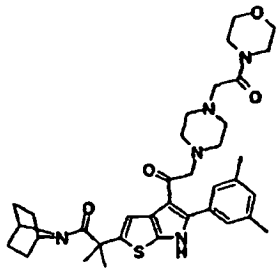
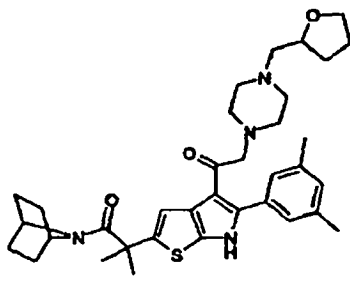
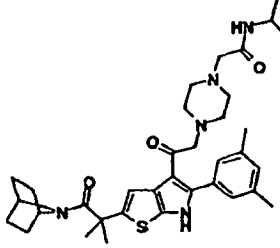
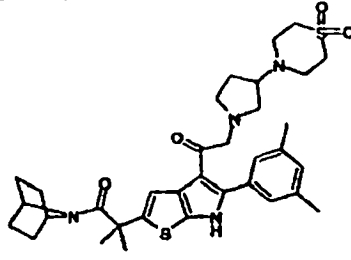
55

60

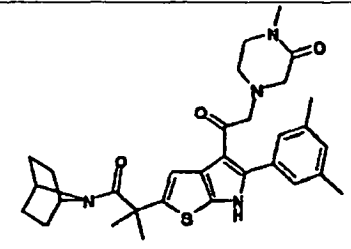
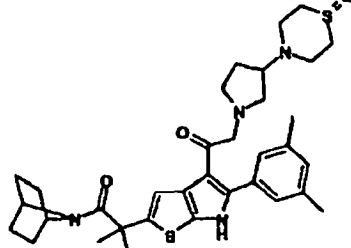
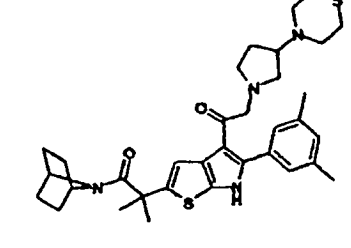
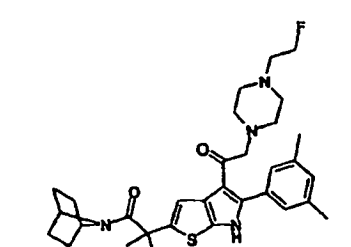
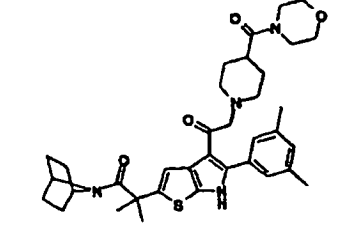
65

Ejemplo	Estructura	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )	EM-ESI: (M <sup>+</sup> +H)
6.1		1,19-1,38 (m, 4H), 1,46-1,73 (m, 10H), 2,34 (s, 6H), 2,35-2,58 (m, 8H), 3,42 (d, 4H), 4,00-4,90 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,23 (d, 2H), 8,47 (d, 2H), 10,20 (s, 1H)	610
6.2		1,18-1,40 (m, 4H), 1,45-1,80 (m, 10H), 2,34 (s, 6H), 2,35-2,70 (m, 12H), 3,38 (s, 2H), 3,60-3,76 (m, 8H), 3,90-5,00 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 9,48 (s, 1H)	632
6.3		1,15-1,40 (m, 8H), 1,42-1,83 (m, 10H), 2,33 (s, 6H), 2,40-2,65 (m, 6H), 3,07 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,38-3,50 (m, 6H), 3,90-5,00 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,14 (m, 3H), 9,40 (s, 1H)	630
6.4		1,15-1,36 (m, 4H), 1,45-1,75 (m, 10H), 2,35 (s, 6H), 2,35-2,65 (m, 4H), 2,90-3,00 (m, 4H), 3,37 (s, 2H), 3,80-5,00 (m, 2H), 5,05-5,20 (m, 3H), 5,73-5,90 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,14 (s, 3H), 9,70 (s, 1H)	559

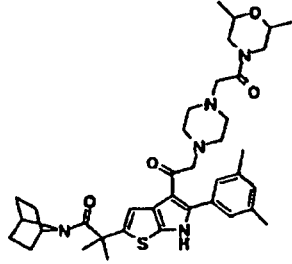
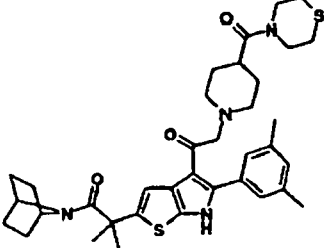
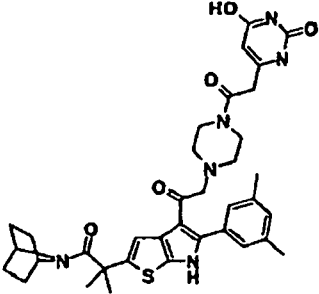
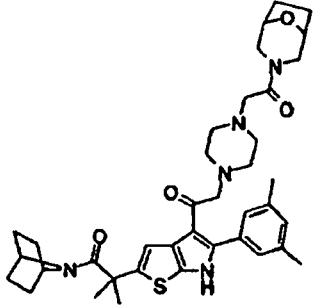
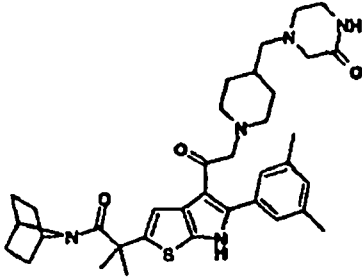
## ES 2 308 018 T3

6.5		1,20-1,40 (m, 4H), 1,50-1,75 (m, 10H), 2,35 (s, 6H), 2,38-2,57 (m, 8H), 3,10 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,50-3,70 (m, 8H), 4,00-5,00 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 9,60 (s, 1H)	646
6.6		1,20-1,37 (m, 4H), 1,38-1,74 (m, 11H), 1,78-1,89 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,35-2,65 (m, 10H), 3,35 (s, 2H), 3,63-3,75 (m, 1H), 3,77-3,90 (m, 1H), 3,91-4,03 (m, 1H), 4,20-5,00 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,14 (s, 3H), 10,00 (s, 1H)	603
6.7		1,12 (d, 6H), 1,20-1,40 (m, 4H), 1,45-1,80 (m, 10H), 2,36 (s, 6H), 2,38-2,60 (m, 8H), 2,89 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,98-4,14 (m, 1H), 4,15-5,00 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 9,60 (s, 1H)	618
6.8		1,15-1,40 (m, 4H), 1,45-1,73 (m, 10H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,50-2,75 (m, 5H), 2,80-3,05 (m, 8H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 4,00-5,00 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 9,62 (s, 1H)	637

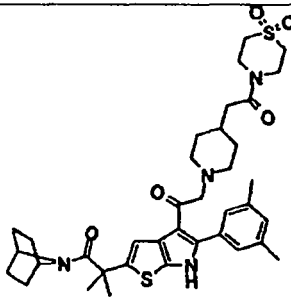
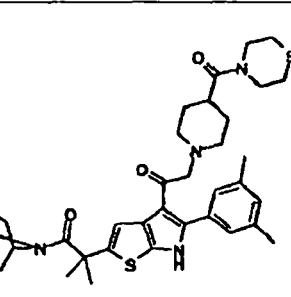
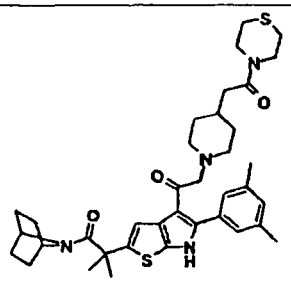
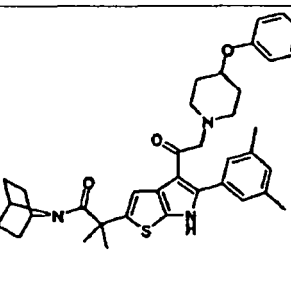
ES 2 308 018 T3

<p>6.9</p>		<p>1,15-1,40 (m, 4H), 1,45-1,73 (m, 10H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,50-2,75 (m, 5H), 2,80-3,05 (m, 8H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 4,00-5,00 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 9,62 (s, 1H)</p>	<p>547</p>
<p>6.10</p>		<p>1,16-1,40 (m, 4H), 1,45-1,80 (m, 10H), 1,88-2,00 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,46-2,65 (m, 3H), 2,66-2,90 (m, 8H), 2,93-3,13 (m, 3H), 3,47 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 4,00-5,00 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 9,63 (s, 1H)</p>	<p>621</p>
<p>6.11</p>		<p>1,20-1,38 (m, 4H), 1,45-1,75 (m, 10H), 1,84-1,96 (m, 1H), 2,25-2,53 (m, 9H), 2,55-2,80 (m, 10H), 2,83-3,05 (m, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,58 (d, 1H), 4,00-5,00 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 9,42 (s, 1H)</p>	<p>605</p>
<p>6.12</p>		<p>1,10-1,30 (m, 4H), 1,40-1,70 (m, 10H), 2,28 (s, 6H), 2,30-2,64 (m, 10H), 3,30 (s, 2H), 4,00-5,00 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 7,08 (m, 3H), 9,51 (s, 1H)</p>	<p>565</p>
<p>6.13</p>		<p>1,18-1,40 (m, 4H), 1,42-1,87 (m, 14H), 2,10-2,22 (t, 2H), 2,24-2,44 (m, 7H), 2,74 (d, 2H), 3,30-3,70 (m, 12H), 4,00-5,00 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,16 (s, 3H), 9,90 (s, 1H)</p>	<p>631</p>

## ES 2 308 018 T3

6.14		1,10-1,40 (m, 10H), 1,45-1,85 (m, 10H), 2,35 (s, 6H), 2,36-2,60 (m, 8H), 2,70 (t, 1H), 3,00-3,70 (m, 7H), 3,93-5,00 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 8,80 (s, 1H)	674
6.15		1,20-1,40 (m, 4H), 1,45-1,80 (m, 12H), 2,10-2,42 (m, 11H), 2,48-2,67 (m, 4H), 2,70-2,83 (d, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,62-3,92 (m, 4H), 4,00-5,00 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,15 (s, 3H), 9,48 (s, 1H)	647
6.16		1,20-1,70 (m, 14H), 2,20-3,60 (m, 18H), 3,90-4,70 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 10,70 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 12,15 (s, 1H)	671
6.17		1,18-1,40 (m, 4H), 1,45-1,73 (m, 10H), 1,78-1,98 (m, 4H), 2,32 (s, 6H), 2,35-2,60 (m, 8H), 2,80 (d, 2H), 3,17 (d, 1H), 3,30 (d, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,79 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 4,40-5,00 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 9,75 (s, 1H)	672
6.18		1,15-1,85 (m, 19H), 1,95-2,15 (m, 2H), 2,17-2,26 (d, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,60 (m, 2H), 2,75-2,94 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,00-5,00 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,16 (m, 3H), 8,94 (s, 1H)	630

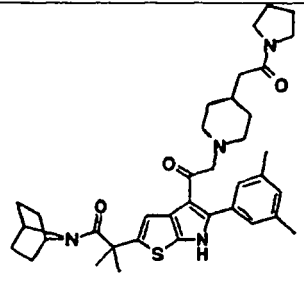
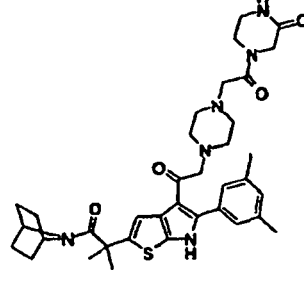
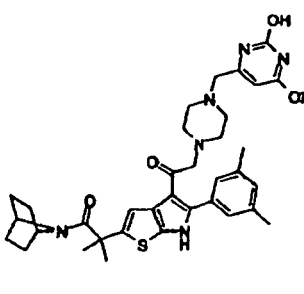
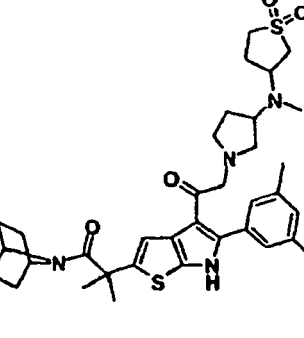
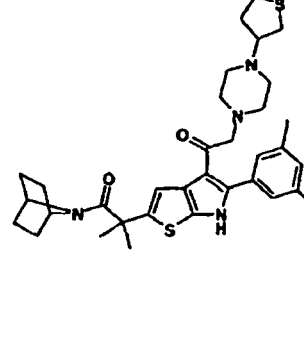
ES 2 308 018 T3

<p>5 10 15</p> <p>6.19</p>		<p>1,15-1,40 (m, 8H), 1,45-1,72 (m, 10H), 1,75-1,90 (m, 1H), 2,00-2,18 (m, 2H), 2,27 (d, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,80-3,08 (m, 6H), 3,36-3,52 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,09-4,80 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 9,60 (s, 1H)</p>	<p>693</p>
<p>20 25 30</p> <p>6.20</p>		<p>1,20-1,40 (m, 4H), 1,45-1,70 (m, 12H), 1,71-1,80 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,80 (d, 2H), 2,95-3,08 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,85-4,13 (m, 4H), 4,14-5,00 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 9,42 (s, 1H)</p>	<p>679</p>
<p>35 40</p> <p>6.21</p>		<p>1,18-1,39 (m, 7H), 1,45-1,86 (m, 12H), 1,93-2,10 (m, 2H), 2,16 (d, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,50-2,64 (m, 4H), 2,83 (d, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,00-5,00 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,14 (m, 3H), 9,74 (s, 1H)</p>	<p>661</p>
<p>45 50 55</p> <p>6.22</p>		<p>1,18-1,40 (m, 4H), 1,45-1,70 (m, 10H), 1,71-1,86 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,37-2,50 (m, 2H), 2,60-2,73 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 4,00-5,00 (m, 3H), 6,75 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,17 (m, 3H), 8,35 (d, 2H), 9,87 (s, 1H)</p>	<p>611</p>

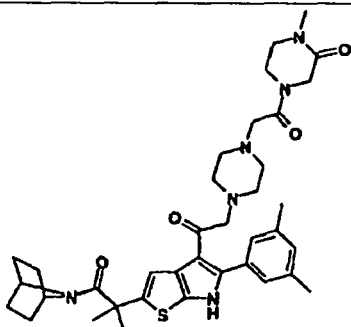
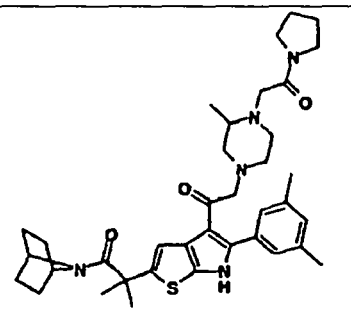
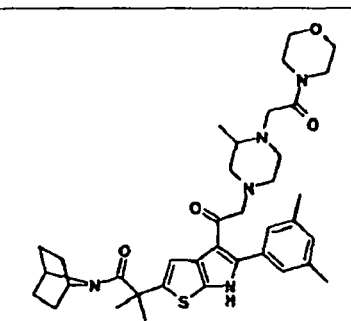
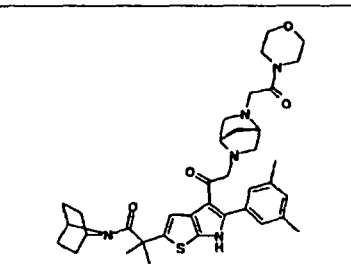
60

65

ES 2 308 018 T3

<p>5 10</p> <p>6.23</p>		<p>1,17-1,38 (m, 6H), 1,40-1,73 (m, 12H), 1,74-2,07 (m, 7H), 2,12 (d, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,81 (d, 2H), 3,28-3,47 (m, 6H), 4,00-5,00 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,14 (m, 3H), 9,92 (s, 1H)</p>	<p>629</p>
<p>15 20 25</p> <p>6.24</p>		<p>1,17-1,40 (m, 4H), 1,45-1,80 (m, 10H), 2,36 (s, 6H), 2,40-2,65 (s, 7H), 3,18 (d, 2H), 3,30-3,50 (m, 4H), 3,75-3,87 (m, 2H), 4,00-5,00 (m, 4H), 6,20 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 8,94 (d, 1H)</p>	<p>659</p>
<p>30 35</p> <p>6.25</p>		<p>1,18-1,70 (m, 14H), 2,15-2,50 (m, 14H), 3,05-3,50 (m, 4H), 4,00-4,60 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 6,95-7,13 (m, 2H), 7,14-7,30 (s, 2H), 10,60 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 12,15 (s, 1H)</p>	<p>643</p>
<p>40 45 50</p> <p>6.26</p>		<p>1,20-1,40 (m, 4H), 1,44-1,80 (m, 11H), 1,88-2,00 (m, 1H), 2,05-2,19 (m, 1H), 2,23 (d, 3H), 2,24-2,44 (m, 7H), 2,50-3,75 (m, 12H), 4,00-5,00 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 9,22 (s, 1H)</p>	<p>651</p>
<p>55 60 65</p> <p>6.27</p>		<p>1,18-1,38 (m, 4H), 1,45-1,83 (m, 11H), 2,17-2,27 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,38-2,60 (m, 8H), 2,66 (t, 1H), 2,75-2,92 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 4,00-5,00 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 9,76 (s, 1H)</p>	<p>605</p>

ES 2 308 018 T3

<p>5 10 15</p> <p>6.28</p>		<p>1,20-1,40 (m, 4H), 1,50-1,80 (m, 10H), 2,35 (s, 6H), 2,38-2,60 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,29-3,47 (m, 4H), 3,77-3,90 (m, 2H), 4,13-4,22 (m, 1H), 4,30-5,00 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 9,10-9,23 (m, 1H)</p>	<p>673</p>
<p>20 25 30</p> <p>6.29</p>		<p>0,95 (d, 3H), 1,20-1,38 (m, 4H), 1,45-1,70 (m, 10H), 1,75-2,05 (m, 8H), 2,10-2,85 (m, 10H), 3,30-3,70 (m, 7H), 4,00-5,00 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 9,57 (s, 1H)</p>	<p>644</p>
<p>35 40</p> <p>6.30</p>		<p>0,95 (d, 3H), 1,20-1,36 (m, 4H), 1,45-1,70 (m, 10H), 1,90-2,45 (m, 9H), 2,55-2,89 (m, 4H), 3,30-3,88 (m, 12H), 4,00-5,00 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 9,68 (s, 1H)</p>	<p>660</p>
<p>45 50</p> <p>6.31</p>		<p>1,20-1,40 (m, 4H), 1,45-1,85 (m, 10H), 2,35 (s, 6H), 2,65-2,95 (m, 4H), 3,25-3,77 (m, 16H), 4,00-5,00 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 9,28 (s, 1H)</p>	<p>658</p>

55

60

65

Los nuevos productos intermedios usados en las síntesis de acoplamiento se prepararon como sigue:

### Compuesto 37 para el ejemplo 6.8

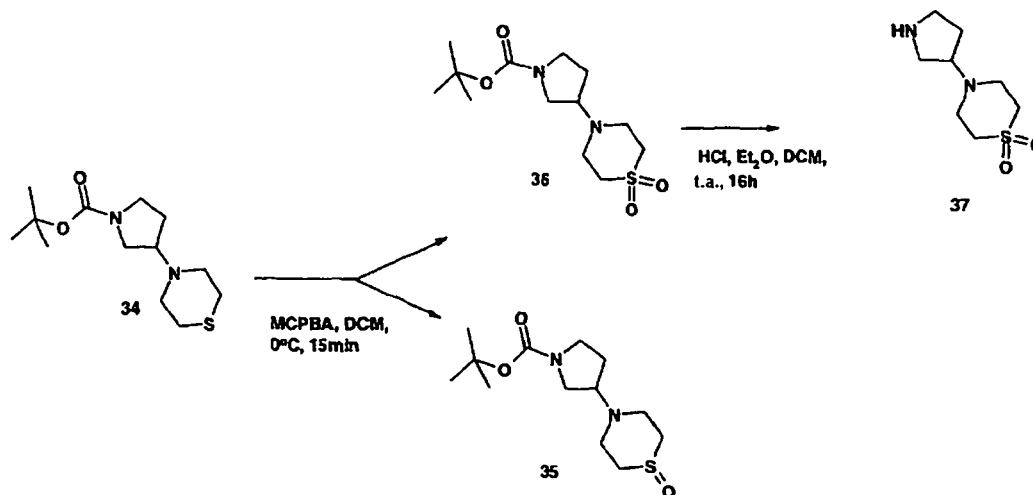
5

10

15

20

25



30

Se añadió MCPBA (2,44 g, 9,88 mmol) a una solución agitada del compuesto 34 (1,075 g, 3,95 mmol) [véase el producto intermedio para el ejemplo 6.11] en DCM (15 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 15 min a 0°C la reacción se inactivó por adición de solución acuosa saturada de metabisulfito sódico (20 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), salmuera saturada (20 ml), se secó y se evaporó hasta sequedad a presión reducida.

35

El residuo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con DCM/EtOAc al 20% seguido de MeOH/DCM al 0-5% para dar el compuesto 36 en forma de un sólido amarillo (0,070 g) y el compuesto 35 en forma de un sólido de color crema (0,65 g).

Compuesto 35

EM-ESI: 289 (M<sup>+</sup>+H).

40

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (s, 9H), 1,70-1,90 (m, 1H), 2,00-2,18 (m, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,73-3,30 (m, 10H), 3,45-3,80 (m, 2H).

Compuesto 36

45

EM-ESI: 305 (M<sup>+</sup>+H).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,40-2,15 (m, 11H), 2,93-3,20 (m, 6H), 3,21-3,78 (m, 7H).

50

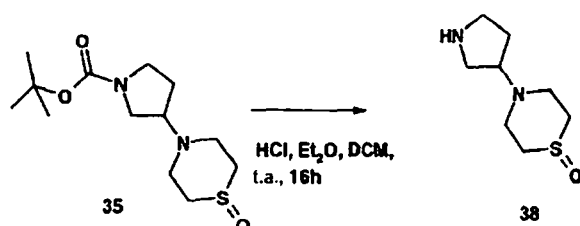
Se añadió HCl 1,0 M en Et<sub>2</sub>O (5 ml, 5,0 mmol) a una solución del compuesto 36 (0,122 g, 0,40 mmol) en DCM (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h se evaporaron los disolventes a presión reducida para dar el compuesto 37 en forma de un sólido amarillo (0,097 g).

EM-ESI: 205 (M<sup>+</sup>+H).

55

### Compuesto 38 para el ejemplo 6.10

60



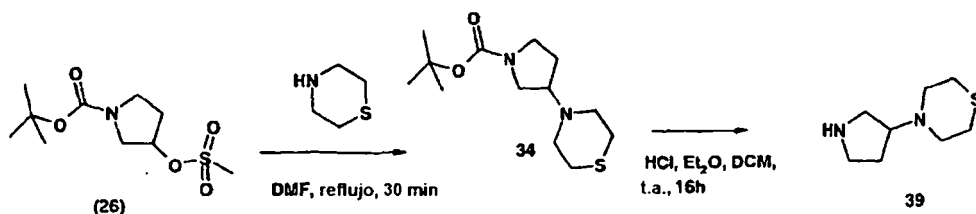
65

## ES 2 308 018 T3

Se añadió HCl 1,0 M en Et<sub>2</sub>O (5 ml, 5,0 mmol) a una solución del compuesto 35 [véase el producto intermedio para el ejemplo 6.8] (0,1 g, 0,35 mmol) en DCM (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h se evaporaron los disolventes a presión reducida para dar el compuesto 38 en forma de un sólido amarillo pálido (0,078 g).

EM-ESI: 189 (M<sup>+</sup>+H).

### Compuesto 39 para el ejemplo 6.11



Se añadió metanosulfonato de N-(terc(butoxicarbonil)-3-hidroxipirrolidina (2,0 g, 7,55 mmol) a una solución de tiomorfolina (4 ml, 39,8 mmol) en DMF (4 ml). Después de agitar a reflujo (153°C) en atmósfera de nitrógeno durante 30 min la mezcla de reacción se dejó enfriar y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con MeOH/DCM al 0-10% para dar el compuesto 34 en forma de un sólido marrón (2,1 g).

EM-ESI: 274 (M<sup>+</sup>+H).

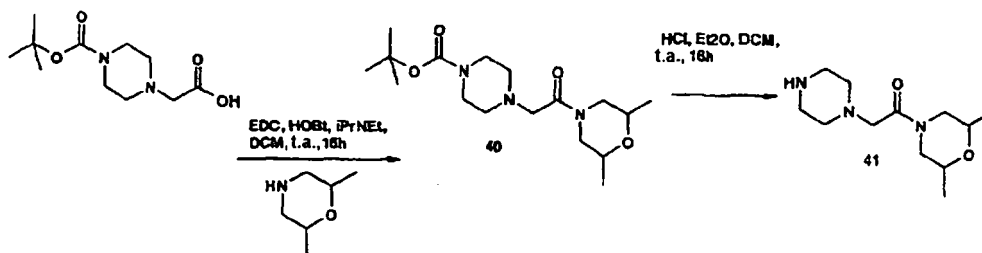
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,47 (s, 9H), 1,65-1,85 (m, 1H), 1,86-2,12 (m, 2H), 2,54-3,00 (m, 4H), 3,02-3,16 (m, 1H), 3,19-3,32 (m, 1H), 3,40-3,73 (m, 4H), 3,78-3,85 (m, 2H).

Se añadió HCl 1,0 M en Et<sub>2</sub>O (8 ml, 8,0 mmol) a una solución del compuesto (27) (0,695 g, 2,55 mmol) en DCM (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h se evaporaron los disolventes a presión reducida para dar el compuesto (28) en forma de un sólido marrón pálido (0,53 g).

EM-ESI: 173 (M<sup>+</sup>+H).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,20-4,15 (m, 15H), 9,30-10,20 (m, 1H).

### Compuesto 41 para el ejemplo 6.14



Se añadió EDC (1,18 g, 6,15 mmol) a una solución agitada de ácido N-Boc-piperazina-acético (1,00 g, 4,10 mmol), 2,6-dimetilmorfolina (605  $\mu$ l, 4,92 mmol), 3-hidroxibenzotriazol (0,836 g, 6,15 mmol), y diisopropiletilamina (2,14 ml, 12,31 mmol) en DCM (30 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 16 h la reacción se inactivó por la adición de agua (20 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml), se secó y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con MeOH/DCM al 0-10% para dar el compuesto 40 en forma de un sólido blanco (1,31 g).

EM-ESI: 342 (M<sup>+</sup>+H).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,20 (d, 6H), 1,46 (s, 9H), 2,34 (dd, 1H), 2,40-2,55 (m, 4H), 2,75 (dd, 1H), 3,10 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,35-3,60 (m, 6H), 3,94 (d, 1H), 4,40 (d, 1H).

## ES 2 308 018 T3

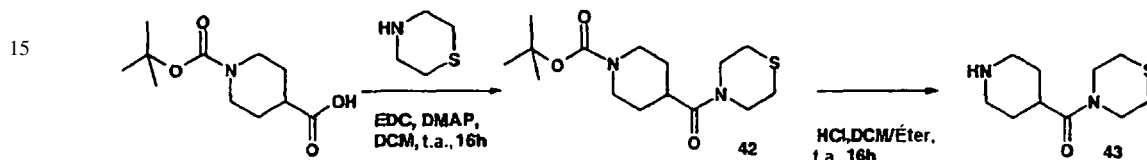
Se añadió HCl 1,0 M en Et<sub>2</sub>O (10 ml, 10,0 mmol) a una solución del compuesto 40 (0,58 g, 1,70 mmol) en DCM (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h se añadió HCl conc. (1 ml). Después de agitar durante 2 h se separaron los disolventes a presión reducida para dar el compuesto 41 en forma de un sólido amarillo (0,46 g).

5 EM-ESI: 242 (M<sup>+</sup>+H).

RMN (CDCl<sub>3</sub>, valores δ) 1,13 (d, 6H), 2,35 (t, 1H), 2,70 (t, 1H), 3,25-3,80 (m, 11H), 4,20 (d, 1H), 4,30-4,48 (m, 1H), 4,50-4,70 (m, 1H), 10,17 (s, 1H).

10

### Compuesto 43 para el ejemplo 6.15



20

Una mezcla de ácido N-Boc-4-piperidinacarboxílico (2,0 g, 8,72 mmol), tiomorfolina (1,2 g, 11,63 mmol), DMAP (4,3g, 35,2 mmol) y EDC (2,2 g, 11,48 mmol) en diclorometano (75 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico 1,0 M, solución saturada de bicarbonato de sodio, los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O para dar un sólido blanco, 42 (2,25 g).

25

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,44 (s, 9H), 1,55-1,82 (m, 4H), 2,50-2,89 (m, 5H), 2,87 (t, 2H), 3,87-3,97 (m, 4H), 4,04-4,28 (m, 2H).

30

Se añadió una solución de HCl 1,0M en Et<sub>2</sub>O (5 ml, 5 mmol) a una solución del compuesto 42 (0,7 g, 2,2 mol) en DCM (50 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. El precipitado blanco se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó para dar el compuesto 43 (0,55 g).

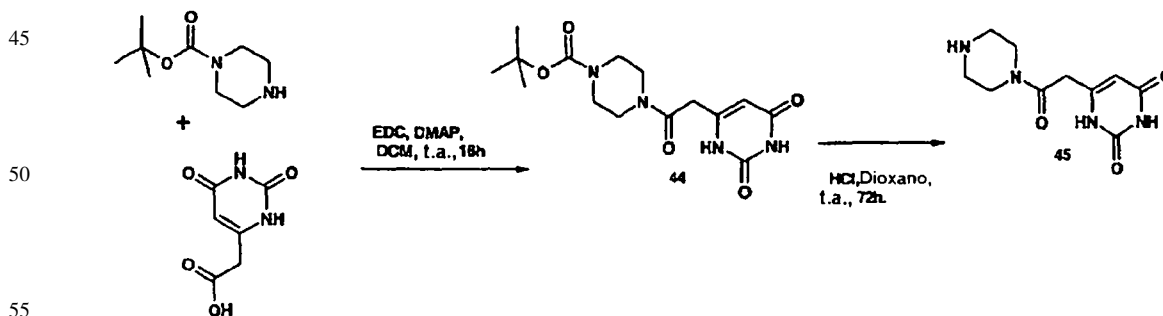
35

EM-ESI: 215 (M<sup>+</sup>+H).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,73 (m, 4H), 2,43-2,69 (m, 4H), 2,80-3,00 (m, 3H), 3,15-3,35 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 8,71 (s ancho, 1H), 9,09 (s ancho, 1H).

40

### Compuesto 45 para el ejemplo 6.16



Una mezcla de N-Boc-piperazina (0,71 g, 3,82 mmol), ácido uracil-6-acético (0,5 g, 2,94 mmol), DMAP (1,44 g, 11,79 mmol) y EDC (0,736 g, 3,84 mmol) en diclorometano (40 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con solución acuosa de ácido cítrico 1,0 M (50 ml) para dar un precipitado blanco que se filtró, se lavó con agua, DCM y se secó para dar el compuesto 44 (0,375 g).

60

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,53 (s, 9H), 3,40-3,60 (m, 8H), 3,62 (s, 2H), 5,44 (s, 1H), 10,81 (s ancho, 1H), 11,04 (s ancho, 1H).

65

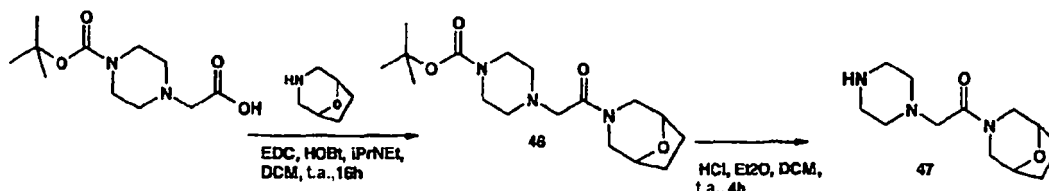
## ES 2 308 018 T3

Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (10 ml, 40 mmol) a una solución del compuesto 44 (0,36 g, 1,06 mmol) en dioxano (30 ml) y la mezcla se agitó durante 72 h en una atmósfera de nitrógeno. El precipitado blanco se filtró, se lavó con más dioxano y después con Et<sub>2</sub>O y se secó para dar el compuesto 45 (0,26 g).

5 EM-ESI: 239 (M<sup>+</sup>+H).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 3,08-3,33 (m, 4H), 3,65 (s, 1H), 3,80 (m, 4H), 5,45 (s, 1H), 9,60 (s ancho, 2H), 10,82 (s ancho, 1H), 11,05 (s ancho, 1H).

### Compuesto 47 para el ejemplo 6.17



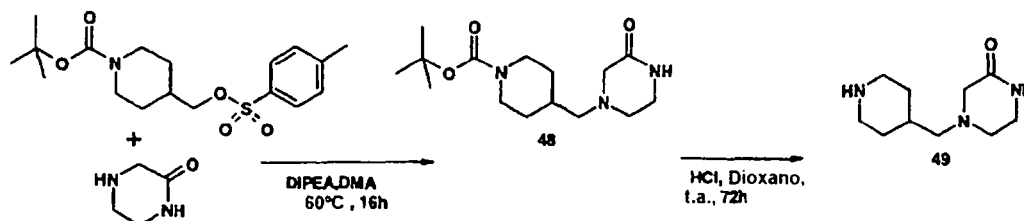
20 Se añadió EDC (1,18 g, 6,15 mmol) a una solución agitada de ácido N-Boc-piperazina-acético (1,00 g, 4,10 mmol), 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano (0,556 g, 4,92 mmol), 3-hidroxi benzotriazol (0,836 g, 6,15 mmol), y diisopropiletilamina (2,14 ml, 12,31 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 16 h la reacción se inactivó por la adición de agua (20 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml), se secó y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con MeOH/DCM al 0-10% para dar el compuesto 46 en forma de un sólido blanco (0,780 g).

EM-ESI: 340 (M<sup>+</sup>+H).

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,45 (s, 9H), 1,80-2,00 (m, 4H), 2,30-2,58 (m, 4H), 2,85-3,04 (m, 2H), 3,25 (d, 1H), 3,30-3,57 (m, 3H), 3,78 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 4,36 (d, 3H).

35 Se añadieron HCl 1,0 M en Et<sub>2</sub>O (10 ml, 10,0 mmol) y HCl conc. (0,5 ml) a una solución del compuesto 46 (0,78 g, 2,30 mmol) en DCM (1,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h se separaron los disolventes a presión reducida para dar el compuesto 47 en forma de una espuma sólida amarilla (0,633 g).

### Compuesto 49 para el ejemplo 6.18



50 Una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-4-(tosiloximetil)-piperidina (0,5 g, 1,35 mmol), piperazin-2-ona (0,298 g, 2,96 mmol), DIPEA (0,525 g, 4,06 mmol) en DMA (20 ml) se agitó a 60°C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La DMA se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre ácido cítrico acuoso 1,0 M y DCM. La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó hasta sequedad. Se purificó en cromatografía en columna instantánea en sílice eluyendo con EtOAc-MEOH/EtOAc al 20% para dar el compuesto 48 en forma de una espuma sólida (0,25 g).

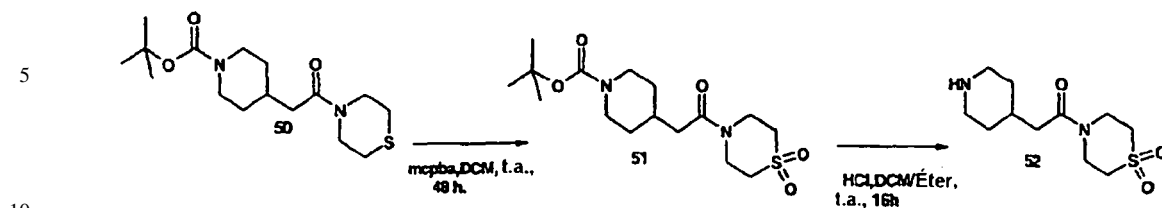
EM-ESI: 298 (M<sup>+</sup>+H).

55 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,97-1,16 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,70-1,88 (m, 3H), 2,29 (d, 2H), 2,73-2,92 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 4,00 y 4,04 (2s, 2H), 7,80 (s, 1H).

60 Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (10 ml, 40 mmol) a una solución del compuesto 48 (0,2 g, 0,67 mmol) en dioxano (40 ml) y la mezcla se agitó durante 72 h en una atmósfera de nitrógeno. El dioxano se evaporó a presión reducida para dar un sólido gomoso. Este se agitó con Et<sub>2</sub>O durante 3 h y el sólido blanco resultante se aisló por centrifugación y se secó para dar el compuesto 49 (0,156 g).

EM-ESI: 198 (M<sup>+</sup>+H).

65 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,42-1,60 (m, 2H), 2,22-2,35 (m, 3H), 2,97 (t, 2H), 3,18 (d, 2H), 3,36 y 3,40 (2s, 2H), 3,38-4,00 (m, 6H).

**Compuesto 52 para el ejemplo 6.19**

15 Una mezcla del compuesto 50 (1,5 g, 4,57 mmol) [véase el producto intermedio para el ejemplo 6.21] y MCPBA (70%) (2,25 g, 9,14 mmol) en DCM (50 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 48 h. Después se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2x50 ml), se secó y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó para dar el compuesto 51 (1,65 g) en forma de un sólido blanco.

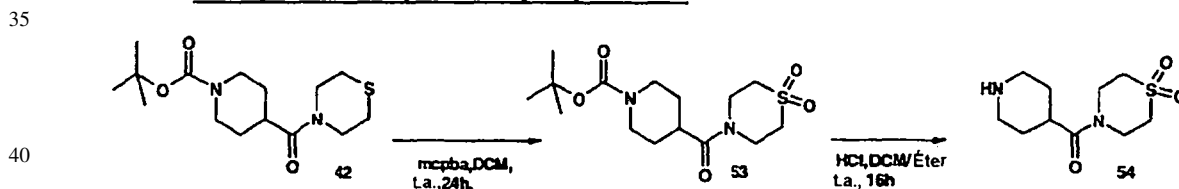
EM-ESI: 361 (M<sup>+</sup>+H).

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,06-1,24 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,68-1,80 (m, 2H), 1,90-2,06 (m, 1H), 2,44 (d, 2H), 2,70-2,92 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,90-4,08 (m, 6H).

25 Se añadió una solución de HCl 1,0 M en Et<sub>2</sub>O (19,4 ml, 19,4 mmol) a una solución del compuesto 51 (1,4 g, 3,9 mmol) en DCM (60 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. El precipitado blanco se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó para dar el compuesto 52 (0,96 g).

EM-ESI: 261 (M<sup>+</sup>+H).

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,40-1,60 (m, 2H), 1,86-2,00 (m, 2H), 2,00-2,20 (m, 1H), 2,50 (d, 2H), 2,88-3,05 (q, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,24-3,40 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,97 (m, 4H), 8,95 (s ancho, 1H), 9,02 (s ancho, 1H).

**Compuesto 54 para el ejemplo 6.20**

45 Una mezcla del compuesto 42 (1 g, 3,18 mmol) [véase el producto intermedio para el ejemplo 6.15] y MCPBA (70%) (1,65 g, 6,7 mmol) en DCM (75 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 72 h. Después se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2x50 ml), se secó y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó para dar el compuesto 53 (1 g) en forma de un sólido blanco.

50 EM-ESI: 369 (M<sup>+</sup>+Na).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,29-1,52 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,55-1,72 (m, 2H), 2,64-2,96 (m, 3H), 3,00-3,28 (m, 4H), 3,72-4,00 (m, 6H).

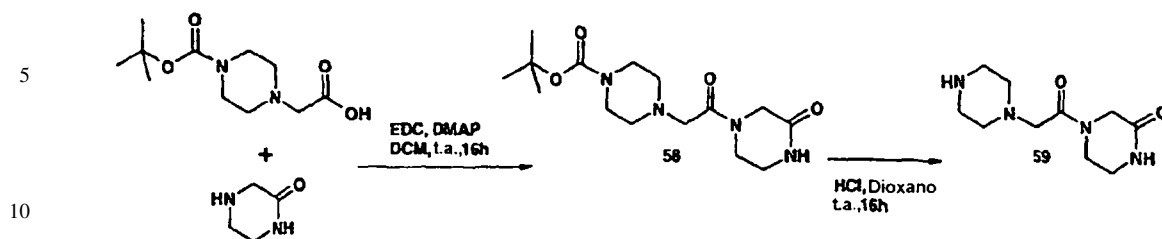
55 Se añadió una solución de HCl 1,0 M en Et<sub>2</sub>O (10 ml, 10 mmol) a una solución del compuesto 53 (1 g, 2,9 mmol) en DCM (80 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. El precipitado blanco se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó para dar el compuesto 54 (0,65 g).

EM-ESI: 247 (M<sup>+</sup>+H).

60 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,75-2,00 (m, 4H), 2,91-3,45 (m, 9H), 3,91 (m, 4H), 8,80 (s ancho, 1H), 9,10 (s ancho, 1H).

65



**Compuesto 59 para el ejemplo 6.24**

15 Una mezcla de ácido N-Boc-piperazina-acético (0,5 g, 2,05 mmol), piperazin-2-ona (0,3 g, 3,075 mmol), DMAP (1,25 g, 10,23 mmol) y EDC (0,51 g, 2,7 mmol) en diclorometano (40 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico 1,0 M y los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea en sílice eluyendo con EtOAc-MeOH/EtOAc al 20% para dar el compuesto 58 en forma de una espuma sólida (0,38 g).

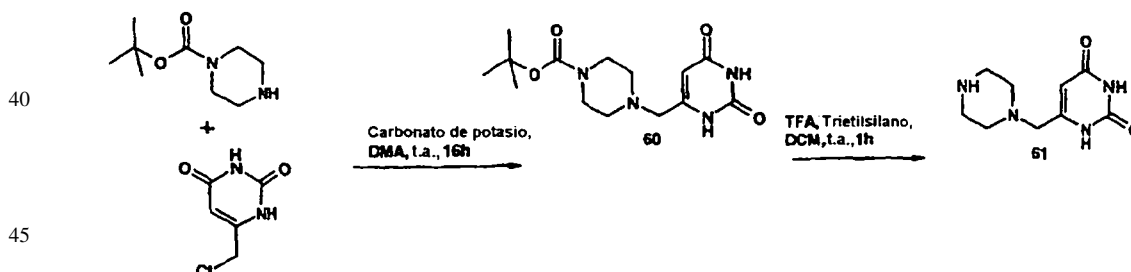
20 EM-ESI: 327 ( $M^+ + H$ ).

RMN  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ ) 1,50 (s, 9H), 2,48 (t, 4H), 3,20-3,48 (m, 8H), 3,70 y 3,80 (2t, 2H), 4,02 y 4,25 (2s, 2H), 8,12 (s, 1H).

25 Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (10 ml, 40 mmol) a una solución del compuesto 58 (0,34 g, 0,094 mmol) en dioxano (50 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. El dioxano se evaporó a presión reducida para dar un sólido gomoso. Este se agitó con  $Et_2O$  durante 3 h y el sólido blanco resultante se aisló por centrifugación y se secó para dar el compuesto 59 (0,224 g).

30 EM-ESI: 227 ( $M^+ + H$ ).

RMN  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ ) 3,26-3,80 (m, 12H), 4,10 (d, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,22 (s ancho, 2H), 3,34-3,55.

**Compuesto 61 para el ejemplo 6.25**

50 Una mezcla de 1-Boc-piperazina (1,0 g, 5,4 mmol), 6-clorometiluracilo (0,9 g, 5,6 mmol) y carbonato de potasio (1,5 g, 10,9 mmol) en DMA (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La DMA se evaporó a presión reducida y el residuo se agitó con agua (30 ml) y se acidificó con ácido cítrico acuoso 1,0 M a pH 6-7. El precipitado sólido blanco se filtró y se secó para dar el compuesto 60 (1,0 g).

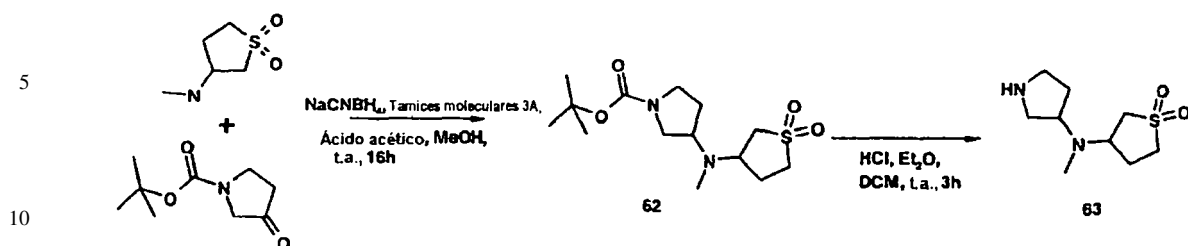
EM-ESI: 311 ( $M^+ + H$ ).

55 RMN  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ ) 1,38 (s, 9H), 2,35 (t, 4H), 3,18 (s, 2H), 3,24-3,45 (m, 4H), 5,47 (s, 1H), 10,64 (s ancho, 1H), 10,91 (s ancho, 1H).

60 Se añadió trietilsilano (1,0 ml, 12 mmol) y después TFA (40 ml) a una suspensión agitada del compuesto 60 (0,55 g, 1,8 mmol) en DCM (10 ml), en una atmósfera de nitrógeno. Después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El TFA y DCM se evaporaron a presión reducida y el residuo se lavó con  $Et_2O$  y se secó para dar el compuesto 61 (0,5 g) en forma de un sólido de color crema.

EM-ESI: 211 ( $M^+ + H$ ).

65 RMN  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ ) 2,61 (t, 4H), 3,10 (m, 4H), 3,20 (s, 2H), 5,50 (s, 1H), 8,60 (s ancho, 2H), 10,65 (s ancho, 1H), 10,94 (s ancho, 1H).

**Compuesto 63 para el ejemplo 6.26**

15 Se añadió gota a gota ácido acético glacial (230  $\mu$ l, 4,02 mmol) a una solución agitada de N-Boc-3-pirrolidinona (0,3 g; 1,62 mmol), hidrocloreuro de 3-metilamino-tetrahidrotiofeno-1-dióxido (0,15 g, 0,81 mmol), cianoborohidruro sódico (0,102 g, 1,62 mmol), y tamices moleculares de 3A (0,3 g) en MeOH (3 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 16 h la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM (30 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), las fases orgánicas se separaron y se lavaron más con salmuera saturada (20 ml), se secaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se trató por cromatografía en sílice, eluyendo con EtOAc/DCM al 20 80% y después MeOH/DCM al 2-5% para dar el compuesto 62 en forma de un sólido blanco (0,16 g).

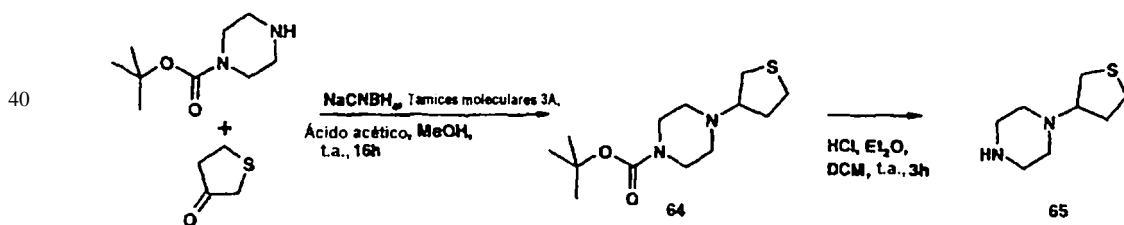
EM-ESI: 319 (M<sup>+</sup>+H).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,47 (s, 9H), 1,70-1,90 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 1H), 2,12-2,40 (m, 5H), 2,90-3,35 (m, 7H), 3,40-3,73 (m, 3H).

30 Se añadieron HCl 1,0 M en Et<sub>2</sub>O (2,5 ml, 2,5 mmol) y HCl conc. (0,5 ml) a una solución del compuesto 62 (0,16 g, 0,50 mmol) en DCM (3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h se evaporaron los disolventes a presión reducida para dar el compuesto 63 en forma de un sólido amarillo pálido (0,128 g).

EM-ESI: 219 (M<sup>+</sup>+H).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,10-2,40 (m, 17H), 9,73 (s, 1H).

**Compuesto 65 para el ejemplo 6.27**

50 Se añadió gota a gota ácido acético glacial (1,54 ml, 26,9 mmol) a una solución agitada de N-Boc-piperazina (1,0 g, 5,38 mmol), tetrahidro-tiofen-3-ona (919  $\mu$ l, 10,76 mmol), cianoborohidruro sódico (0,677 g, 10,75 mmol) y tamices moleculares de 3A (2,0 g) en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 16 h la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM (50 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), las fases orgánicas se separaron y se lavaron más con salmuera saturada (30 ml), se secaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con EtOAc/DCM al 10-40% para dar el compuesto 64 en forma de un sólido blanco (0,74 g).

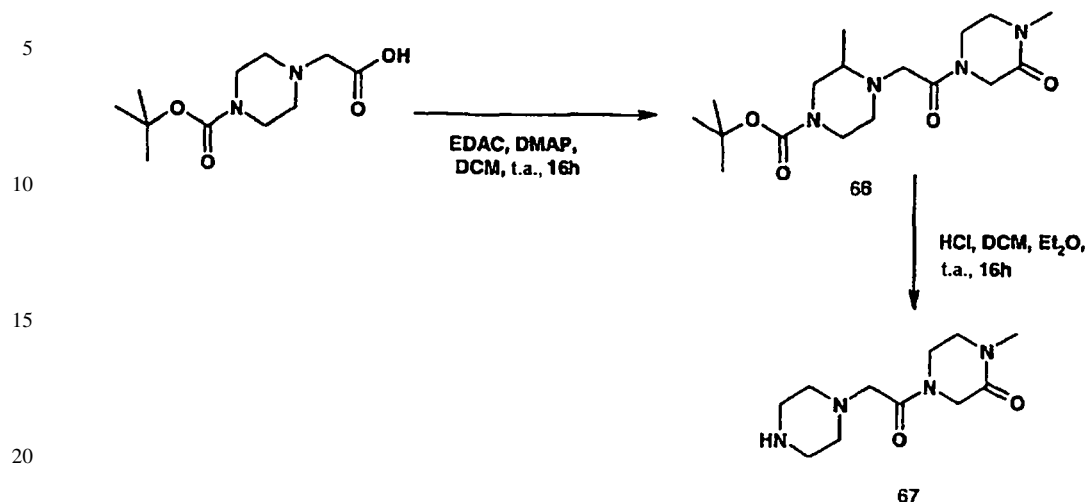
55 EM-ESI: 273 (M<sup>+</sup>+H).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,45 (s, 9H), 1,75-1,90 (m, 1H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,40-2,60 (m, 4H), 2,65-2,79 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 4H), 3,34-3,55 (m, 4H).

60 Se añadieron HCl 1,0 M en Et<sub>2</sub>O (6,8 ml, 6,8 mmol) y HCl conc. (0,5 ml) a una solución del compuesto 64 (0,37 g, 1,36 mmol) en DCM (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h se evaporaron los disolventes para dar el compuesto 65 en forma de un sólido amarillo (0,283 g).

65 EM-ESI: 173 (M<sup>+</sup>+H).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,00-2,25 (m, 2H), 2,75-4,00 (m, 13H), 9,65 (s ancho, 1H).

**Compuesto 67 para el ejemplo 6.28**

25 Una mezcla de dihidrato del hidrocloreto del ácido N-Boc-4-piperazina-acético (0,4 g, 1,26 mmol), N-metil-2-piperazinona (0,194 g, 1,7 mmol), DMAP (1,0 g, 8,2 mmol) y EDC (0,4 g, 2,1 mmol) en diclorometano (60 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico 1,0 M (2x50 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio, los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con MeOH/EtOAc al 10-20% para dar el compuesto 66 en forma de una espuma sólida (0,3 g).

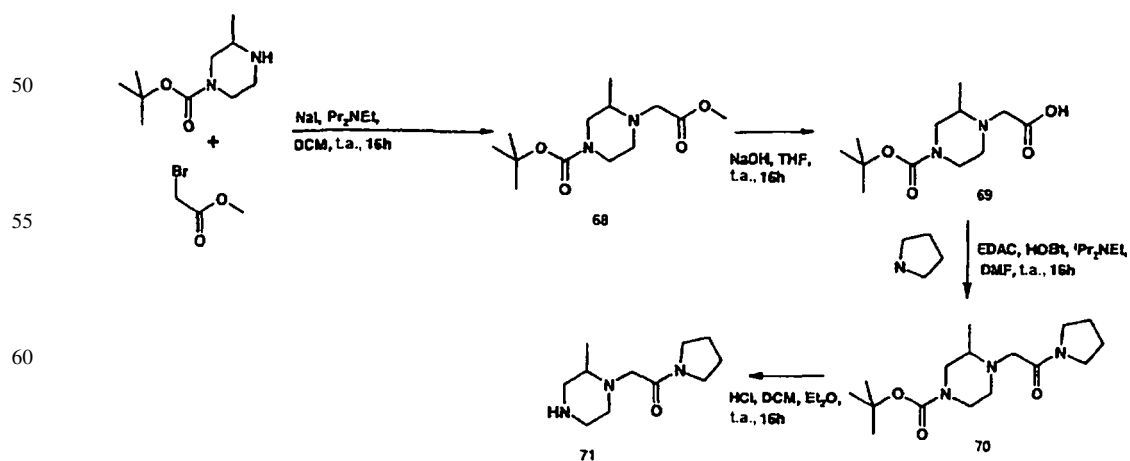
30 EM-ESI: 341 ( $M^+ + H$ ).

RMN  $^1H$  (DMSO $_d_6$ ) 1,50 (s, 9H), 2,48 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 3,22-3,56 (m, 8H), 3,78 y 3,90 (2t, 2H), 4,09 y 4,29 (2s, 2H).

35 Se añadió una solución de HCl 1,0M en Et $_2$ O (7,6 ml, 7,6 mmol) a una solución del compuesto 66 (0,26 g, 0,76 mmol) en DCM (50 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. El precipitado se filtró, se lavó con Et $_2$ O y se secó para dar el compuesto 67 (0,145 g) en forma de un sólido blanco.

40 EM-ESI: 241 ( $M^+ + H$ ).

RMN  $^1H$  (DMSO $_d_6$ ) 3,00 (s, 3H), 3,36-3,89 (m, 12H), 4,15 (s, 2H), 4,54 y 4,62 (2s, 2H), 10,08-10,25 (s ancho v., 2H).

**Compuesto 71 para el ejemplo 6.29**

Se añadió bromoacetato de metilo (3,06 g, 20,0 mmol) a una solución agitada de 4-Boc-2-metilpiperazina (2,0 g, 10,0 mmol), yoduro sódico (0,1 g) y N,N-diisopropiletilamina (3,48 ml, 20 mmol) en DCM (50 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 16 h la mezcla de reacción se lavó con agua (30 ml),

## ES 2 308 018 T3

salmuera (30 ml), se secó y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con MeOH/DCM al 0-8% para dar el compuesto 68 en forma de un aceite amarillo (2,7 g).

5 EM-ESI: 273 ( $M^+ + H$ ).

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) 1,05 (d, 3H), 1,47 (s, 9H), 2,50-2,85 (m, 4H), 3,03-3,13 (m, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,44 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,71-3,82 (m, 2H).

10 Se añadió NaOH 2,0 M (25 ml, 49,6 mmol) a una solución del compuesto 68 (2,7 g, 9,9 mmol) en THF (150 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 h la mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con HCl 2 N y se evaporaron los disolventes. El residuo se repartió entre agua y EtOAc, las fases orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto 69 en forma de un sólido amarillo (2,56 g).

15 EM-ESI: 259 ( $M^+ + H$ ).

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) 0,93 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 2,40-2,80 (m, 4H), 2,86-3,02 (m, 1H), 3,15 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,50-3,70 (m, 2H).

20 Una mezcla del compuesto 69 (1,28 g, 5,0 mmol), pirrolidina (829  $\mu$ l, 9,9 mmol), HOBT (1,0 g, 7,4 mmol) y EDC (1,7 g, 8,9 mmol) en DMF (30 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con MeOH/DCM al 0-5% para dar el compuesto 70 en forma de un aceite amarillo (0,904 g).

25 EM-ESI: 312 ( $M^+ + H$ ).

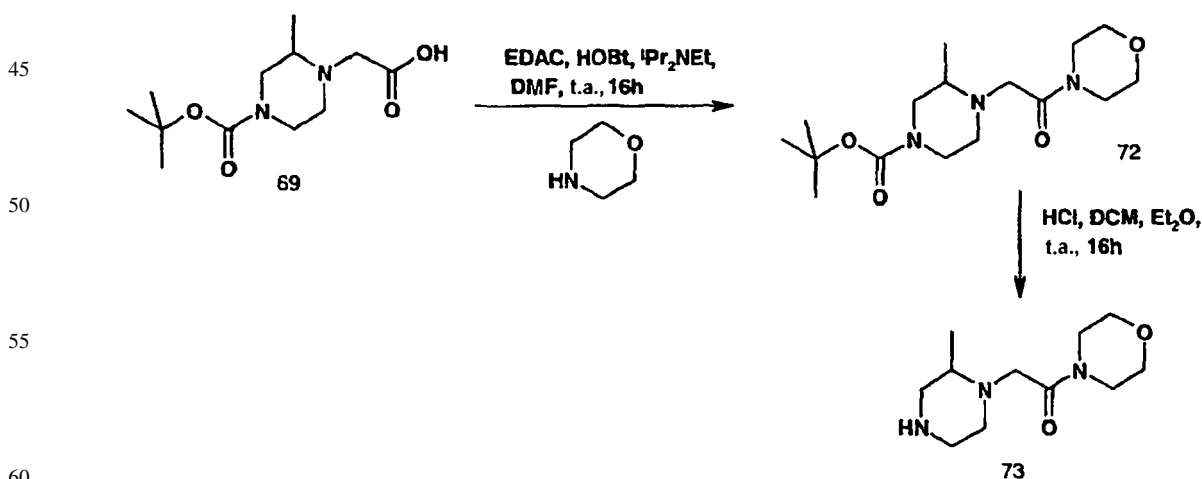
RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) 1,05 (d, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,75-2,02 (m, 5H), 2,38-2,50 (m, 1H), 2,52-2,66 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,02 (d, 1H), 3,09-3,20 (m, 1H), 3,37-3,60 (m, 5H), 3,62-3,80 (m, 1H).

30 Se añadió HCl 10 N (0,9 ml, 29 mmol) a una solución del compuesto 70 (0,9 g, 2,9 mmol) en DCM (3 ml) y  $Et_2O$  (10 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y se destilaron más formando el azeótropo con tolueno antes de la trituración con MeOH/ $Et_2O$  para dar el compuesto 71 en forma de un sólido blanco (0,42 g).

35 EM-ESI: 212 ( $M^+ + H$ ).

RMN  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ ) 1,00-1,35 (m, 3H), 1,68-1,97 (m, 4H), 2,80-3,80 (m, 13H).

### 40 Compuesto 73 para el ejemplo 6.30



65 Una mezcla del compuesto 69 (1,28 g, 5,0 mmol), morfolina (872  $\mu$ l, 9,9 mmol), DIPEA (2,58 g, 20 mmol), HOBT (1,0 g, 7,4 mmol) y EDC (1,7 g, 8,9 mmol) en DMF (30 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con MeOH/DCM al 0-5% para dar el compuesto 72 en forma de un aceite amarillo (1,28 g).

## ES 2 308 018 T3

EM-ESI: 328,2 (M<sup>+</sup>+H).

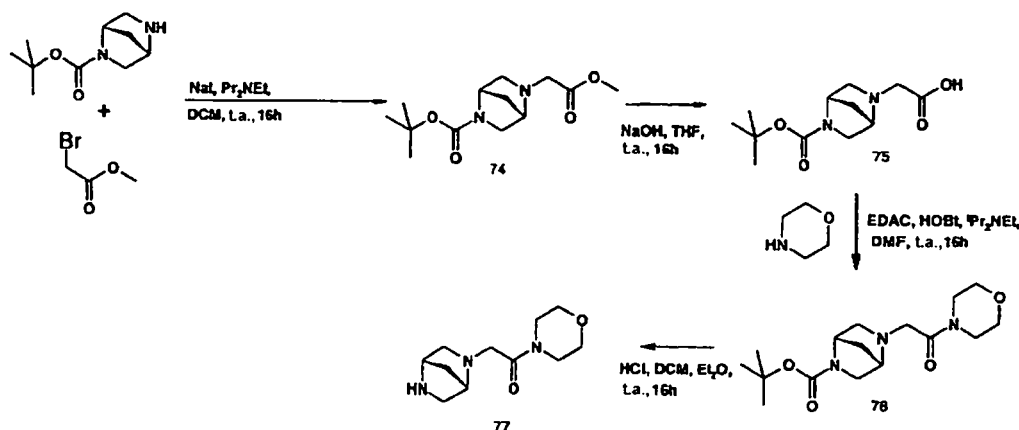
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,05 (d, 3H), 1,48 (s, 9H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,41-2,55 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,95-3,07 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,40-3,83 (m, 12H).

5 Se añadió HCl 10 N (0,6 ml, 20 mmol) a una solución del compuesto 72 (1,28 g, 3,9 mmol) en DCM (3 ml) y Et<sub>2</sub>O (10 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y se destilaron más formando el azeótropo con tolueno antes de la trituración con MeOH/Et<sub>2</sub>O para dar el compuesto 73 en forma de un sólido blanco (0,77 g).

EM-ESI: 228 (M<sup>+</sup>+H).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,20-1,44 (m, 3H), 3,20-3,75 (m, 14H), 3,83-4,03 (m, 1H), 4,30-4,60 (m, 2H).

### Compuesto 77 para el ejemplo 6.31



35 Se añadió bromo-acetato de metilo (771 mg, 5,0 mmol) a una solución agitada de (1S,4S)-(-)-2,5-diazabicyclo [2.2.1]-heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (0,5 g, 2,5 mmol), yoduro sódico (0,1 g) y N,N-diisopropiletilamina (1,32 ml, 7,6 mmol) en DCM (10ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 16 h la mezcla de reacción se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con MeOH/DCM al 0-5% para dar el compuesto 74 en forma de un aceite amarillo (0,25 g).

EM-ESI: 271 (M<sup>+</sup>+H).

45 Se añadió NaOH 2,0 M (2,3 ml, 4,6 mmol) a una solución del compuesto 74 (0,25 g, 0,9 mmol) en THF (3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con HCl 2 N y se evaporaron los disolventes. El residuo se repartió entre agua y EtOAc, las fases orgánicas se separaron, se secaron y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto 75 en forma de un sólido amarillo (0,238 g).

EM-ESI: 257 (M<sup>+</sup>+H).

50 Una mezcla del compuesto 75 (0,119 g, 0,5 mmol), morfolina (82 μl, 0,9 mmol), HOBt (0,095 g, 0,7 mmol), DIPEA (0,26 g, 2,0 mmol) y EDC (0,161 g, 0,8 mmol) en DMF (5 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre DCM (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con MeOH/DCM al 0-5% para dar el compuesto 76 en forma de un aceite amarillo (0,03 g).

EM-ESI: 326 (M<sup>+</sup>+H).

60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (s, 9H), 1,64-1,97 (m, 2H), 2,54-2,80 (m, 1H), 2,87-3,10 (m, 1H), 3,12-3,28 (m, 1H), 3,30-3,80 (m, 12H), 4,30 (d, 1H).

65 Se añadió HCl 2 N en Et<sub>2</sub>O (460 μl, 0,9 mmol) a una solución del compuesto 76 (0,03 g, 0,09 mmol) en DCM (0,5 ml) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron para dar el compuesto 77 en forma de un vidrio amarillo (0,024 g).

EM-ESI: 226 (M<sup>+</sup>+H).

## Ejemplo 7

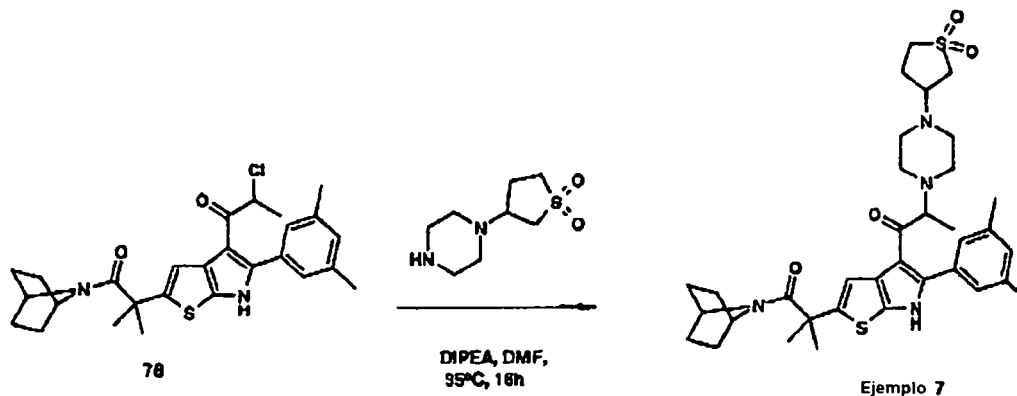
2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]4-[1-oxo-2-metil-2-{4-(1,1-dióxidotetrahidro-3-tienil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

5

10

15

20



25

Se añadió 1-(tetrahidro-1,1-dióxido-3-tienil)-piperazina (0,084 g, 0,41 mmol) a una solución agitada del compuesto 78 (0,1 g, 0,21 mmol), NaI catalítico y diisopropiletilamina (180  $\mu$ l, 1,04 mmol) en DMF (3 ml). Después de agitar durante 16 h a 90°C en atmósfera de N<sub>2</sub>, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (5 ml), los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con MeOH/DCM al 0-4% para dar el compuesto del ejemplo 7 en forma de una espuma sólida amarilla (0,068 g).

30

Rendimiento: 51%

EM-ESI: 651 (M<sup>+</sup>+H).

35

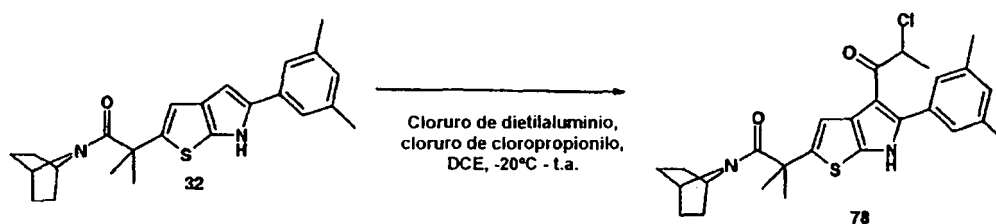
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,18 (d, 3H), 1,20-1,40 (m, 4H), 1,45-1,80 (m, 10H), 1,98-2,13 (m, 1H), 2,25-2,65 (m, 15H), 2,85-3,10 (m, 2H), 3,11-3,30 (m, 3H), 3,70-3,80 (m, 1H), 4,00-5,00 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 8,98 (s, 1H)

40

### Síntesis del compuesto 78

45

50



55

El compuesto 78 se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto 31 usando cloruro de 2-cloropropionilo en lugar de cloruro de cloroacetilo y DCE en lugar de DCM (véase el ejemplo 6).

EM-ESI: 482,95, 484,91 (M<sup>+</sup>+H).

60

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,2-1,6 (m, 8H), 1,50 y 1,52 (2s, 6H), 1,54 (d, 3H), 2,32 (s, 6H), 4,12-4,40 (m, 2H), 5,00 (q, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 12,40 (s ancho, 1H).

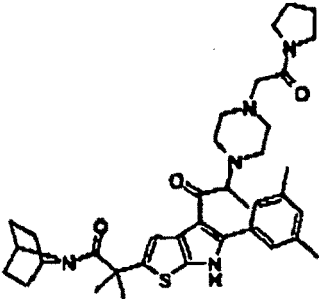
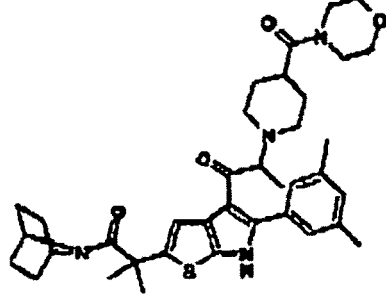
65

Ejemplos 7.1-7.2

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 7, se prepararon los compuestos de la tabla 7.

5

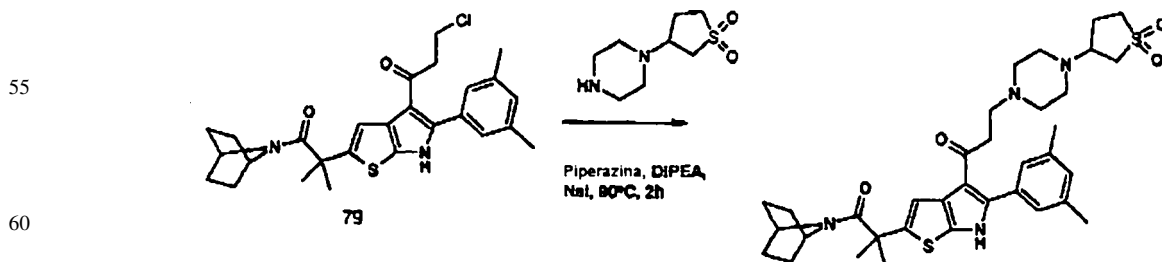
TABLA 7

Ejemplo	Estructura	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )	EM-ESI:(M <sup>+</sup> +H)
7.1		1,17 (d, 3H), 1,20-1,38 (m, 4H), 1,44-1,73 (m, 10H), 1,75-2,04 (m, 4H), 2,34 (s, 6H), 2,38-2,65 (m, 8H), 3,34-3,53 (m, 4H), 3,54-3,66 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 4,00-5,00 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 9,64 (s, 1H)	644
7.2		1,05-1,38 (m, 8H), 1,40-1,80(m, 17H), 2,35 (s, 6H), 3,35-3,75 (m, 10H), 4,00-5,00 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 9,07(s, 1H)	645

45 Para la síntesis de los productos intermedios de cadenas laterales se remite al lector al ejemplo 6.3 para el ejemplo 7.1 y al ejemplo 6.13 para el ejemplo 7.2.

## Ejemplo 8

50 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[1-oxo-3-{4-(1,1-dióxidotetrahydro-3-tienil)piperazin-1-il}propil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol



Ejemplo 8

65 El ejemplo 8 se preparó usando el método del ejemplo 6 y 79 en lugar del 31.

EM-ESI: 651 (M<sup>+</sup>+H).

## ES 2 308 018 T3

El material de partida 79 se preparó a partir del compuesto 32 usando el procedimiento descrito para preparar el compuesto 31 y cloruro de 3-cloropropionilo en lugar de cloruro de cloroacetilo.

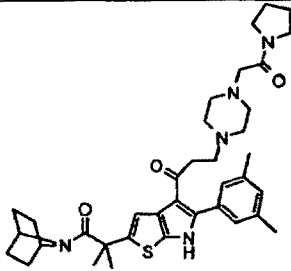
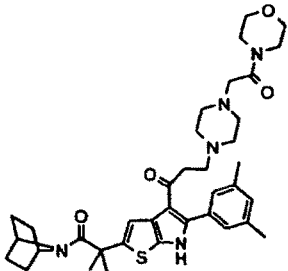
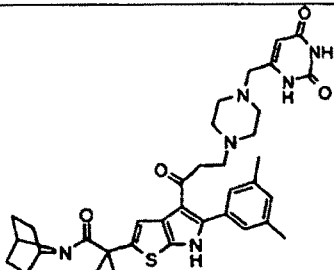
EM-ESI: 482,92, 484,90 (M<sup>+</sup>+H).

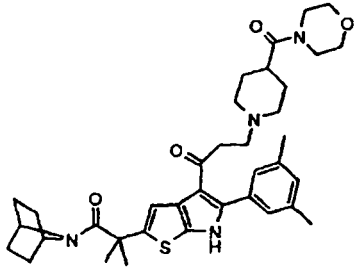
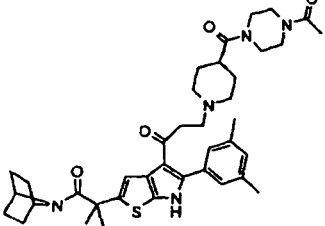
RMN <sup>1</sup>H (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,2-1,6 (m, 8H), 1,57 (s, 6H), 2,33 (s, 6H), 3,05 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,02-4,39 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 12,21 (s ancho, 1H).

Ejemplos 8.1-8.5

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 8, se prepararon los compuestos de la tabla 8.

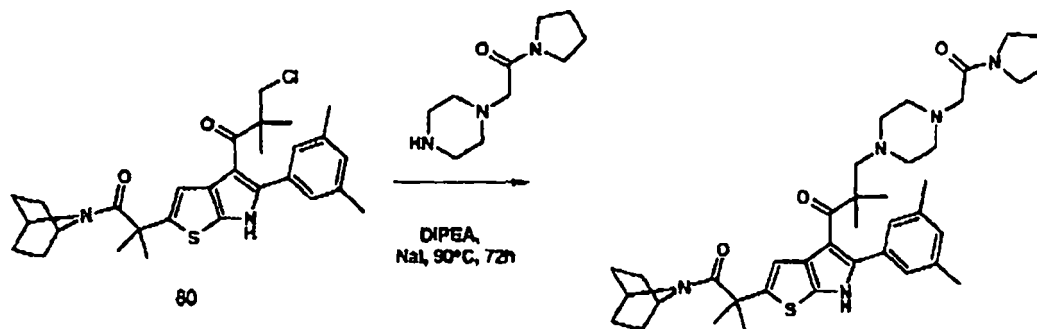
TABLA 8

Ejemplo	Estructura	RMN <sup>1</sup> H (DMSO <sub>d</sub> <sub>6</sub> )	EM-ESI:(M <sup>+</sup> +H)
8.1		1,20-1,60 (m, 8H), 1,53 (s, 6H), 1,65-1,94 (m, 4H), 2,20-2,80 (m, 12H), 2,30 (s, 6H), 3,00-3,48 (m, 4H), 3,29 (s, 2H), 4,10-4,40 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,18 (s, 2H)	644
8.2		1,20-1,60 (m, 8H), 1,53 (s, 6H), 2,10-2,80 (m, 10H), 2,32 (s, 6H), 3,00-3,16 (m, 2H), 3,21-3,60 (m, 8H), 3,28 (s, 2H), 4,10-4,40 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 12,15 (s ancho, 1H)	660
8.3		1,20-1,60 (m, 8H), 1,53 (s, 6H), 2,10-2,64 (m, 8H), 2,32 (s, 6H), 2,64-2,73 (m, 2H), 3,04-3,20 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 4,10-4,50 (m, 2H), 5,41 (s ancho, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,19 (s, 2H)	657

8.4		1,00-1,40 (m, 8H), 1,40-1,63 (m, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,63-1,89 (m, 2H), 2,20-2,60 (m, 8H), 2,32 (s, 6H), 2,80-3,00 (m, 1H), 3,00-3,70 (m, 8H), 4,10-4,50 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,22 (s, 2H)	645
8.5		1,20-1,37 (m, 4H), 1,37-1,60 (m, 6H), 1,53 (s, 6H), 1,79-1,94 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,25 y 2,43 (2m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,45-2,60 (m, 4H), 2,60-2,80 (m, 4H), 3,32-3,55 (m, 8H), 4,10-4,50 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 12,15 (s ancho, 1H)	686

## Ejemplo 9

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-(1-oxo-2,2-di-metil-3-{4-(pirrolidin-1-ilcarbonilmetil) piperazin-1-il}propil)-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol



Ejemplo 9

El compuesto del ejemplo 9 se preparó usando el método del ejemplo 6 y 80 en lugar del 31 y calentando durante 72 h.

EM-ESI: 672 (M<sup>+</sup>+H).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,08-1,75 (m, 8H), 1,18 (s, 6H), 1,73 (s, 6H), 1,75-2,00 (m, 4H), 2,32 (s, 6H), 2,20-2,75 (m, 12H), 3,05 (s, 2H), 3,38-3,55 (m, 2H), 4,10-4,80 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 8,54 (s, 1H).

El material de partida 80 se preparó a partir del compuesto 32 usando el procedimiento descrito para preparar el compuesto 31 y cloruro de 3-cloropivaloilo en lugar de cloruro de cloroacetilo.

EM-ESI: 511 (M<sup>+</sup>+H).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,20 (s, 6H), 1,20-1,60 (m, 8H), 1,52 (s, 6H), 2,27 (s, 6H), 3,80 (s, 2H), 4,04, 4,40 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 12,10 (s ancho, 1H).

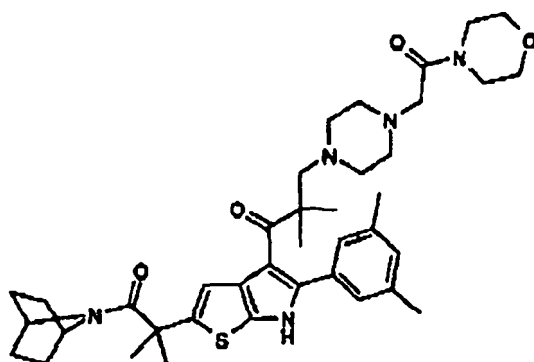
## ES 2 308 018 T3

El compuesto del ejemplo 9.1 se sintetizó por el procedimiento usado para preparar el compuesto del ejemplo 9 y el material de partida adecuado:

5

10

15



20

**Ejemplo 9.1**

EM-ESI: 688 ( $M^+ + H$ ).

25

RMN  $^1H$  (DMSO  $d_6$ ) 1,19-1,65 (m, 7H), 1,51 (s, 6H), 1,80-2,00 (m, 1H), 2,08-2,60 (m, 8H), 2,24 (s, 6H), 2,29 (s, 6H), 2,60-2,80 (m, 3H), 2,71 y 2,89 (2s, 2H), 2,80-2,95 (m, 1H), 2,95-3,40 (m, 6H), 4,09-4,45 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 12,13 (s ancho, 1H).

30

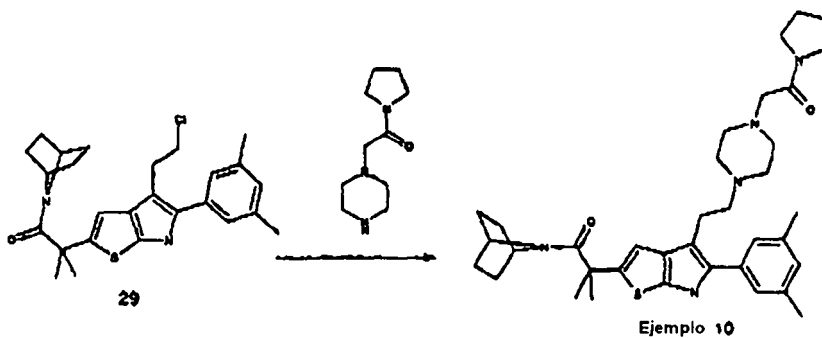
Ejemplo 10

*2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(pirrolidin-1-il)carbonilmetil}piperazin-1-il]etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol*

35

40

45



50

Una mezcla del compuesto 29 (0,182 g; 0,4 mmol), N-(pirrolidinocarbonilmetil)-piperazina (0,095 g, 0,48 mmol), NaI (0,072 g; 0,48 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,067 g; 0,48 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se calentó a 80°C en atmósfera de argón durante 8 horas. La mezcla bruta se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de  $NH_3$  3,5 N en MeOH/cloruro de metileno al 2-5% para dar después de la trituración en éter/pentano el compuesto del ejemplo 10 en forma de un sólido.

55

Rendimiento: 42%

60

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 1,15-1,4 (m, 6H); 1,45-1,75 (m, 6H); 1,59 (s, 6H); 1,8-2 (m, 4H); 2,32 (s, 6H); 2,45-2,75 (m, 6H); 2,9-3 (m, 2H); 3,1 (s, 2H); 3,44-3,5 (m, 4H); 4-4,2 (m, ancho, 1H); 4,6-4,8 (m, ancho, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,04 (s, 2H); 8,13 (s, 1H).

65

EM-ESI: 616 [ $M+H$ ] $^+$

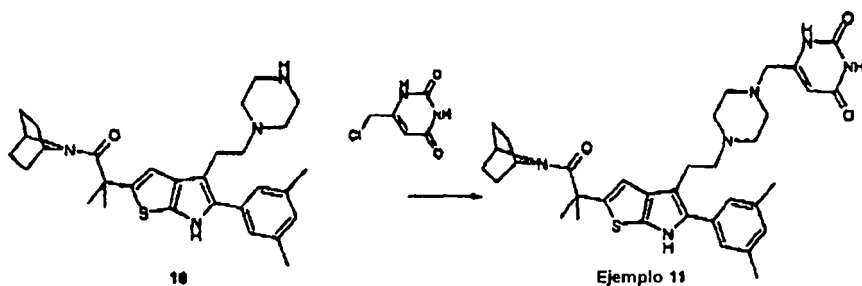
## Ejemplo 11

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

5

10

15



Una mezcla del compuesto 18 (0,252 g; 0,5 mmol), 6-clorometiluracilo (0,088 g; 0,55 mmol),  $K_2CO_3$  (0,076 g; 0,55 mmol) y NaI (0,082 g; 0,55 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a 85°C en atmósfera de argón durante 4 horas. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de MeOH/ $CH_2Cl_2$  al 5-10% para dar el compuesto del ejemplo 11 en forma de un sólido.

Rendimiento: 63%

25

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 1,2-1,4 (m, 4H); 1,6 (s, 6H); 1,4-1,8 (m, 4H); 2,34 (s, 6H); 2,4-2,7 (m, 10H); 2,85-2,95 (m, 2H); 3,3 (s, 2H); 4-4,2 (m, ancho, 1H); 4,6-4,8 (m, ancho, 1H); 5,53 (s, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,04 (s, 2H); 8,05-8,2 (m, 2H).

EM-ESI: 629 [M+H]<sup>+</sup>

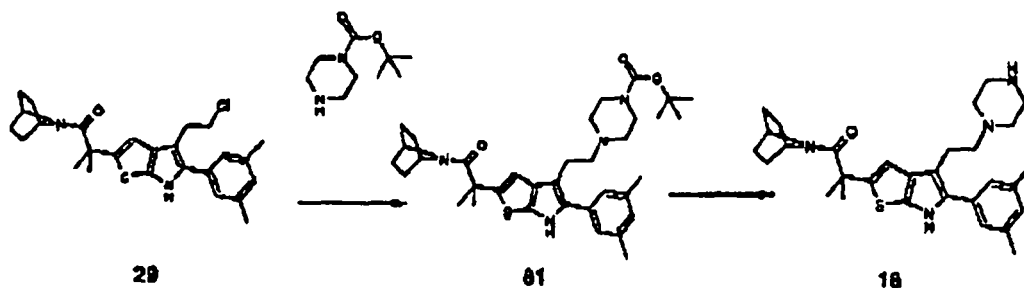
30

El material de partida se preparó como sigue:

35

40

45



Una mezcla del compuesto 29 (12,4 g; 0,027 mol), N-(terc-butoxicarbonil)piperazina (10,15 g; 0,054 mol),  $K_2CO_3$  (7,52 g; 0,054 mol) en acetonitrilo (120 ml) se calentó a 85°C en atmósfera de argón durante 3 horas. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo 50-100 para dar el compuesto 81.

50

Rendimiento: 94%

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 1,15-1,4 (m, 4H); 1,45-1,8 (m, 4H); 1,44 (s, 9H); 1,6 (s, 6H); 2,33 (s, 6H); 2,35-2,5 (m, 4H); 2,6-2,7 (m, 2H); 2,9-3 (m, 2H); 3,4-3,5 (m, 4H); 4,0-4,2 (m, ancho, 1H); 4,6-4,8 (m, ancho, 1H); 6,71 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,04 (s, 2H); 8,13 (s, 1H).

55

A una solución del compuesto 81 (15,32 g; 0,025 mol) en cloruro de metileno (250 ml) se añadió a 0°C TFA (95 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se evaporó, se trató con  $NH_3$  3,5 N en MeOH (100 ml) y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de  $NH_3$  3,5 N en MeOH/ $CH_2Cl_2$  al 5-8% para dar después de la trituración con éter el compuesto 18 en forma de un sólido.

60

Rendimiento: 95%

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ): 1,15-1,4 (m, 4H); 1,45-1,75 (m, 4H); 1,6 (s, 6H); 2,33 (s, 6H); 2,5 (m, 4H); 2,6-2,7 (m, 2H); 2,85-3 (m, 6H); 4,0-4,2 (m, ancho, 1H); 4,6-4,8 (m, ancho, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,05 (s, 2H); 8,15 (s, 1H).

65

ES 2 308 018 T3

Ejemplos 11.1-11.7

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 11, se prepararon los compuestos de la tabla 11.

5

TABLA 11

10

15

20

25

30

35

40

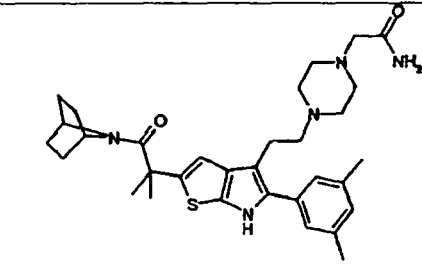
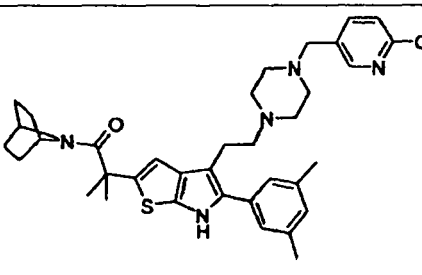
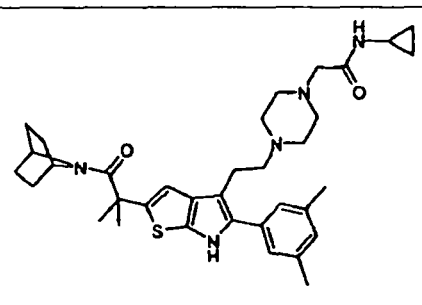
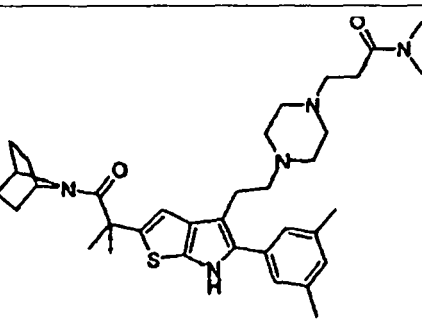
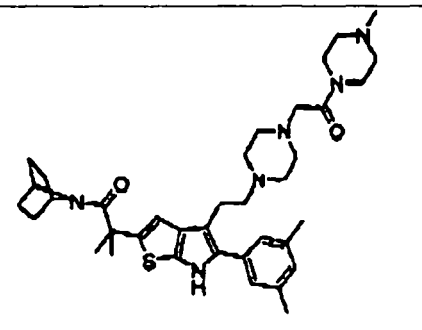
45

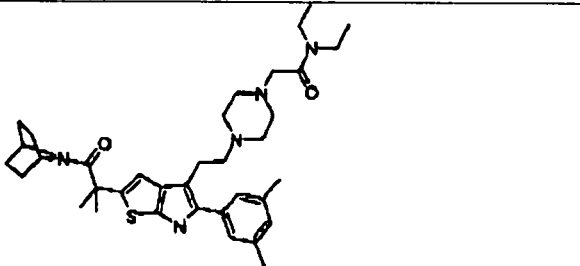
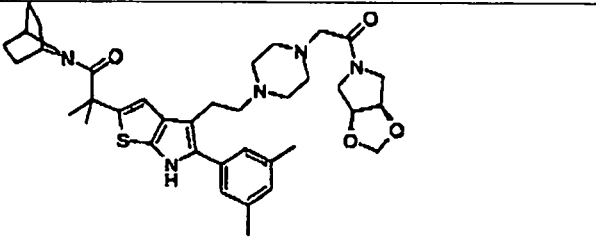
50

55

60

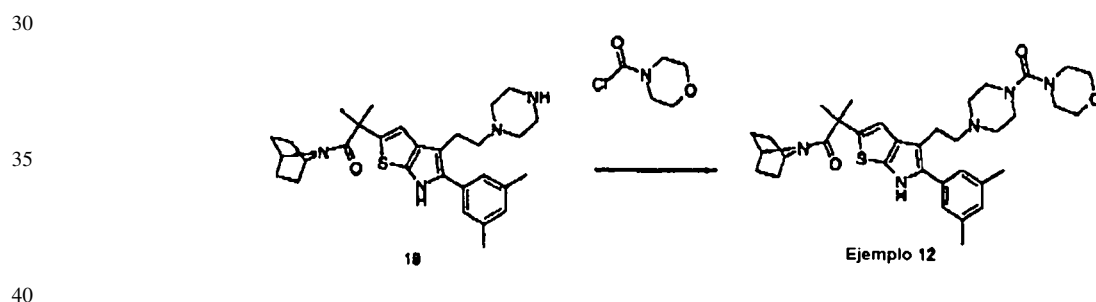
65

Ejemplo		EM-ESI:
11.1		562 [M+H] <sup>+</sup>
11.2		612 [M+H] <sup>+</sup>
11.3		602 [M+H] <sup>+</sup>
11.4		630 [M+H] <sup>+</sup>
11.5		645 [M+H] <sup>+</sup>

11.6		618 [M+H] <sup>+</sup>
11.7		660 [M+H] <sup>+</sup>

## Ejemplo 12

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(morfolinocarbonil)piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol



45 Se añadió cloruro de 4-morfolinocarbonilo (0,058 g; 0,367 mmol) en atmósfera de argón a 0°C, a una suspensión del compuesto 18 (0,185 g; 0,367 mmol) y trietilamina (0,054 ml; 0,385 mmol) en acetonitrilo (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de evaporación hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 5-7% de NH<sub>3</sub> 3,5 N en MeOH/cloruro de metileno para dar después de la trituración en éter el compuesto del ejemplo 12 en forma de un sólido.

Rendimiento: 60%

50 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,15-1,4 (m, 4H); 1,6 (s, 6H); 2,45-2,8 (m, 4H); 2,33 (s, 6H); 2,47-2,50 (m, 4H); 2,6-2,7 (m, 2H); 2,9-3 (m, 2H); 3,15-3,4 (m, 8H); 3,6-3,7 (m, 4H); 4-4,2 (m, ancho, 1H); 4,6-4,8 (m, ancho, 1H); 6,7 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,03 (s, 2H); 8,13 (s, 1H).

55 EM-ESI: 618 [M+H]<sup>+</sup>

60

65

# ES 2 308 018 T3

Ejemplos 12.1-12.7

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12, se prepararon los compuestos de la tabla 12.

5

TABLA 12

10

15

20

25

30

35

40

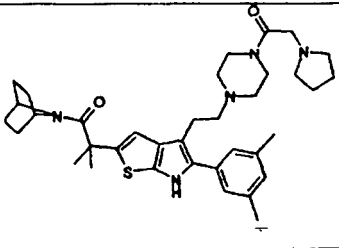
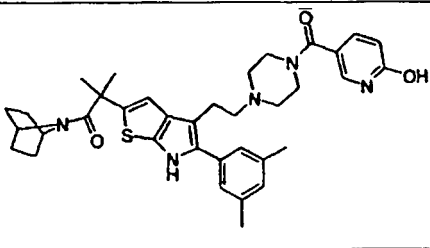
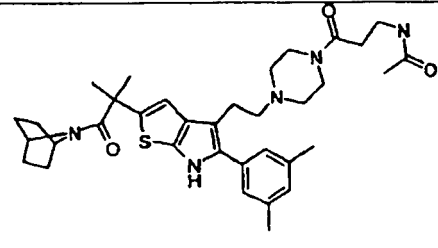
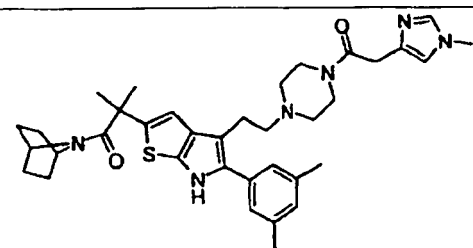
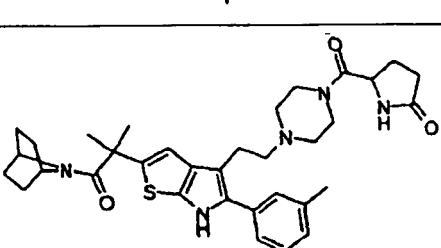
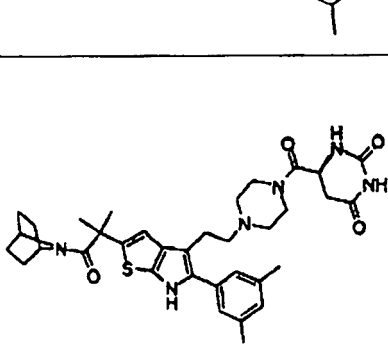
45

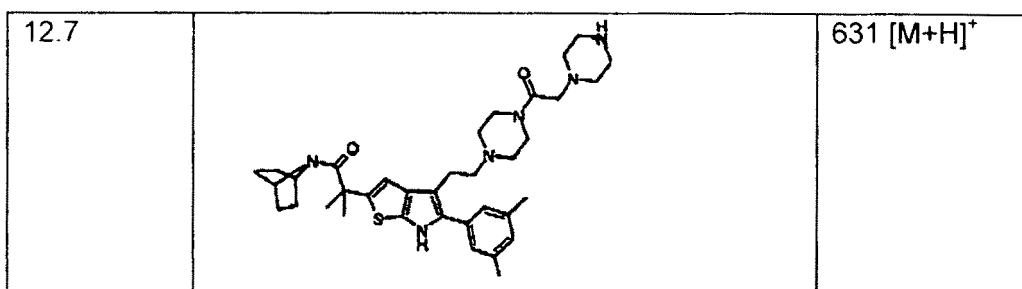
50

55

60

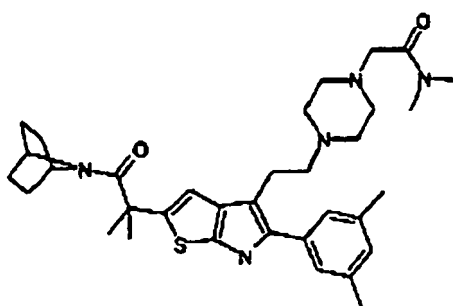
65

Ejemplo		EM-ESI:
12.1		616 [M+H] <sup>+</sup>
12.2		626 [M+H] <sup>+</sup>
12.3		618 [M+H] <sup>+</sup>
12.4		627 [M+H] <sup>+</sup>
12.5		616 [M+H] <sup>+</sup>
12.6		645 [M+H] <sup>+</sup>



## Ejemplo 13

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{N,N-dimetilaminocarbonilmetil}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol



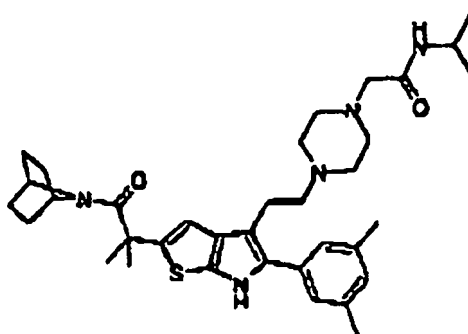
El compuesto del ejemplo 13 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 11.

Rendimiento: 89%

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,2-1,4 (m, 4H); 1,63 (s, 6H); 1,5-1,8 (m, 4H); 2,36 (s, 6H); 2,63 (s, 6H); 2,5-2,7 (m, 10H); 2,9-3 (m, 2H); 3,18 (s, 2H); 4-4,2 (m, ancho, 1H); 4,65-4,85 (m, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,08 (s, 2H); 8,52 (s, 1H). EM-BSI: 590 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 14

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{N-isopropilaminocarbonilmetil}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol



El compuesto del ejemplo 14 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 10.

Rendimiento: 68%

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,15 (d, 6H); 1,2-1,4 (m, 4H); 1,6 (s, 6H); 1,5-1,8 (m, 4H); 2,3 (s, 6H); 2,45-2,7 (m, 10H); 2,85-3 (m, 2H); 2,95 (s, 2H); 4-4,20 (m, ancho, 2H); 4,6-4,8 (m, ancho, 1H); 6,71 (s, 1H); 6,93 (m, 2H); 7,04 (s, 2H); 8,12 (s, 1H).

EM-ESI: 604 [M+H]<sup>+</sup>

## ES 2 308 018 T3

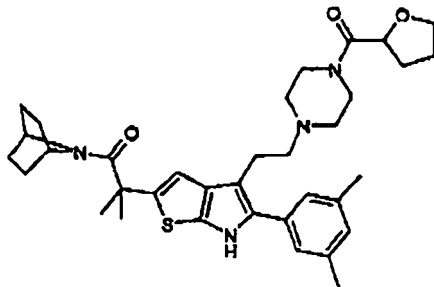
### Ejemplo 15

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{tetrahidrofuran-2-ilcarbonil}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

5

10

15



20

El compuesto del ejemplo 15 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 10.

Rendimiento: 73%

25

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,2-1,4 (m, 4H); 1,5-1,7 (m, 4H); 1,6 (s, 6H); 1,8-2,3 (m, 4H); 2,35 (s, 6H); 2,4-2,55 (m, 4H); 2,65-2,75 (m, 2H); 2,9-3 (m, 2H); 3,5-3,7 (m, 4H); 3,8-4 (m, 2H); 4-4,2 (m, ancho, 1H); 4,6 (m, 1H); 4,6-4,8 (m, ancho, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,06 (s, 2H); 8,16 (s, 1H).

EM-ESI: 603 [M+H]<sup>+</sup>

30

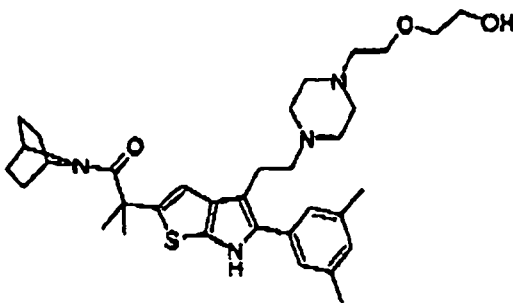
### Ejemplo 16

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{hidroxi-etoxi-etil}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

35

40

45



50

El compuesto del ejemplo 16 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 10.

Rendimiento: 34%

55

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,2-1,4 (m, 4H); 1,5-1,65 (m, 4H); 1,55 (s, 6H); 2,34 (s, 6H); 2,4-2,7 (m, 12H); 2,9 (s ancho, 2H); 3,48 (t, 2H); 3,56 (t, 2H); 3,58 (s ancho, 2H); 4,1 (s ancho, 1H); 4,6 (s ancho, 1H); 6,73 (s ancho, 1H); 6,9 (s, 1H); 7,08 (s, 2H); 11-12 (s ancho, 1H).

60

EM-ESI: 593 [M+H]<sup>+</sup>

65

## ES 2 308 018 T3

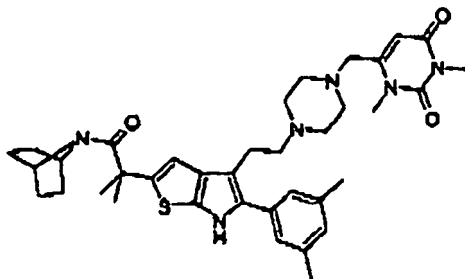
### Ejemplo 17

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-6-ilmetil)piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

5

10

15



20

El compuesto del ejemplo 17 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 11.

Rendimiento: 54%

25

$\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm) 1,22-1,44 (m, 4H); 1,52-1,79 (m, 10H); 2,34 (s, 6H); 2,44-2,73 (m, 8H); 2,93 (m, 2H); 3,26 (s, 2H); 3,34 (s, 3H); 3,42 (s, 3H); 4,10 (s ancho, 1H); 5,75 (s ancho, 1H); 5,73 (s, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,03 (s, 2H); 8,12 (s, 1H).

EM-ESI: 657  $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

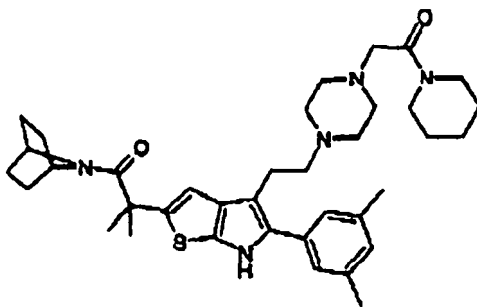
### Ejemplo 18

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{piperidin-1-ilcarbonilmetil}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

35

40

45



50

El compuesto del ejemplo 18 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 11.

Rendimiento: 50%

55

$\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,2-1,4 (m, 6H); 1,6 (s, 6H); 1,5-1,8 (m, 10H); 2,35 (s, 6H); 2,45-2,7 (m, 8H); 2,9-3 (m, 2H); 3,17 (s, 2H); 3,45-3,6 (m, 4H); 4,0-4,2 (m, ancho, 1H); 6,6-6,8 (m, ancho, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,06 (s, 2H); 8,11 (s, 1H).

EM-ESI: 630  $[\text{M}+\text{H}]^+$

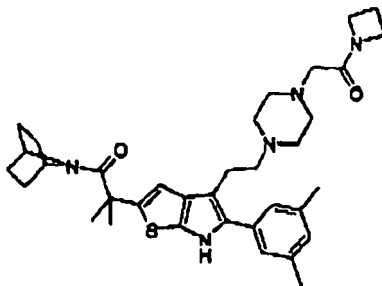
60

65

## ES 2 308 018 T3

### Ejemplo 19

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{azetidin-1-ilcarbonilmetil}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol



El compuesto del ejemplo 19 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 11.

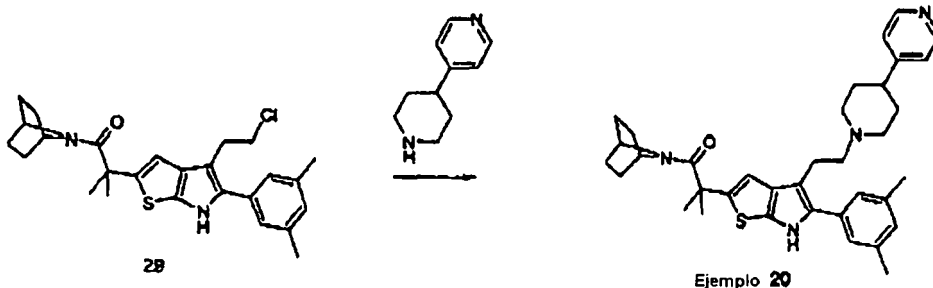
Rendimiento: 50%

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,2-1,4 (m, 6H); 1,45-1,8 (m, 6H); 1,6 (s, 6H); 2,25-2,35 (m, 2H); 2,35 (s, 6H); 2,45-2,7 (m, 6H); 2,9-3 (m, 2H); 3,00 (s, 2H); 4,0-4,1 (m, 2H); 4,0-4,2 (m, ancho, 1H); 4,2-4,3 (m, 2H); 4,6-4,8 (m, ancho, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,06 (s, 2H); 8,15 (1H).

EM-ESI: 602 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 20

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-pirid-4-ilpiperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol



Una mezcla del compuesto 29 (0,252 g; 0,555 mmol), 4-(4-piperidinil)piridina (0,090 g, 0,555 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,092 g; 0,66 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a 85°C en atmósfera de argón durante 2 horas. La mezcla bruta se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de NH<sub>3</sub> 3,5 N en MeOH/cloruro de metileno al 5-7% para dar después de la trituración en éter/pentano el compuesto del ejemplo 20 en forma de un sólido.

Rendimiento: 34%

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,2-1,45 (m, 4H); 1,65 (s, 6H); 1,5-1,8 (m, 4H); 1,8-1,95 (m, 4H); 2,18 (t, 2H); 2,38 (s, 6H); 2,5-2,6 (m, 1H); 2,7-2,8 (m, 2H); 2,95-3,05 (m, 2H); 3,15-3,25 (m, 2H); 4-4,2 (m, ancho, 1H); 4,65-4,85 (m, ancho, 1H); 6,78 (s, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,10 (s, 2H); 7,18 (d, 2H); 8,22 (s, 1H); 8,53 (d, 2H).

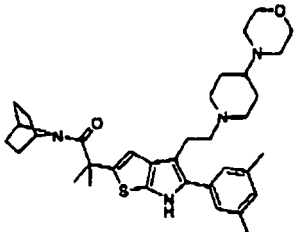
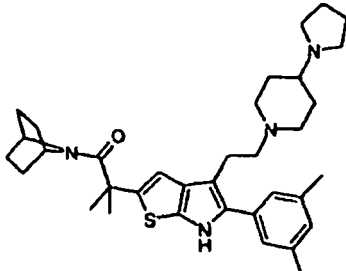
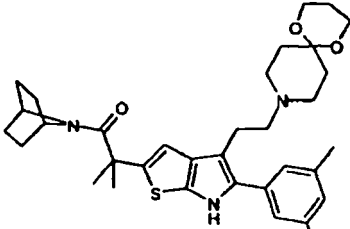
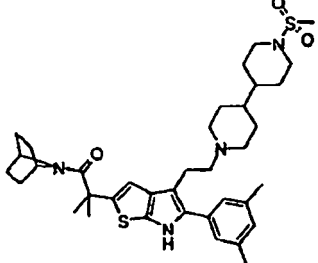
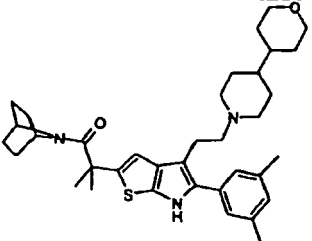
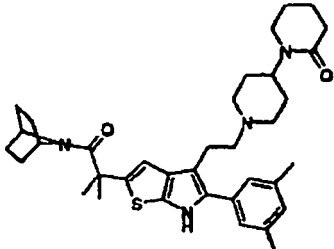
EM-ESI: 581 [M+H]<sup>+</sup>

ES 2 308 018 T3

Ejemplos 20.1-20.6

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 20, se prepararon los compuestos de la tabla 20.

TABLA 20

Ejemplo		EM-ESI:
20.1		589 [M+H] <sup>+</sup>
20.2		573 [M+H] <sup>+</sup>
20.3		576 [M+H] <sup>+</sup>
20.4		665 [M+H] <sup>+</sup>
20.5		588 [M+H] <sup>+</sup>
20.6		601 [M+H] <sup>+</sup>

## ES 2 308 018 T3

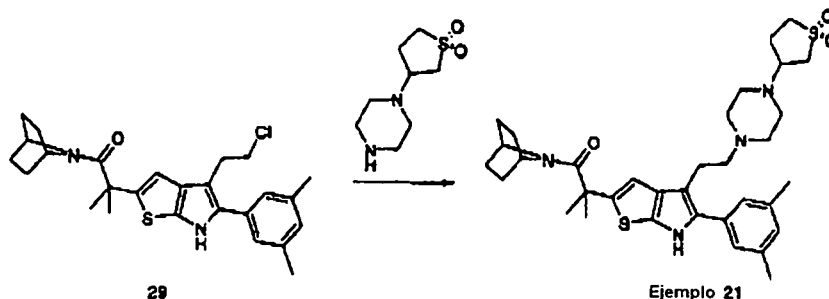
### Ejemplo 21

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

5

10

15



20

Una mezcla del compuesto 29 (0,28 g; 0,5 mmol), 1-(1,1-dioxo-tetrahidro-1-gamma-(6)-tiofeno-3-il)-piperazina (0,24 g; 1,0 mmol), DIEA (0,435 ml; 2,5 mmol) y NaI (0,074 g; 0,5 mmol) en DMF (4 ml) se calentó a 110°C en atmósfera de argón durante 24 horas. Después de extraer con acetato de etilo y evaporación, la mezcla se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con cloruro de metileno/NH<sub>3</sub> 3,5 N en MeOH para dar el compuesto del ejemplo 21.

25

Rendimiento: 27%

30

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,2-1,4 (m, 4H); 1,5-1,8 (m, 4H); 1,68 (s, 6H); 2,15 (m, 1H); 2,35 (s, 6H); 2,42 (m, 1H); 2,5-2,7 (m, 8H); 2,67 (m, 2H); 2,92 (m, 2H); 3-3,1 (m, 2H); 3,2-3,3 (m, 3H); 4,0-4,2 (m, ancho, 1H); 4,6-4,8 (m, ancho, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,06 (s, 2H); 8,17 (s, 1H).

EM-ESI: 623 [M+H]<sup>+</sup>

35

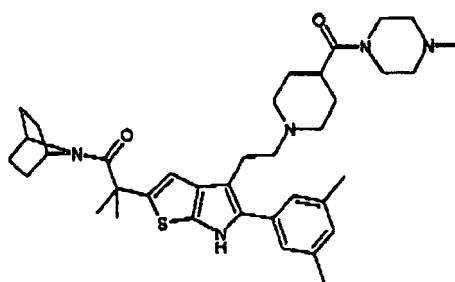
### Ejemplo 22

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil}piperidin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

40

45

50



55

El compuesto del ejemplo 22 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5. Rendimiento: 71%

60

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,2-1,4 (m, 6H); 1,45-1,75 (m, 6H); 1,6 (s, 6H); 1,85-2 (m, 2H); 2,0-2,1 (m, 2H); 2,25-2,5 (m, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,37 (s, 6H); 2,6-2,7 (m, 2H); 2,9-3,15 (m, 4H); 3,45-3,7 (m, 4H); 4,0-4,2 (m, ancho, 1H); 4,6-4,8 (m, ancho, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,07 (s, 2H); 8,13 (s, 1H).

EM-ESI: 630 [M+H]<sup>+</sup>

65

## ES 2 308 018 T3

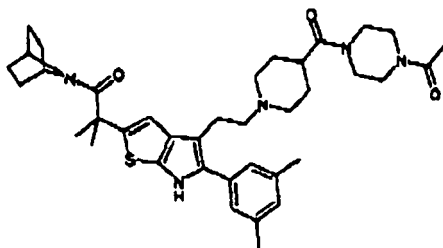
### Ejemplo 23

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(4-acetilpiperazin-1-il)carbonil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

5

10

15



20

El compuesto del ejemplo 23 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5.

Rendimiento: 26%

25

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,2-1,4 (m, 4H); 1,5-1,8 (m, 6H); 1,62 (s, 6H); 1,85-2,14 (m, 4H); 2,13 (s, 3H); 2,35 (s, 6H); 2,4-2,5 (m, 1H); 2,6-2,75 (m, 2H); 2,9-3,15 (m, 4H); 3,4-3,7 (m, 8H); 4,0-4,2 (m, 1H); 4,6-4,8 (m, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,07 (s, 2H); 8,15 (s, 1H).

EM-ESI: 658  $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

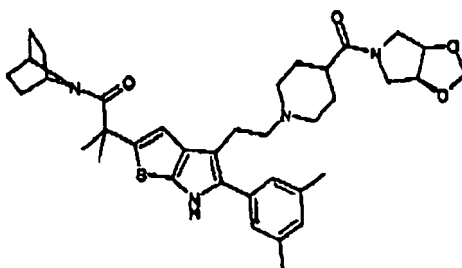
### Ejemplo 24

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[Z-{4-((3aR,6aS)-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-5-il)carbonil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

35

40

45



50

El compuesto del ejemplo 24 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5.

Rendimiento: 26%

55

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,2-1,4 (m, 4H); 1,5-2,1 (m, 10H); 1,64 (s, 6H); 2,3-2,4 (m, 1H); 2,35 (s, 6H); 2,65-2,68 (m, 2H); 2,93-2,97 (m, 2H); 3,06-3,08 (m, 2H); 3,35-3,54 (m, 2H); 3,82-4,08 (m, 2H); 4,0-4,2 (m, ancho, 1H); 4,69-4,70 (m, 3H); 4,98 (d, 2H); 6,74 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,07 (s, 2H); 8,15 (s, 1H).

EM-ESI: 645  $[\text{M}+\text{H}]^+$

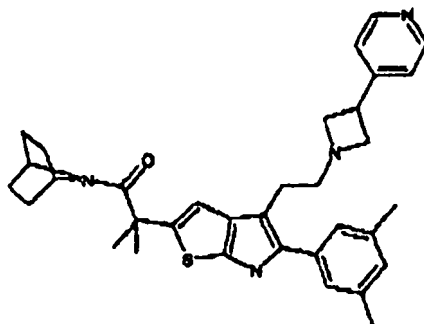
60

65

## ES 2 308 018 T3

### Ejemplo 25

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(3-pirid-4-ilazetidín-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol



El compuesto del ejemplo 25 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4.

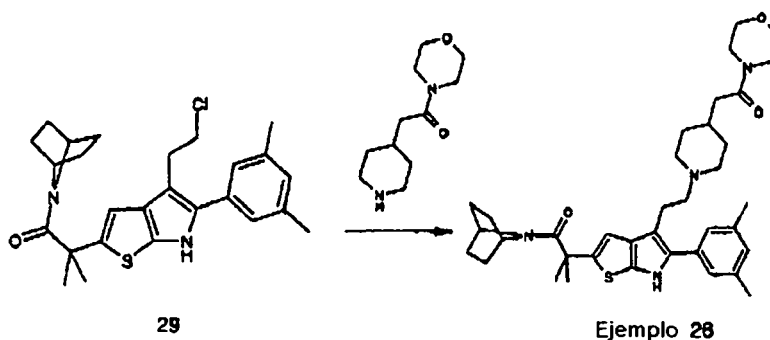
Rendimiento: 26%

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,1-1,3 (m, 4H); 1,35-1,7 (m, 4H); 1,52 (s, 6H); 2,24 (s, 6H); 2,74-2,8 (m, 4H); 3,05-3,2 (m, 2H); 3,5-3,7 (m, 3H); 3,95-4,15 (m, 1H); 4,5-4,7 (m, 1M); 6,67 (s, 1H); 6,84 (s, 1H); 7,01 (s, 2H); 7,09 (d, 2H); 8,42 (d, 2H); 8,75 (s, 1H).

EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 26

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{morfolinocarboxilmetil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol



Una mezcla del compuesto 29 (0,137 g; 0,3 mmol), 4-(4-piperidinilacetil)-morfolina (0,127 g, 0,51 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,112 g; 0,81 mmol) en DMA (3 ml) se calentó a 85°C en atmósfera de argón durante 6 horas. La mezcla bruta se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de NH<sub>3</sub> 3,5 N en MeOH/cloruro de metileno al 5-7% para dar después de la trituración en éter/pentano el compuesto del ejemplo 26 en forma de un sólido.

Rendimiento: 71%

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,2-1,4 (m, 8H); 1,6 (s, 6H); 1,5-1,8 (m, 4H); 1,75-1,85 (m, 2H); 1,8-1,95 (m, ancho, 1H); 2,2,15 (m, 2H); 2,25-2,26 (m, 2H); 2,35 (s, 6H); 2,6-2,7 (m, 2H); 2,9-3,1 (m, 4H); 4,45-4,55 (m, 2H); 3,6-3,7 (m, 4H); 4-4,2 (m, ancho, 1H); 4,65-4,85 (m, ancho, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,06 (s, 2H); 8,12 (s, 1H).

EM-ESI: 631 [M+H]<sup>+</sup>

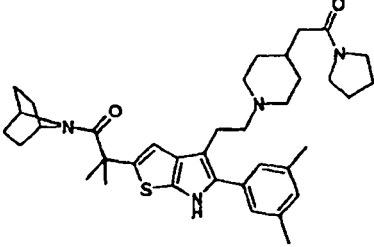
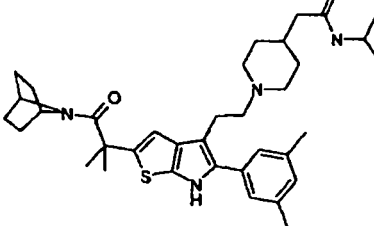
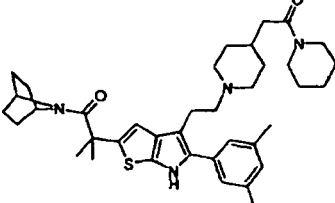
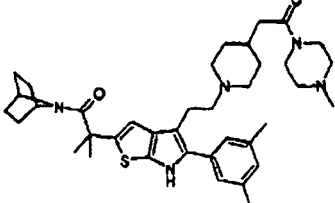
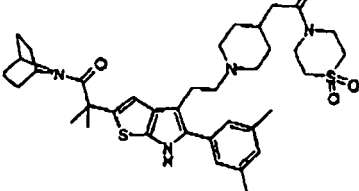
ES 2 308 018 T3

Ejemplos 26.1-26.5

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 26, se prepararon los compuestos de la tabla 26.

5

TABLA 26

Ejemplo		EM-ESI:
26.1		615 [M+H] <sup>+</sup>
26.2		603 [M+H] <sup>+</sup>
26.3		629 [M+H] <sup>+</sup>
26.4		644 [M+H] <sup>+</sup>
26.5		679 [M+H] <sup>+</sup>

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

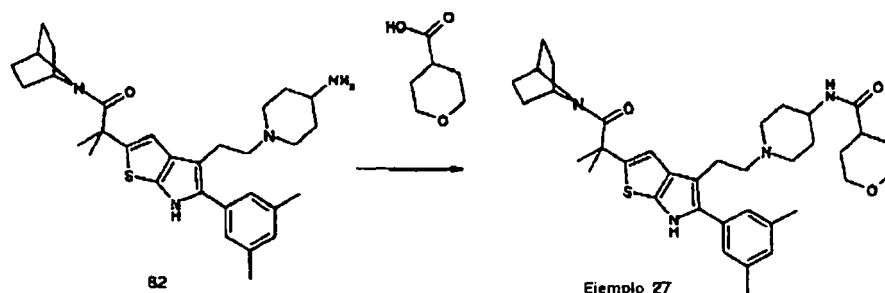
## Ejemplo 27

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{tetrahidro-2H-piran-4-il}carboxilamino)piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

5

10

15



Se añadió EDC (0,091 g; 0,475 mmol) a una solución agitada del compuesto 82 (0,176 g; 0,317 mmol), HOBT (0,064 g; 0,475 mmol) y ácido tetrahidropiran-4-il-carboxílico (0,11 g; 0,634 mmol) en DMF (3 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con MeOH/cloruro de metileno 3/97 para dar el compuesto del ejemplo 27 en forma de un sólido.

20

Rendimiento: 50%

25

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,2-1,4 (m, 4H); 1,5-1,85 (m, 6H); 1,62 (s, 6H); 1,9-2 (m, 2H); 2,1-2,4 (m, 7H); 2,35 (s, 6H); 2,65-2,75 (m, 2H); 2,9-3,05 (m, 4H); 3,35-3,45 (m, 2H); 3,75-3,9 (m, 1H); 4,0-4,1 (m, 2H); 4,0-4,2 (m, ancho, 1H); 4,65-4,85 (m, ancho, 1H); 5,5 (d, 1H); 6,78 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,05 (s, 2H); 8,14 (s, 1H).

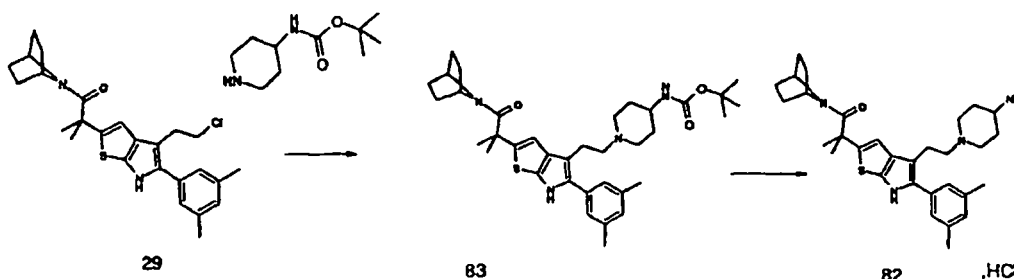
30

EM-ESI: 631 [M+H]<sup>+</sup>

El material de partida se preparó como sigue:

35

40



45

Una mezcla del compuesto 29 (0,17 g; 3,7 mmol), 4-N-(terc-butoxicarbonil)-aminopiperidina (0,972 g, 4,85 mmol), NaI (0,554 g; 4,85 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,67 g; 4,85 mmol) en dimetilacetamida (17 ml) se calentó a 85°C en atmósfera de argón durante 3 horas. La mezcla bruta se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de NH<sub>3</sub> 3,5 N en MeOH/cloruro de metileno al 2-4% para dar después de la trituración en pentano el compuesto 83 en forma de un sólido.

50

Rendimiento: 87%

55

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,2-1,4 (m, 4H); 1,44 (s, 9H); 1,5-1,8 (m, 4H); 1,63 (s, 6H); 1,9-2,1 (m, 2H); 2,10-2,40 (m, 2H); 2,36 (s, 6H); 2,6-2,9 (m, 2H); 2,9-3,2 (m, 2H); 3,48-3,62 (m, 1H); 4,0-4,2 (m, 1H); 4,5 (s ancho, 1H); 4,6-4,85 (s ancho, 1H); 6,81 (s ancho, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,05 (s, 2H); 8,25 (s ancho, 1H).

60

Una solución del compuesto 83 (2 g; 0,32 mmol) en dioxano (20 ml) se trató a 0°C con HCl 12 N (5 ml). Después de 1 hora, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas; se evaporó y se trituró en éter/pentano para dar el compuesto 82 en forma de un sólido.

Rendimiento: 100%

65

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,2-1,4 (m, 4H); 1,4-1,7 (m, 4H); 1,54 (s, 6H); 2,0 (m, 2H); 2,15 (m, 2H); 2,36 (s, 6H); 3,05-3,35 (m, 6H); 3,60-3,75 (m, 2H); 4,0-4,2 (m, 1H); 4,3-4,5 (m, 1H); 6,97 (s, 1H); 6,99 (s, 1H); 7,11 (s, 2H); 8,33 (s ancho, 2H); 10,8 (s ancho, 1H); 11,49 (s, 1H).

EM-ESI: 519 [M+H]<sup>+</sup>

ES 2 308 018 T3

Ejemplos 27.1-27.4

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 27, se prepararon los compuestos de la tabla 27.

5

TABLA 27

10

15

20

25

30

35

40

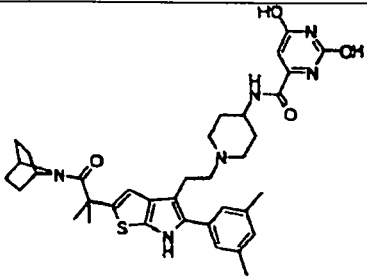
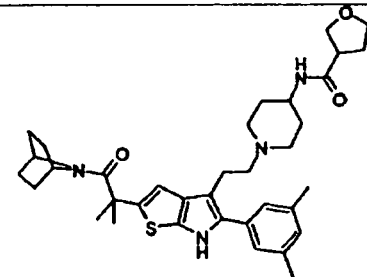
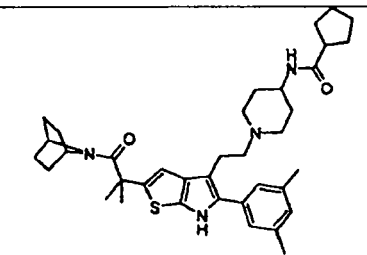
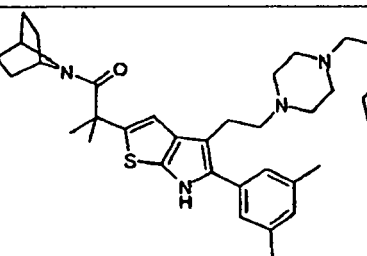
45

50

55

60

65

Ejemplo		EM-ESI:
27.1		657 [M+H] <sup>+</sup>
27.2		617 [M+H] <sup>+</sup>
27.3		615 [M+H] <sup>+</sup>
27.4		631 [M+H] <sup>+</sup>

ES 2 308 018 T3

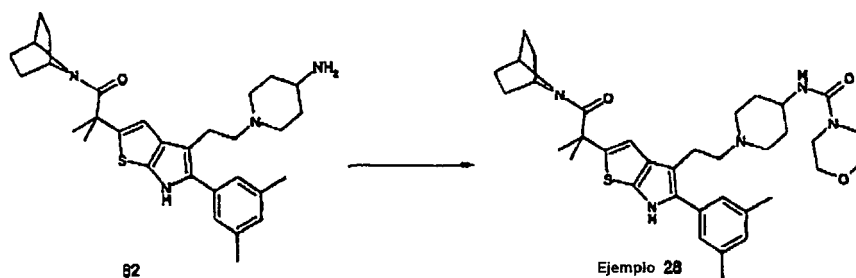
Ejemplo 28

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{morfolinocarbonilamino}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

5

10

15



20

Se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,111 g; 1,1 mmol) en atmósfera de argón a 0°C, a una solución del compuesto 82 (0,277 g; 0,5 mmol) y trietilamina; después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió morfolina (0,052 ml; 0,6 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de NH<sub>3</sub> 3,5 N en MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 2-8% para dar después de la trituración con pentano-éter el compuesto del ejemplo 28 en forma de un sólido.

25

Rendimiento: 38%

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,2-1,8 (m, 10H); 1,61 (s, 6H); 1,95-2,05 (m, 2H); 2,1-2,25 (m, 2H); 2,34 (s, 6H); 2,6-2,7 (m, 2H); 2,9-3 (m, 4H); 3,3-3,4 (m, 4H); 3,65-3,8 (m, 5H); 4,0-4,2 (m, ancho, 1H); 4,4 (d, 1H); 4,6-4,8 (m, ancho, 1H); 6,8 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,05 (s, 2H); 8,17 (s, 1H). EM-ESI: 632 [M+H]<sup>+</sup>

30

Ejemplos 28.1-28.3

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28, se prepararon los compuestos de la tabla 28.

35

TABLA 28

40

45

50

55

60

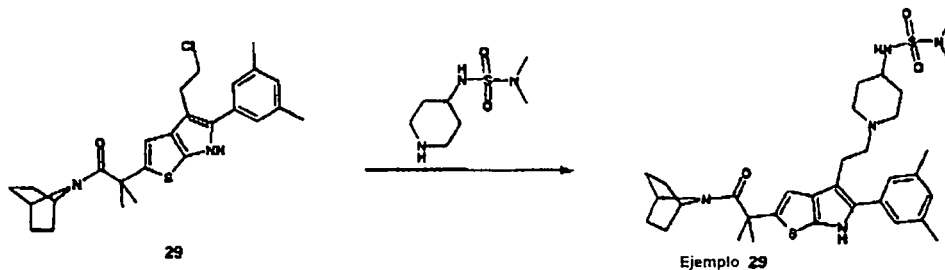
65

Ejemplo		EM-ESI:
28.1		630 [M+H] <sup>+</sup>
28.2		645 [M+H] <sup>+</sup>
28.3	Chiral	660 [M+H] <sup>+</sup>

## ES 2 308 018 T3

### Ejemplo 29

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{N,N-dimetilaminosulfonilamino}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol



Una mezcla del compuesto 29 (0,225 g; 0,5 mmol), N,N-dimetil-N'-4-piperidinil-sulfamida (0,250 g, 0,6 mmol), y  $K_2CO_3$  (0,083 g; 0,6 mmol) en dimetilacetamida (3 ml) se calentó a 85°C en atmósfera de argón durante 5 horas. La mezcla bruta se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con de  $NH_3$  3,5 N-MeOH/cloruro de metileno al 95/5 para dar después de la trituración en pentano el compuesto del ejemplo 29 en forma de un sólido.

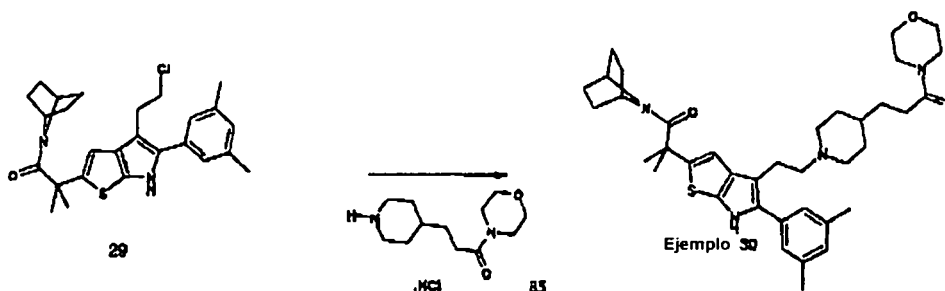
Rendimiento: 50%

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ): 1,2-1,45 (m, 4H); 1,5-1,8 (m, 6H); 1,61 (s, 6H); 2,0-2,1 (m, 2H); 2,1-2,2 (m, 2H); 2,34 (s, 6H); 2,6-2,7 (m, 2H); 2,8 (s, 6H); 2,85-2,95 (m, 4H); 3,2-3,3 (m, 1H); 4,0-4,2 (m, ancho, 1H); 4,28 (d, 1H); 4,6-4,8 (m, ancho, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,05 (s, 2H); 8,6 (s, 1H).

EM-ESI: 626  $[M+H]^+$

### Ejemplo 30

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{3-oxo-3-morfolinoprop-1-il}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol



Una mezcla del compuesto 29 (0,137 g; 0,3 mmol), el compuesto 85 (0,158 g, 0,6 mmol),  $K_2CO_3$  (1,24 g; 0,9 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y DMA (2 ml) se calentó a 85°C durante una noche en atmósfera de argón. La mezcla bruta se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de  $NH_3$  3,5 N en MeOH/cloruro de metileno al 5-7% para dar después de la trituración en éter/pentano el compuesto del ejemplo 30 en forma de un sólido.

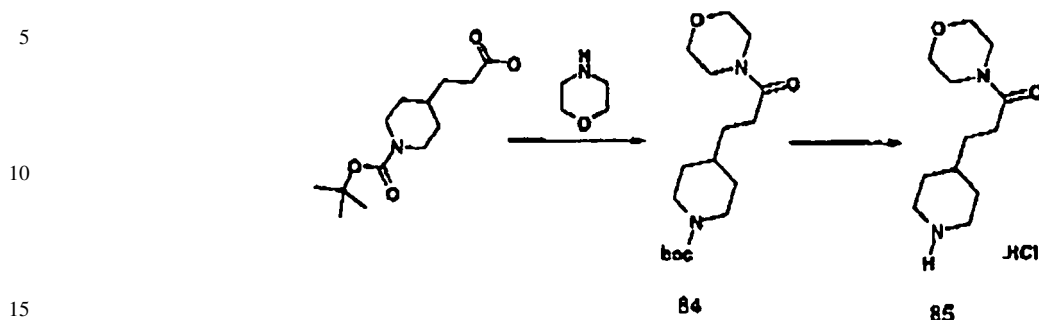
Rendimiento: 61%

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ): 1,2-1,4 (m, 6H); 1,5-1,8 (m, 9H); 1,6 (s, 6H); 1,95-2,05 (m, ancho, 2H); 2,3-2,4 (m, 2H); 2,35 (s, 6H); 2,6-2,7 (m, 2H); 2,9-3,1 (m, 4H); 3,4-3,5 (m, 2H); 3,6-3,7 (m, 6H); 4,0-4,2 (m, ancho, 1H); 4,65-4,85 (m, ancho, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,06 (s, 2H); 8,14 (s, 1H).

EM-ESI: 646  $[M+H]^+$

## ES 2 308 018 T3

El material de partida se preparó como sigue:



20 Se añadió EDC (1,25 g; 6,5 mmol) a una solución agitada de ácido 1-terc-butoxicarbonyl-4-piperidina-propiónico (1,29 g; 5 mmol), HOBT (0,878 g; 6,5 mmol) y morfolina (0,57 g; 6,5 mmol) en cloruro de metileno (15 ml). Después de agitar durante 18 horas, la mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con MeOH/cloruro de metileno 3/97 para dar el compuesto 84 en forma de un sólido.

Rendimiento: 100%

25 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,1-1,3 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,4-1,5 (m, 1H); 1,55-1,75 (m, 4H); 2,33 (t, 2H); 2,6-2,75 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,61 (m, 2H); 3,67 (m, 4H); 4,0-4,2 (m, 1H).

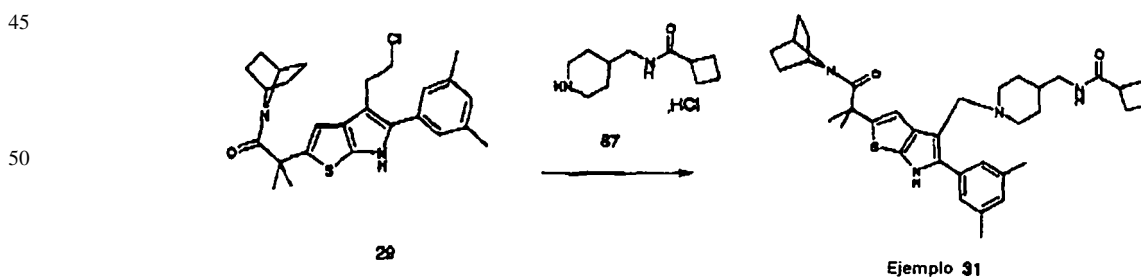
30 El compuesto 84 (1,54 g; 2,45 mmol) en solución en dioxano (15 ml) se trató con HCl 12 N (4 ml) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se evaporó y se trituroó en éter para dar el compuesto 85 en forma de un sólido.

Rendimiento: 100%

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO): 1,28-1,34 (m, 2H); 1,42-1,45 (m, 3H); 1,79 (d, 2H); 2,32 (t, 2H); 2,7-2,85 (m, 2H); 3,20 (d, 2H); 3,41 (m, 4H); 4,5-4,6 (m, 4H); 8,71 (m ancho, NH).

### Ejemplo 31

40 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[4-(ciclobutilcarbonylaminoetil)piperidin-1-ilmetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

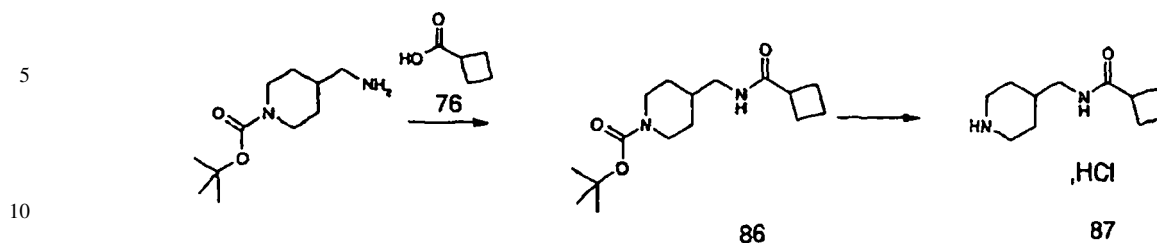


60 Una mezcla del compuesto 29 (0,115 g; 0,25 mmol), el compuesto 77 (0,116 g, 0,5 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,07 g; 0,5 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y DMF (0,5 ml) se calentó a 85°C durante 3 horas en atmósfera de argón. La mezcla bruta se purificó por cromatografía instantánea eluyendo sucesivamente con AcOEt/cloruro de metileno 50/50, AcOEt y NH<sub>3</sub> 3,5 N en MeOH/AcOEt 10/90 para dar después de la trituroación en éter/pentano el compuesto del ejemplo 31 en forma de un sólido.

Rendimiento: 90%

65 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (δ ppm) 1,26-1,32 (m, 6H); 1,45-1,75 (m, 8H); 1,61 (s, 6H); 1,8-2,3 (m, 8H); 2,34 (s, 6H); 2,6-2,75 (s ancho, 2H); 2,9-3,15 (m, 6H); 4,1 (s ancho, 1H); 4,75 (s ancho, 1H); 5,45 (s ancho, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,944 (s, 1H); 7,058 (s, 2H); 8,19 (s, 1H). EM-ESI: 615 [M+H]<sup>+</sup>

El material de partida se preparó como sigue:



15 Se añadió 1-terc-butoxicarbonil-4-aminometil-piperidina (0,645 mg; 3 mmol), en atmósfera de argón a una solución agitada de ácido ciclobutano-carboxílico (0,3 g; 3 mmol), EDC (0,864 g; 4 mmol), DIEA (0,78 ml; 4,5 mmol) y DMAP (0,055 g; 0,45 mmol) en cloruro de metileno (30 ml). La mezcla se agitó durante una noche, se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea, se eluyó sucesivamente con cloruro de metileno, AcOEt y  $\text{NH}_3$  3,5 N en MeOH/AcOEt 10/90 para dar el compuesto en forma de un sólido.

Rendimiento: 56%

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,23 (m, 2H); 1,44 (s, 9H); 1,61-1,65 (m, 3H); 1,80-2,30 (ms, 6H); 2,68 (ancho, 2H); 2,98 (m, 1H); 3,12 (s ancho, 2H); 4,12 (s ancho, 2H); 5,42 (s ancho, 1H).

25 El compuesto 86 (0,44 g; 1,35 mmol) se disolvió en dioxano (3 ml) y se trató con una solución de HCl 12 N/dioxano 5/25 (3 ml). La mezcla se calentó a  $55^\circ\text{C}$  en atmósfera de argón durante toda la noche. Después de evaporación hasta sequedad, el residuo se trituró en una mezcla de MeOH, cloruro de metileno y éter para dar el compuesto 87 en forma de un sólido.

Rendimiento: 69%

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 1,25 (m, 2H); 1,60-1,80 (m, 4H); 1,87 (m, 1H); 1,99 (m, 2H); 2,08 (2H); 2,77 (m, 2H); 2,80-3,05 (m, 3H); 3,37 (m, 2H).

35

Ejemplo		EM-ESI:
31.2		603 $[\text{M}+\text{H}]^+$
31.3		601 $[\text{M}+\text{H}]^+$
31.4		643 $[\text{M}+\text{H}]^+$

40

45

50

55

60

65

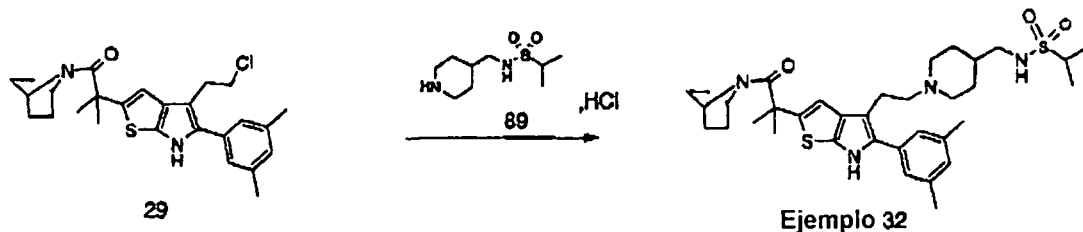
## Ejemplo 32

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{isopropilsulfonilaminometil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

5

10

15



El compuesto del ejemplo 32 se preparó siguiendo un método descrito en el ejemplo 31.

20

Rendimiento: 88%

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,25-1,40 (m, 4H); 1,38 (d, 6H); 1,45 -1,80 (m, 7H); 1,62 (s, 6H); 1,90-2,10 (s ancho, 2H); 2,35 (s, 6H); 2,6-2,80 (s ancho, 2H); 2,90-3,15 (m, 8H); 3,15 (s, 1H); 4,10 (s ancho, 2H); 4,75 (s ancho, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,05 (s, 2H); 8-16 (s, 1H).

25

EM-ESI: 639 [M+H]<sup>+</sup>

El material de partida se preparó como sigue:

30

El compuesto del ejemplo 32 se preparó siguiendo un método descrito en el ejemplo 31.

Rendimiento: 88%

35

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,25-1,40 (m, 4H); 1,38 (d, 6H); 1,45 -1,80 (m, 7H); 1,62 (s, 6H); 1,90-2 (s ancho, 2H); 2,35 (s, 6H); 2,6-2,80 (s ancho, 2H); 2,90-3,15 (m, 8H); 3,15 (s, 1H); 4,10 (s ancho, 2H); 4,75 (s ancho, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,05 (s, 2H); 8,16 (s, 1H).

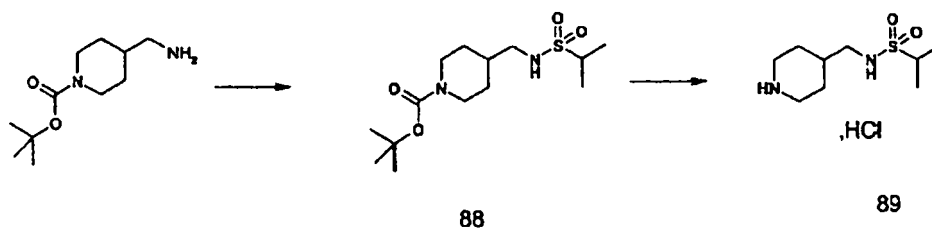
40

EM-ESI: 639 [M+H]<sup>+</sup>

El material de partida se preparó como sigue:

45

50



55

Se añadió cloruro de isopropilsulfonilo (0,230 ml; 2,05 mmol) en atmósfera de argón a 0°C a una solución de 1-*t*-butoxicarbonil-4-aminometil-piperidina (0,4 g; 1,87 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,285 2,05 mmol) en acetonitrilo (15 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo sucesivamente con cloruro de metileno, AcOEt/cloruro de metileno 80/20 para dar el compuesto 88 en forma de un sólido.

60

Rendimiento: 41%

65

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,13 (m, 2H); 1,38 (d, 6H); 1,45 (s, 9H); 1,60-1,80 (m, 3H); 2,68 (s ancho, 2H); 3,04 (m, 2H); 3,16 (m, 1H); 4,06-4,20 (s ancho, 3H).

## ES 2 308 018 T3

El compuesto 88 (0,340 g; 0,94 mmol) se disolvió en dioxano (3 ml)/cloruro de metileno (0,3 ml) y se trató con una solución de HCl 12 N/dioxano 5/25 (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante una noche. Después de evaporación hasta sequedad, el residuo se trituroó en una mezcla de MeOH, cloruro de metileno y éter para dar el compuesto 89 en forma de un sólido.

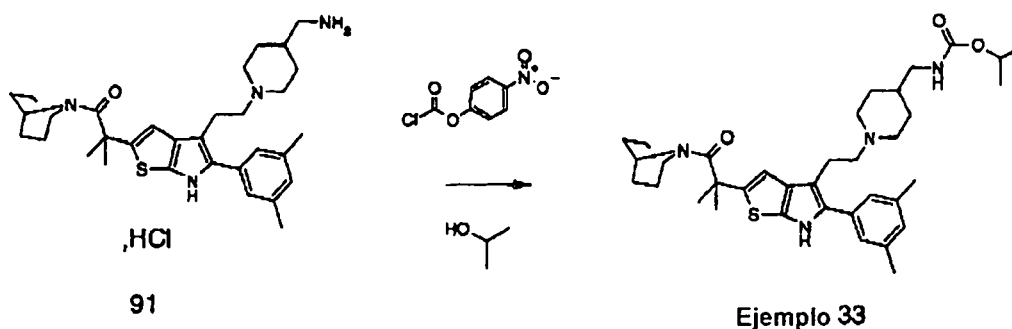
Rendimiento: 100%

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,35 (d, 6H); 1,66 (m, 2H); 1,81 (s ancho, 1H); 1,92 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 3 (m, 1H); 3,51 (m, 2H).

Ejemplo	EM-ESI:
32.2	692 [M+H] <sup>+</sup>

### Ejemplo 33

*2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{isopropoxycarbonilaminometil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol*



Se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,110 g; 0,55 mmol) en atmósfera de argón a 0°C, a una solución del compuesto 91 (0,284 g; 0,5 mmol) y trietilamina (0,135 ml; 1,05 mmol) en cloruro de metileno (12 ml); después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y evaporación, se añadió isopropanol (10 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 7 horas, se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de MeOH/(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O 2 g/l al 10-80% para dar después de la trituración con pentano-éter el compuesto del ejemplo 33 en forma de un sólido.

Rendimiento: 52%

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,22 (d, 6H); 1,20-1,35 (m, 6H); 1,45-1,85 (m, 7H); 1,60 (s, 6H); 2,01 (s ancho, 2H); 2,35 (s, 6H); 2,66 (s ancho, 2H); 2,90-3,12 (m, 6H); 4,10 (s ancho, 1H); 4,67 (m, 2H); 4,89 (m, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,06 (s, 2H); 8,13 (s, 1H).

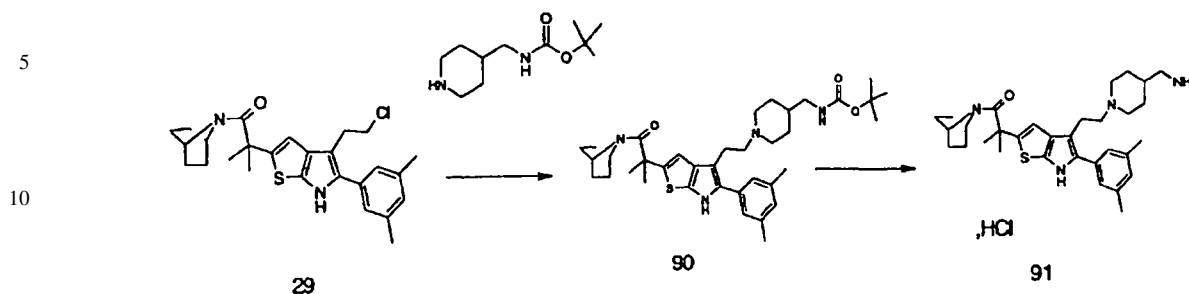
EM-ESI: 619 [M+H]<sup>+</sup>

El material de partida se preparó como sigue:

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,22 (d, 6H); 1,20-1,35 (m, 6H); 1,45-1,85 (m, 7H); 1,60 (s, 6H); 2,01 (s ancho, 2H); 2,35 (s, 6H); 2,66 (s ancho, 2H); 2,90-3,12 (m, 6H); 4,10 (s ancho, 1H); 4,67 (m, 2H); 4,89 (m, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,06 (s, 2H); 8,13 (s, 1H).

EM-ESI: 619 [M+H]<sup>+</sup>

El material de partida se preparó como sigue:



15 Una mezcla del compuesto 29 (3,27 g; 7,2 mmol), 4-terc-butoxicarbonilaminometil-piperidina (03,08 g, 14,2 mmol),  $K_2CO_3$  (1,95 g; 14,2 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y DMF (0,5 ml) se calentó a 85°C durante 3 horas en atmósfera de argón. La mezcla bruta se purificó por cromatografía instantánea eluyendo sucesivamente con AcOEt/cloruro de metileno 50/50, AcOEt y  $NH_3$  3,5 N en MeOH/AcOEt 20/80 para dar el compuesto 90 en forma de un sólido.

20 Rendimiento: 80%

25 RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) 1,26-1,40 (m, 6H); 1,44 (s, 9H); 1,45-1,75 (m, 7H); 1,59 (s, 6H); 2,00 (2H); 2,35 (s, 6H); 2,66 (m, 2H); 2,93-3,49 (ms, 6H); 4,10 (s ancho, 1H); 4,61 (s ancho, 1H); 4,7: s ancho, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,06 (s, 2H); 8,13 (s, 1H).

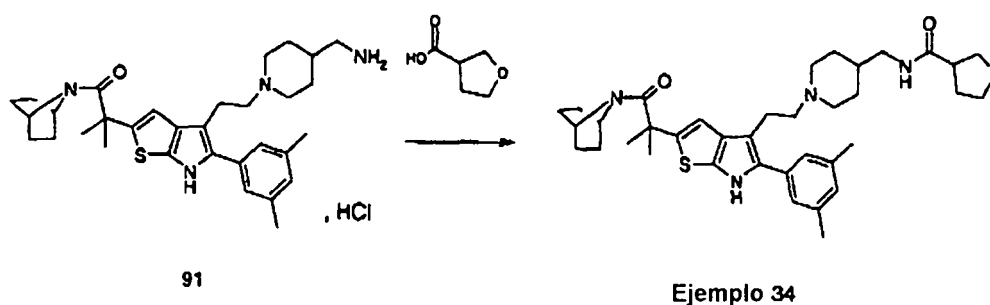
30 El compuesto 90 (3,06 g; 4,84 mmol) se disolvió en dioxano (13 ml) y se trató con una solución de HCl 12 N/dioxano 5/25 (9,7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante una noche. Después de evaporación hasta sequedad, el residuo se trituroó en una mezcla de MeOH, cloruro de metileno y éter para dar el compuesto 91 en forma de un sólido.

Rendimiento: 100%

35 RMN  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ ) 1,26-1,45 (m, 6H); 1,40-1,70 (m, 7H); 1,52 (s, 6H); 1,80-2,00 (m, 3H); 2,00 (m, 2H); 2,34 (s, 6H); 2,66 (m, 2H); 3,60 (m, 2H); 4,1 (s ancho, 1H); 4,55 (s ancho, 1H); 4,75 (s ancho, 1H); 6,95 (s, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,10 (s, 2H); 8,07 (s, 1H).

#### Ejemplo 34

40 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{tetrahidrofuran-2-ilcarbonilaminometil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol



55 A una suspensión de ácido tetrahidro-3-furoico (0,029 g; 0,25 mmol) en cloruro de metileno (2 ml), se añadió DIEA (0,190 ml; 1,09 mmol), HATU (0,104 g; 0,275 mmol) y el compuesto 91 (0,146 g; 0,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla bruta se purificó por cromatografía instantánea eluyendo sucesivamente con AcOEt/cloruro de metileno 50/50, y  $NH_3$  3,5 N en MeOH/AcOEt 5/95 para dar el compuesto del ejemplo 34 en forma de un sólido.

60 Rendimiento: 83%

65 RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 1,20-1,45 (m, 6H); 1,45-1,85 (m, 7H); 1,61 (s, 6H); 2,00 (m, 2H); 2,16 (m, 2H); 2,34 (s, 6H); 2,64 (m, 2H); 2,90 (m, 3H); 3,01 (m, 2H); 3,16 (t, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,90 (m, 2H); 3,94 (m, 1H); 4,10 (s ancho, 2H); 4,75 (s ancho, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,05 (s, 2H); 8,15 (s, 1H).

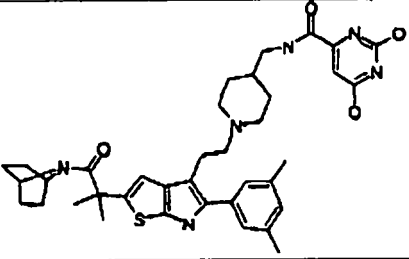
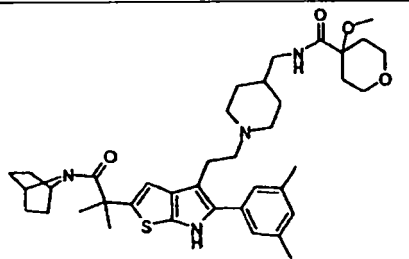
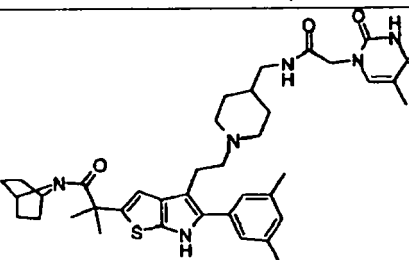
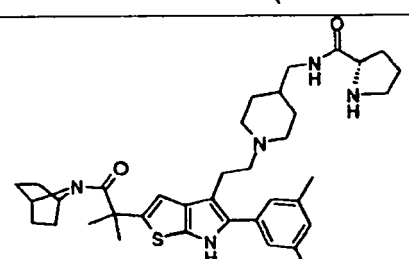
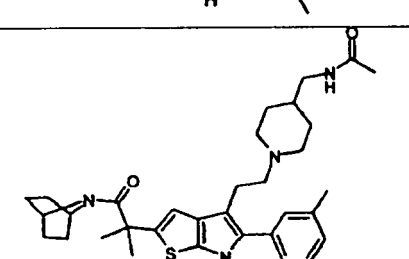
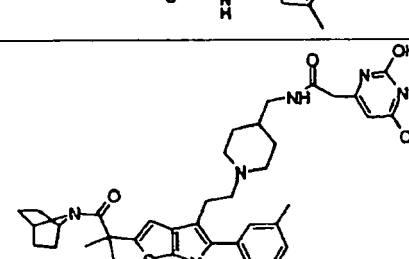
EM-ESI: 631  $[M+H]^+$

ES 2 308 018 T3

Ejemplos 34.1-34.6

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 34, se prepararon los compuestos de la tabla 34.

TABLA 34

Ejemplo		EM-ESI:
34.1		671 [M+H] <sup>+</sup>
34.2		675 [M+H] <sup>+</sup>
34.3		699 [M+H] <sup>+</sup>
34.4		630 [M+H] <sup>+</sup>
34.5		575 [M+H] <sup>+</sup>
34.6		685 [M+H] <sup>+</sup>

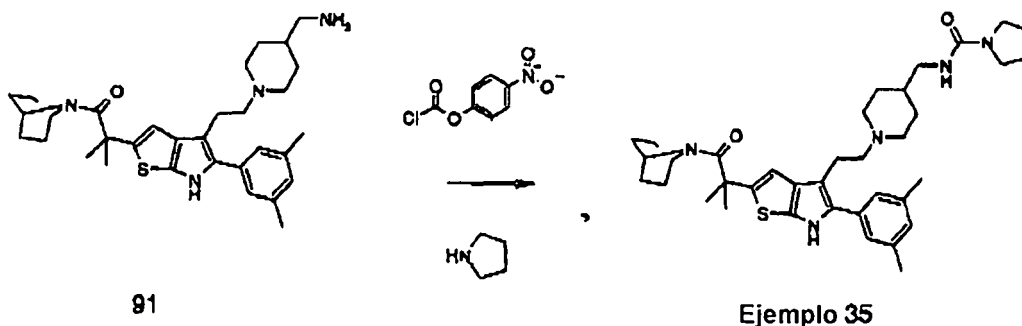
## Ejemplo 35

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{pirrolidin-1-ilcarbonilmetil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

5

10

15



20

25

Se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,056 g; 0,275 mmol) en atmósfera de argón a 0°C, a una solución del compuesto 91 (0,250 g; 0,25 mmol) y trietilamina (0,074 ml; 0,525 mmol) en cloruro de metileno (3 ml); después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió pirrolidina (0,023 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con NH<sub>3</sub> 3,5 N en MeOH/cloruro de metileno 6/94 para dar el compuesto del ejemplo 35 en forma de un sólido.

Rendimiento: 78%

30

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,20-1,35 (m, 4H); 1,45-1,75 (m, 4H); 1,64 (s, 6H); 1,45-1,95 (m, 10H); 2,03 (m, 2M); 2,36 (s, 6H); 2,60 (m, 2H); 3,12 (m, 2H); 3,18 (m, 6H); 3,54 (m, 2H); 4,18 (s ancho, 1H); 4,70 (s ancho, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,03 (s, 2H); 8,55 (s, 1H).

35

(Tabla pasa a página siguiente)

40

45

50

55

60

65

ES 2 308 018 T3

Ejemplos 35.1-35.4

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 35, se prepararon los compuestos de la tabla 35.

5

10

15

20

25

30

35

40

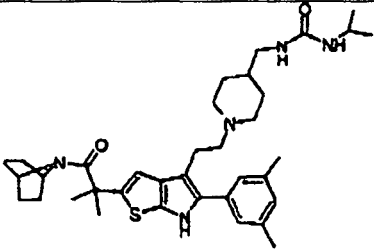
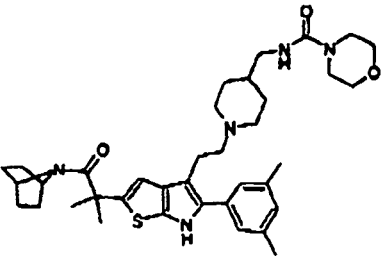
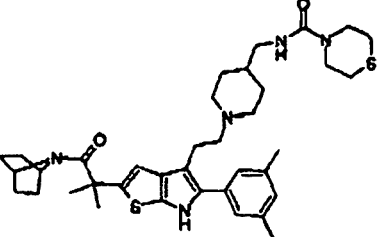
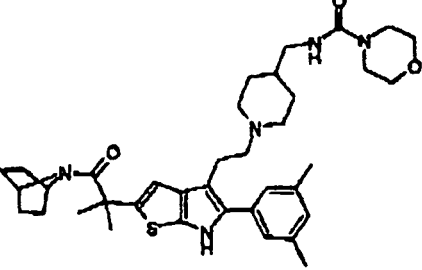
45

50

55

60

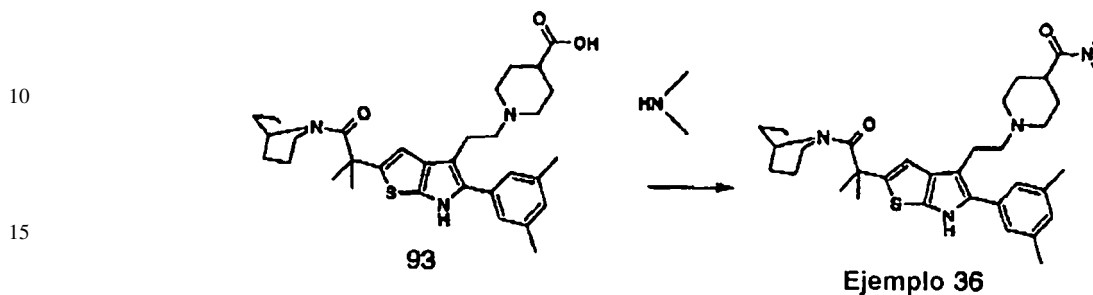
65

Ejemplo		EM-ESI:
35.1		618 [M+H] <sup>+</sup>
35.2		646 [M+H] <sup>+</sup>
35.3		662 [M+H] <sup>+</sup>
35.4		646 [M+H] <sup>+</sup>

## Ejemplo 36

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{N,N-dimetilaminocarbonil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

5



20 Una mezcla del compuesto 93 (0,137 g, 0,25 mmol), HATU (0,152 g; 0,4 mmol) y DIEA (0,09 ml; 0,5 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El material bruto se purificó en sílice de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/ácido acético-H<sub>2</sub>O 1%, al 10-80%. Las fracciones adecuadas se evaporaron y se trituraron en éter para dar el compuesto del ejemplo 34 en forma de un sólido.

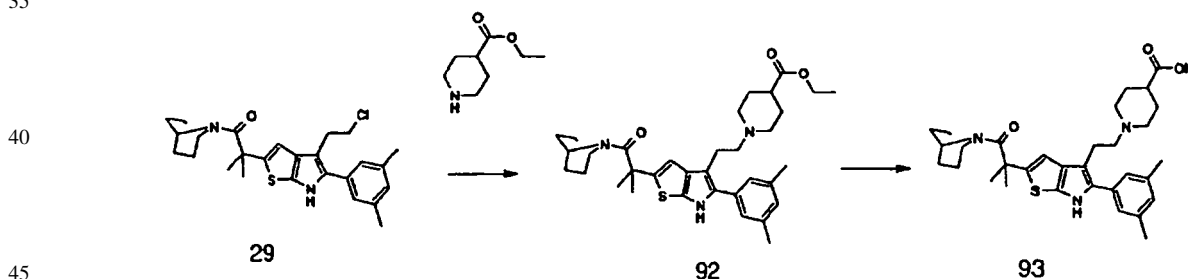
25 Rendimiento: 54%

RMN <sup>1</sup>H (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 1,25-1,75 (m, 8H); 1,61 (s, 6H); 1,9-2,1 (m, 4H); 2,37 (6H); 2,9-3,24 (m, 13H); 3,45-3,5 (m, 2H); 4,0-4,2 (m ancho, 1H); 4,6-4,8 (m, 1H); 6,77 (s, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,05 (m, 2H).

30 EM-ESI: 575 [M+H]<sup>+</sup>

El material de partida se preparó como sigue:

35



45

50 Una mezcla del compuesto 29 (4,55 g; 0,01 mol), 4-etoxicarbonil-piperidina (2,36 g; 0,015 mol), trietilamina (1,53 ml; 0,011 mol) y NaI (1,5 g; 0,01 mol) en DMA (45 ml) se calentó a 110°C en atmósfera de argón durante 4 horas. Después de extracción con acetato de etilo y evaporación, la mezcla se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 80-100% para dar el compuesto 92.

Rendimiento: 62%

55 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,25 (t, 3H); 1,2-1,45 (m, 4H); 1,5-1,8 (m, 4H); 1,62 (s, 6H); 1,7-2 (m, 4H); 2,05-2,15 (m, 2H); 2,25-2,35 (m, 1H); 2,35 (s, 6H); 2,64-2,67 (m, 2H); 2,93-2,98 (m, 4H); 4,13 (q, 2H); 4,0-4,2 (m ancho, 1H); 4,6-4,8 (m ancho, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,07 (s, 2H); 8,13 (s, 1H).

60 Una solución del compuesto 92 (3,61 g; 0,627 mmol) en NaOH 2 N (5 ml) y EtOH (100 ml) se calentó a 60°C durante 2 horas. Después de extracción con cloruro de metileno/metanol (50/50) y evaporación, el residuo se trituró en éter para dar el compuesto 93 en forma de un sólido.

Rendimiento: 93%

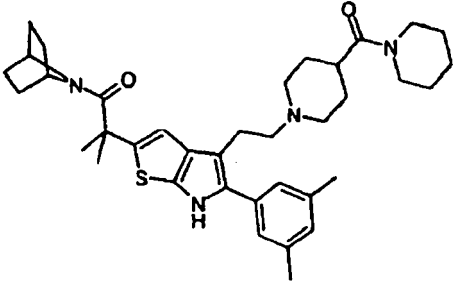
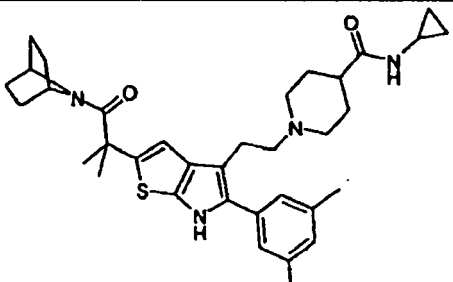
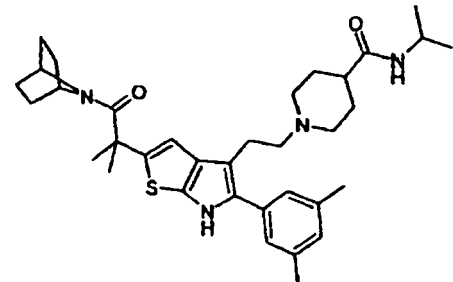
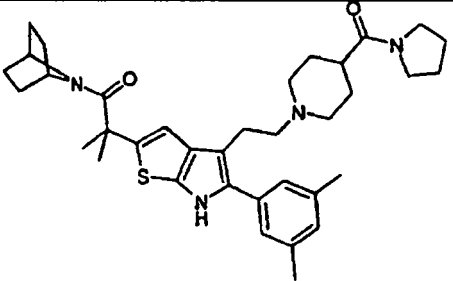
65 RMN <sup>1</sup>H (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>, AcOH): 1,30 (m, 4H); 1,40-1,70 (m, 4H); 1,53 (s, 6H); 1,80-2,00 (m, 4H); 2,05 (m, 2H); 2,34 (s, 6H); 2,65 (m, ancho, 1H); 3,14 (m, 2H); 3,27 (m, 2H); 3,30-3,60 (m, 2H); 4,10 (m, ancho, 1H); 4,50 (m, ancho, 1H); 6,96 (m, 2H); 7,09 (m, 2H).

ES 2 308 018 T3

Ejemplos 36.1-36.8

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 36, se prepararon los compuestos de la tabla 36.

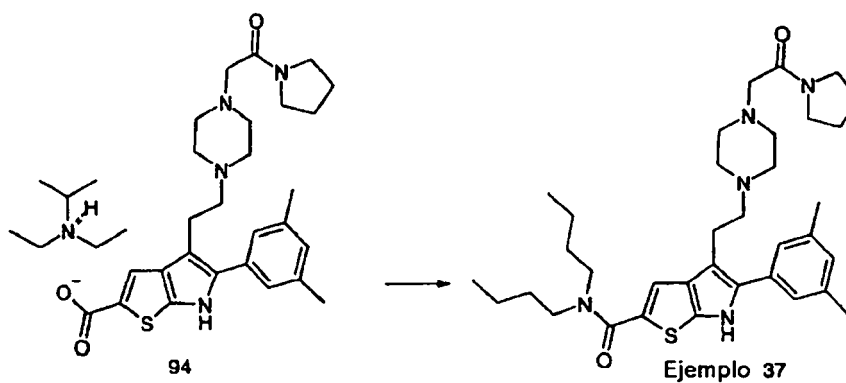
TABLA 36

Ejemplo		EM-ESI:
36.1		615 [M+H] <sup>+</sup>
36.2		587 [M+H] <sup>+</sup>
36.3		589 [M+H] <sup>+</sup>
36.4		601 [M+H] <sup>+</sup>

36.5		617 [M+H] <sup>+</sup>
36.6		601 [M+H] <sup>+</sup>
36.7		587 [M+H] <sup>+</sup>
36.8		661 [M+H] <sup>+</sup>

## Ejemplo 37

2-[N,N-Dibutilaminocarbonil]-4-[2-(4-{pirrolidin-1-ilcarbonilmetil}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno [2,3-b]pirrol



## ES 2 308 018 T3

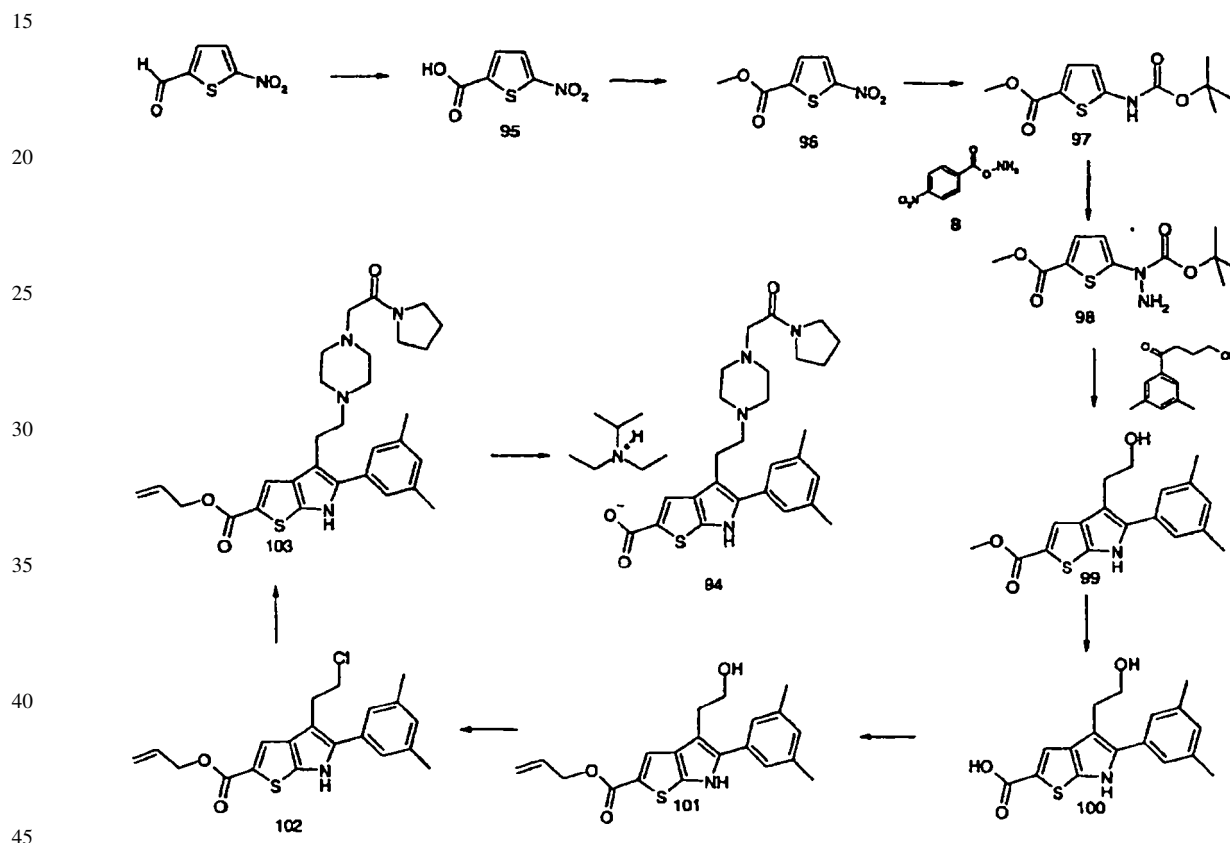
A una solución agitada del compuesto 94 (0,10 g; 0,161 mmol), dibutilamina (0,062 g; 0,483 mmol) y DIPEA (0,062 g; 0,483 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente, se añadió HATU sólido (0,183 g; 0,483 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó reposar durante 1 hora después de la cual la HPLC mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa-EM (sistema básico estándar) para proporcionar el compuesto del ejemplo 37 (0,018 g) en forma de un sólido beige.

Rendimiento: 18%

EM-ESI: 606 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 0,96 (t, 6H); 1,34-1,43 (m, 4H); 1,65-1,73 (m, 4H); 1,85 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 2,37 (s, 6H); 2,5-2,73 (m, 8H); 2,97 (m, 2H); 3,13 (s, 2H); 3,46-3,60 (m, 4H); 6,94 (s, 1H); 7,08 (s, 2H); 7,40 (s, 1H); 8,27 (s, 1H).

El producto intermedio 94 se preparó como sigue:



A una solución agitada de dicromato de potasio (35,1 g; 143 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5 N (375 ml) a 0°C, se añadió 2-formil-5-nitrotiofeno sólido (50,0 g; 318 mmol). La suspensión resultante se calentó a 100°C durante 1 hora después de lo cual la HPLC mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (300 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (5 x 200 ml) y se secó hasta un peso constante en un horno de vacío a 40°C para proporcionar el compuesto 95 (39,5 g) en forma de un sólido verde claro.

Rendimiento: 72%

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 7,70 (d, 1H); 8,09 (d, 1H).

A una solución agitada del compuesto 95 (40,0 g; 230 mmol) en DMF-acetona (1:5, 200 ml) a -10°C, se añadió carbonato de potasio (95,8 g; 694 mmol) seguido de sulfato de dimetilo (43,6 g; 346 mmol) gota a gota a lo largo de 10 minutos. La acetona se separó por evaporación y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas después de las cuales por HPLC se mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se añadió agua (1 litro) dando un precipitado espeso, que se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 200 ml) y se secó hasta un peso constante en un horno de vacío para proporcionar el compuesto 96 (38,3 g) en forma de un sólido beige.

Rendimiento: 89%

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 3,85 (s, 3H); 7,74 (d, 1H); 8,21 (d, 1H).

## ES 2 308 018 T3

A una solución agitada del compuesto 96 (35 g; 187 mmol) en MeOH (400 ml) se añadió una suspensión de paladio sobre carbón al 10% (30 g) en AcOH (100 ml). La suspensión resultante se expuso a 1 atmósfera de hidrógeno durante 8 horas después de lo cual por HPLC se mostró que no quedaba material de partida. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celita y el filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con DCM-MeOH (98:2) para proporcionar la amina (11,4 g) en forma de un sólido blanquecino, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa. A una solución agitada de la amina (11,4 g; 72,9 mmol) en THF (20 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo ((Boc)<sub>2</sub>O) (17,5 g; 80,2 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 3 días después de lo cual por HPLC se mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se trituró con éter dietílico (100 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (2x50 ml) y se secó hasta un peso constante para proporcionar el compuesto 97 (15,1 g) en forma de un sólido blanquecino cristalino.

Rendimiento: 32%

EM-ESI: 258 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,53 (s, 9H), 3,74 (s, 3H); 6,55 (d, 1H); 7,57 (d, 1H).

A una solución agitada del compuesto 97 (13,2 g; 51,4 mmol) en DMF a -10°C en un baño de acetona-hielo, se añadió una suspensión al 60% (p/p) de hidruro sódico en aceite mineral (2,26 g; 56,5 mmol). La suspensión naranja resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -10°C, y se añadió una solución del compuesto 8 (10,3 g; 56,5 mmol) en DMF (50 ml) a lo largo de un periodo de 10 minutos. Durante la adición de los últimos 10 ml la suspensión espesó y se añadió éter dietílico (200 ml) para movilizar la suspensión. La suspensión resultante se agitó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente después de lo cual por HPLC se mostró que no quedaba material de partida. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (3 x 100 ml) y el filtrado se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó para proporcionar un aceite naranja. El aceite se disolvió en éter dietílico (300 ml), enfrió a 0°C y se añadió una solución de HCl 4,0 M en 1,4-dioxano a lo largo de un periodo de 10 minutos. El precipitado blanco espeso resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (2x50 ml) y se secó hasta un peso constante para proporcionar el compuesto 98 (9,63 g) en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 61%

EM-ESI: 273 [M+H]<sup>+</sup>

A una solución agitada del compuesto 98 (10,0 g; 32,5 mmol) y el compuesto 22 (7,85 g; 48,7 mmol) en 2-butanol a temperatura ambiente, se añadió cloruro de cinc (6,57 g; 48,7 mmol). La suspensión resultante se calentó a 110°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con DCM-acetonitrilo (4:1) para proporcionar el compuesto 99 (7,1 g) en forma de un sólido beige.

Rendimiento: 66%

EM-ESI: 330 [M+H]<sup>+</sup>

A una solución agitada del compuesto 99 (7,1 g; 21,5 mmol) en etanol (50 ml) se añadió una solución de NaOH (4,3 g; 107 mmol) en agua (22 ml). La solución resultante se calentó a 70°C durante 1 hora después de lo cual por HPLC se mostró que no quedaba material de partida. El etanol se separó en un rotavapor y al concentrado que quedaba a 5°C se añadió, con agitación rápida, HCl concentrado a lo largo de un periodo de 10 minutos. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 100 ml) y se secó hasta un peso constante en un horno de vacío a 40°C para proporcionar el compuesto 100 (5,81 g).

Rendimiento: 86%

EM-ESI: 316 [M+H]<sup>+</sup>

A una suspensión agitada del compuesto 100 (5,81 g; 18,4 mmol) y carbonato de potasio (3,31 g; 24,0 mmol) en DMF (100 ml) a 0°C, se añadió gota a gota bromuro de alilo solo (2,45 g; 20,5 mmol) a lo largo de un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas adicionales, después de lo cual por HPLC se mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se trituró con agua (300 ml) proporcionando un aceite. El líquido se separó por decantación y el residuo aceitoso se disolvió en éter dietílico (300 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó para proporcionar el compuesto 101 (5,84 g; 89,4%) en forma de una espuma beige que se usó sin más purificación.

Rendimiento: 89%

EM-ESI: 355 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,36 (s, 6H); 3,07 (t, 2H); 3,94 (t, 2H); 4,82 (d, 2H); 5,28 (dd, 1H-1); 5,42 (dd, 1H); 5,98-6,08 (m, 1H); 6,97 (s, 1H); 7,12 (s, 2H); 7,84 (s, 1H); 8,35 (s, 1H).

## ES 2 308 018 T3

A una solución agitada del compuesto 101 (5,44 g; 15,4 mmol) en acetonitrilo (50 ml) a 0°C, se añadieron CCl<sub>4</sub> (5 ml) seguido de trifetilfosfina (4,49 g; 16,9 mmol). La solución naranja resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas, después de lo cual la HPLC mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para proporcionar un resto naranja, que se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con DCM para proporcionar el compuesto 102 (5,02 g) en forma de una espuma naranja.

Rendimiento: 88%

EM-ESI: 371 [M+H]<sup>-</sup>

10

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,39 (s, 6H); 3,25 (t, 2H); 3,75 (t, 2H); 4,83 (d, 2H); 5,32 (dd, 1H); 5,44 (dd, 1H); 6,01-6,12 (m, 1H); 7,03 (s, 1H); 7,08 (s, 2H); 7,86 (s, 1H); 8,35 (s, 1H).

A una solución agitada del compuesto 102 (4,20 g; 11,3 mmol) en DMA (20 ml) se añadieron yoduro sódico (1,69 g; 11,3 mmol), carbonato de potasio (2,35 g; 17,0 mmol) y 1-pirrolidinocarbonilmetilpiperazina (3,35 g; 17,0 mmol). La suspensión resultante se calentó a 85°C durante 3 horas después de lo cual por HPLC se mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trituró con agua (100 ml) proporcionando un precipitado beige espeso que se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 20 ml) y se secó hasta un peso constante en un horno de vacío a 40°C para proporcionar el compuesto 103 (6,03 g) que se usó sin más purificación.

20

Rendimiento: 100%

EM-ESI: 535 [M+H]<sup>+</sup>

25

A una solución agitada del compuesto 103 (6,93 g; 11,3 mmol) en THF (60 ml) a temperatura ambiente se añadió morfolina (0,984 g; 11,30 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,91 g; 3,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas después de lo cual por HPLC se mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió DIPEA (5 ml). La solución resultante se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite naranja. Se añadió tolueno (10 ml) y el residuo se evaporó a sequedad de nuevo. El aceite naranja resultante se trituró con éter dietílico (100 ml) proporcionando un precipitado gris que se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml) y se secó hasta un peso constante para proporcionar el compuesto 94 (5,50 g) que se usó sin más purificación.

30

35

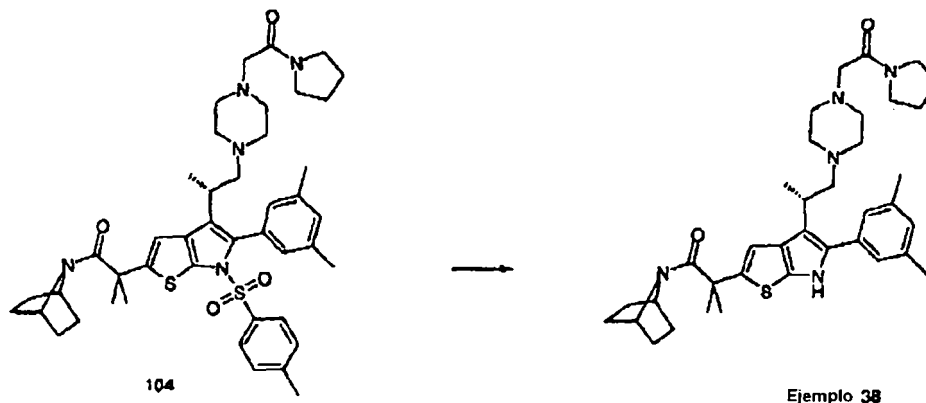
Rendimiento: 78%

EM-ESI: 495 [M+H]<sup>+</sup>

### 40 Ejemplo 38

*2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[1S-metil-2-(4-{pirrolidin-1-ilcarbonilmetil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol*

45



60

A una solución agitada del compuesto 104 (0,27 g; 0,345 mmol) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió polvo de magnesio sólido (0,083 g; 3,45 mmol). La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se añadió una solución saturada de cloruro amónico (2 ml). El gel resultante se movilizó con MeOH (20 ml) y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en DMF (1 ml) y se purificó por CL preparativa-EM (sistema básico estándar) para proporcionar el compuesto del ejemplo 38 (0,132 g) en forma de un sólido beige.

65

## ES 2 308 018 T3

Rendimiento: 61%

EM-ESI: 630 [M+H]<sup>+</sup>

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,21-1,42 (m, 7H); 1,45-1,75 (m, 12H); 1,85 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 2,36 (s, 6H); 2,40-2,69 (m, 8H); 3,05 (m, 2H); 3,26 (m, 1H); 3,48 (m, 4H); 4,08 (s ancho, 1H); 4,73 (s ancho, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,07 (s, 2H); 8,08 (s, 1H).

El producto intermedio 104 se preparó como sigue:

10

15

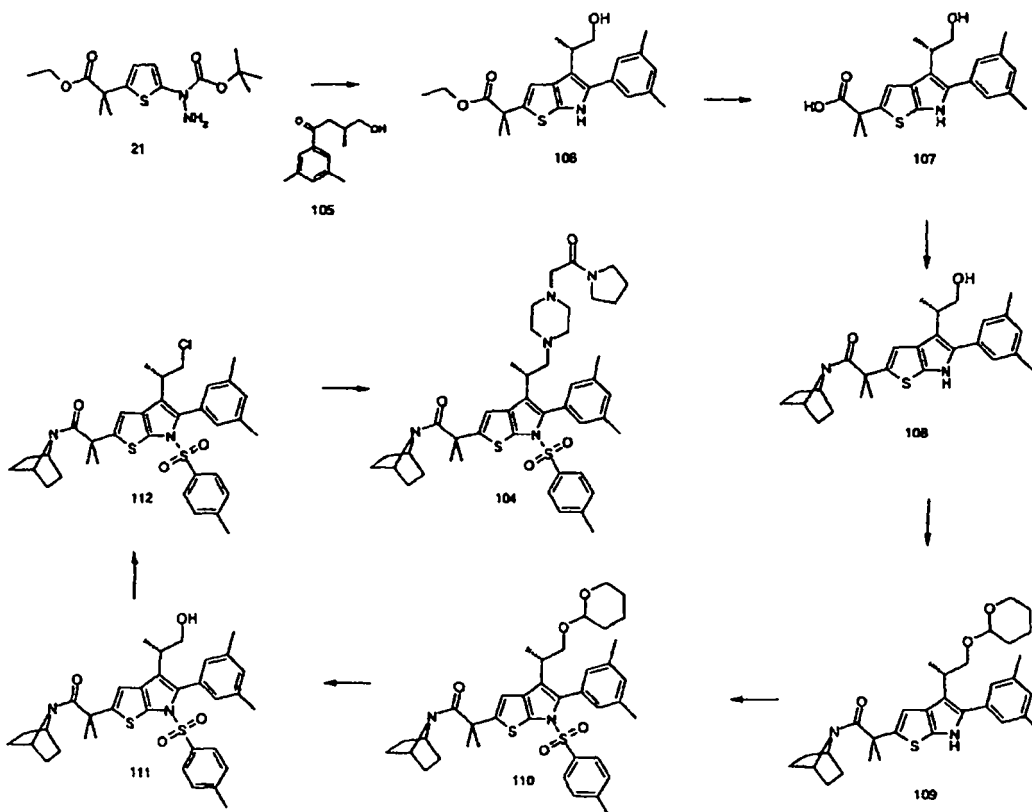
20

25

30

35

40



45

A una solución agitada del compuesto 105 (28,6 g; 139 mmol) en 2-butanol (250 ml) a 110°C se añadió el compuesto 21 (46,0 g; 126,4 mmol) a lo largo de un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a 110°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cloruro de cinc (25,8 g; 190 mmol). La solución marrón oscuro resultante se calentó a 110°C durante 3 horas adicionales, después de lo cual por HPLC se mostró que no quedaba material de partida. El disolvente se separó en un rotavapor y el residuo marrón oscuro se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con DCM-acetato de etilo (9:1) para proporcionar el compuesto 106 (14,5 g) en forma de una espuma beige.

50

Rendimiento: 29%

EM-ESI: 400 [M+H]<sup>+</sup>

55

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,15 (t, 3H); 1,33 (d, 3H); 1,71 (s, 6H); 2,33 (s, 6H); 3,05 (m, 1H); 4,06 (m, 2H); 4,60 (t, 1H); 6,87 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,07 (s, 1H).

60

A una solución agitada del compuesto 106 (8,00 g; 20,1 mmol) en etanol (200 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH 1 N (100 ml). La solución resultante se calentó a 70°C durante 3 horas, después de lo cual por HPLC se mostró que no quedaba material de partida. El etanol se separó en un rotavapor y la solución acuosa restante se enfrió a 5°C y se acidificó a pH 1 por adición de HCl concentrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó hasta pH neutro con agua (5 x 50 ml) y se secó hasta un peso constante para proporcionar el compuesto 107 (7,46 g) en forma de un sólido marrón que se usó sin más purificación.

65

Rendimiento: 100%

EM-ESI: 372 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,32 (d, 3H); 1,73 (s, 6H); 2,33 (s, 6H); 3,26 (m, 1H); 3,80 (m, 3H); 6,94 (s que se superponen, 2H); 7,08 (s, 2H); 8,12 (s, 1H).

## ES 2 308 018 T3

A una solución agitada del compuesto 107 (7,46 g; 20,0 mmol) en DCM (200 ml) a 0°C, se añadieron DIPEA (10,4 g; 80,0 mmol) y el compuesto 27.HCl (2,64 g; 20,0 mmol). Después se añadió HATU sólido (11,5 g; 30,2 mmol) en porciones a lo largo de un periodo de 5 minutos. La solución naranja resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, después de lo cual por HPLC se mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con HCl 1 N (2 x 20 ml), agua (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó hasta sequedad proporcionando el compuesto 108 (7,46 g) en forma de un sólido beige que se usó sin más purificación.

Rendimiento: 83%

EM-ESI: 451 [M+H]<sup>+</sup>

A una solución agitada del compuesto 108 (7,6 g; 16,9 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) (0,850 g; 3,4 mmol) y 3,4-dihidropirano (DHP) (4,62 g; 0,7 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 3 horas después de lo cual por HPLC se mostró que no quedaba material de partida. El disolvente se separó por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con DCM-acetato de etilo (4:1) para proporcionar el compuesto 109 (7,20 g).

Rendimiento: 80%

EM-ESI: 535 [M+H]<sup>+</sup>

A una solución agitada del compuesto 109 (7,0 g; 13,1 mmol) en THF (100 ml) a -10°C se añadió una suspensión al 60% (p/p) de hidruro sódico en aceite mineral (0,682 g; 17,0 mmol) seguido de cloruro de p-toluenosulfonilo sólido (2,75 g; 14,4 mmol) a lo largo de un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas después de lo cual la HPLC indicaba la conversión completa en el compuesto 110. Se añadió gota a gota HCl concentrado y la solución resultante se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente después de lo cual la HPLC indicaba la conversión completa del compuesto 110 en el 111. El disolvente se separó en un rotavapor y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y DCM (300 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó hasta sequedad para proporcionar una espuma blanca. La espuma se trituró con éter dietílico (30 ml) y el sólido móvil resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (4 x 10 ml) y se secó hasta un peso constante en un horno a vacío a 40°C para proporcionar el compuesto 111 (2,12 g), que se usó sin más purificación.

Rendimiento: 27%

EM-ESI: 605 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,06 (d, 3H); 1,20-1,50 (m, 8H); 1,57 (s, 6H); 2,26 (s, 6H); 2,50 (m, 1H); 3,05 (m, 2M); 3,26 (m, 1H); 3,48 (m, 4H); 4,00 (s ancho, 1H); 4,50 (s ancho, 1H); 6,65 (s ancho, 1H); 6,73 (s ancho, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,22 (d, 2H); 7,34 (d, 2H).

A una solución agitada del compuesto 111 (1,0 g; 1,66 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió CCl<sub>4</sub> (0,5 ml) seguido de trifetilfosfina (0,482 g; 1,82 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas después de lo cual la HPLC indicaba que no quedaba material de partida. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo frío y se secó hasta un peso constante para proporcionar el compuesto 112 (0,542 g) en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 53%

EM-ESI: 623 [M+H]<sup>+</sup>

A una suspensión agitada del compuesto 112 (0,45 g; 0,721 mmol), carbonato de potasio (0,50 g; 3,62 mmol) y yoduro sódico (0,106 g; 0,721 mmol) en DMA (2 ml) a temperatura ambiente, se añadió 1-pirrolidinocarbonilmetilpiperazina (0,712 g; 3,62 mmol). La suspensión resultante se calentó a 110°C durante 12 horas después de lo cual la HPLC mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se trituró con agua (20 ml) y el precipitado beige resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó hasta un peso constante. El sólido resultante se disolvió en DCM (3 ml) y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con DCM-MeOH (98:2) para proporcionar el compuesto 104 (0,270 g) en forma de un sólido beige.

Rendimiento: 48%

EM-ESI: 784 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 39

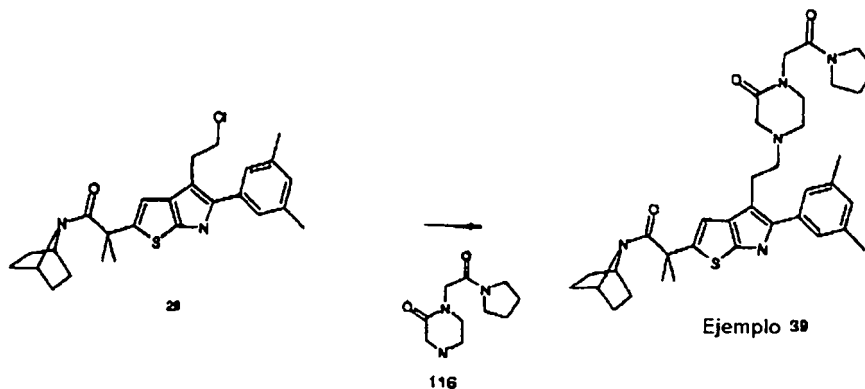
2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-(2-(3-oxo-4-[pirrolidin-1-ilcarbonilmetil]piperazin-1-il)etil)-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

5

10

15

20



25

30

Rendimiento: 25%

EM-ESI: 630 [M+H]<sup>+</sup>

35

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,25-1,39 (m, 4H); 1,45-1,76 (m, 10H); 1,84 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,37 (s, 6H); 2,72 (m, 2H); 2,79 (m, 2H); 2,96 (m, 2H); 3,28 (s, 2H); 3,38 (m, 6H); 4,12 (2 s que se superponen, 3H); 4,75 (s ancho, 1H); 6,73 (s ancho, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,04 (s, 2H); 8,14 (s, 1H).

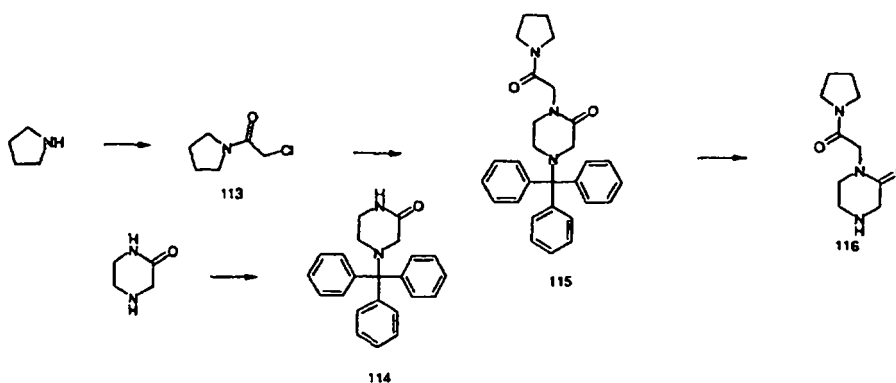
40

El producto Intermedio 116 se preparó como sigue:

45

50

55



60

A una solución agitada de pirrolidina (1,0 g; 14,1 mmol) y trietilamina (1,57 g; 15,5 mmol) en DCM (20 ml) a -10°C, se añadió cloruro de cloroacetilo (1,52 g; 13,4 mmol) a lo largo de un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con HCl 2 N (2 x 10 ml), agua (2 x 10 ml) y se secó sobre sulfato magnésico. La capa orgánica se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto 113 (1,30 g).

Rendimiento: 66%.

65

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,88 (m, 4H); 1,95 (m, 2H); 3,50 (m, 4H); 4,03 (s, 2H).

## ES 2 308 018 T3

A una solución agitada de piperazin-2-ona (2,0 g; 19,9 mmol) y trietilamina (2,42 g; 23,9 mmol) en THF (20 ml) a -10°C en un baño de acetona-hielo, se añadió cloruro de trifenilmetilo sólido (5,57 g; 19,9 mmol) a lo largo de un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche, después de lo cual la HPLC no mostró material de partida restante. El disolvente se separó en un rotavapor y el sólido blanco resultante se lavó con éter dietílico (3 x 50 ml), agua (4 x 50 ml) y se secó hasta un peso constante en un horno a vacío para proporcionar el compuesto 114 (6,8 g) en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 100%.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (δ ppm) 2,50 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 3,46 (s, 2H); 5,93 (s, 1H); 7,21 (m, 3H); 7,31 (m, 7H); 7,35 (m, 5H).

A una solución agitada del compuesto 114 (1,0 g; 5,84 mmol) en DMF (50 ml), se añadió una suspensión al 60% (p/p) de NaH en aceite mineral (0,26 g; 6,43 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora a 0°C antes de añadir el compuesto 113 (0,864 g; 5,84 mmol) en porciones a lo largo de un periodo de 5 minutos. La solución resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora adicional. La mezcla de reacción se enfrió para 0°C, se trituró con agua (100 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 20 ml) y se secó hasta un peso constante para proporcionar el compuesto 115 (2,20 g) en forma de un sólido blanco que se usó sin más purificación.

Rendimiento: 83%.

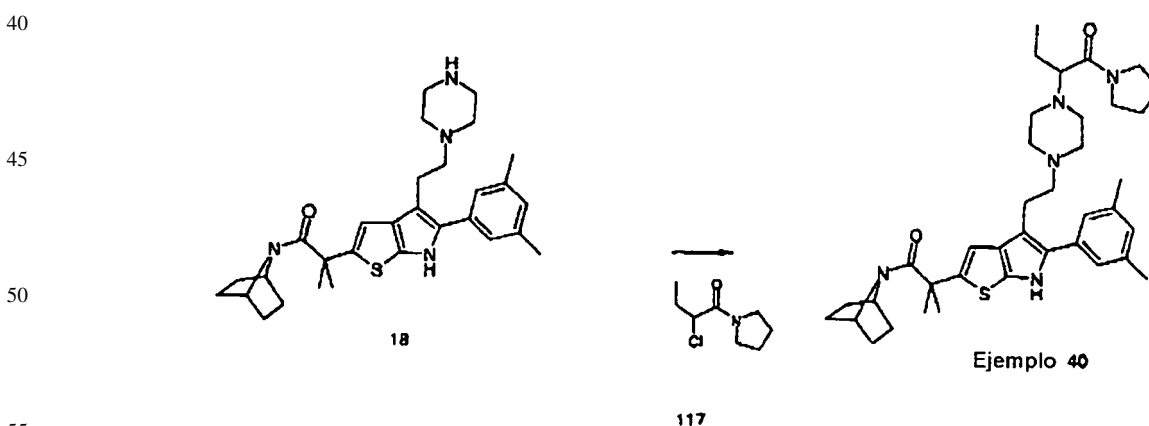
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,83 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 2,46 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,46 (m, 4H); 3,49 (m, 2H); 4,12 (s, 2H); 7,17 (m, 3H); 7,27 (m, 7H); 7,46 (m, 5H).

A una solución agitada del compuesto 115 (2,2 g; 4,80 mmol) en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente, se añadió HCl concentrado (2 ml) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora después de lo cual por TLC (SiO<sub>2</sub>, DCM) se mostró que no quedaba material de partida. El disolvente se separó en un rotavapor para proporcionar un residuo naranja aceitoso. Se añadió tolueno (50 ml) y la suspensión resultante se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite naranja espeso que se secó con alto vacío para proporcionar el compuesto 116 (1,2 g; 100%) en forma de una espuma naranja que se usó sin más purificación.

Rendimiento: 100%

### Ejemplo 40

*2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{4-oxo-4-pirrolidin-1-ilbut-3-il}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol*



A una solución agitada del compuesto 18 (0,30 g; 0,595 mmol) en DMF (1 ml) se añadió el compuesto 117 (0,23 g; 1,19 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 8 horas, después de lo cual por HPLC se mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con DCM-MeOH (96:4) para proporcionar el compuesto del ejemplo 40 (0,09 g) en forma de un sólido beige.

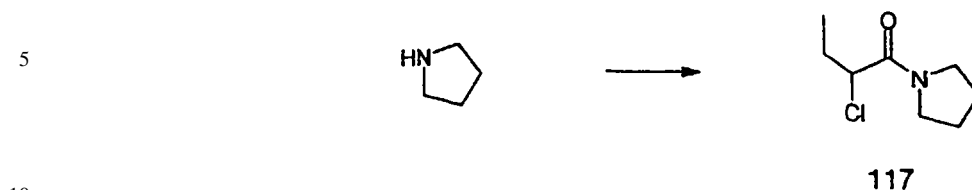
Rendimiento: 24%

EM-ESI: 644 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 0,83 (t, 3H); 1,17 (m, 2H); 1,25-1,39 (m ancho, 4H); 1,45-1,76 (m, 8H); 1,84 (m, 2H); 1,91 (m, 6H); 2,33 (s, 6H); 2,46-2,79 (m, 8H); 2,94 (m, 2H); 3,14 (m, 1H); 3,45 (m, 3H); 3,65 (m, 1H); 4,10 (s ancho, 1H); 4,74 (s ancho, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,04 (s, 2H); 8,16 (s, 1H).

## ES 2 308 018 T3

El producto Intermedio 117 se preparó como sigue:



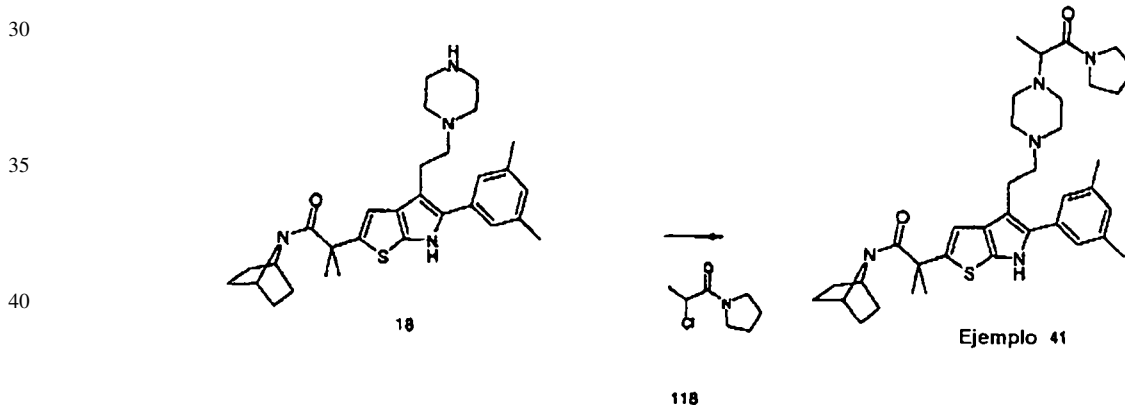
15 A una suspensión agitada de pirrolidina (1,0 g; 14,1 mmol) y trietilamina (1,57 g; 15,5 mmol) en DCM (20 ml) a -10°C, se añadió cloruro de 2-clorobutirilo (1,80 g; 12,7 mmol) a lo largo de un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una hora adicional. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con HCl 2 N (10 ml), agua (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó hasta sequedad en un rotavapor para proporcionar el compuesto 117 (1,2 g).

Rendimiento: 54%

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,03 (t, 3H); 1,61 (m, 2H); 1,84-2,01 (m, 4H); 2,10 (m, 1H); 3,45 (m, 2H); 3,66 (m, 1H); 4,21 (m, 1H).

### Ejemplo 41

25 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{3-oxo-3-pirrolidin-1-ilprop-2-il}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol



45 Partiendo del compuesto 18 (0,40 g; 0,794 mmol) usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 40, se obtuvo el compuesto del ejemplo 41 (0,12 g) en forma de un sólido blanquecino.

Rendimiento: 24%

50 EM-ESI: 630 [M+H]<sup>+</sup>

55 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,19 (d, 3H); 1,20-1,40 (m ancho, 4H); 1,45-1,78 (m, 12H); 1,82 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 2,33 (s, 6H); 2,44-2,71 (m, 8H); 2,92 (m, 2H); 3,34 (m, 1H); 3,44 (m, 3H); 3,72 (m, 1H); 4,10 (s ancho, 1H); 4,74 (s ancho, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,03 (s, 2H); 8,21 (s, 1H).

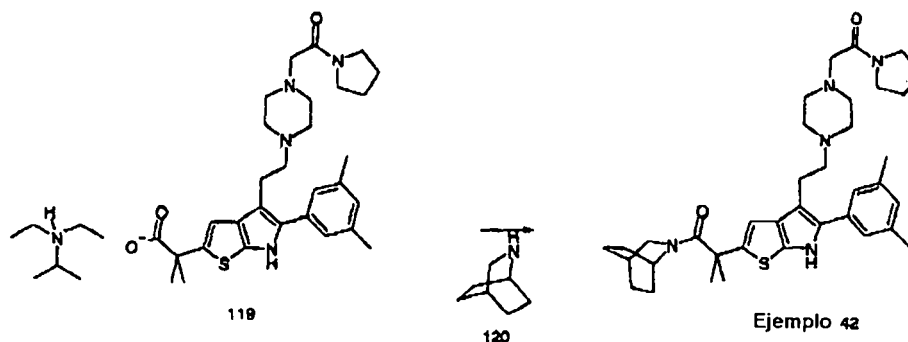
Partiendo de la pirrolidina (1,0 g; 14,1 mmol) y el cloruro de ácido adecuado usando un procedimiento similar descrito para la síntesis del compuesto 117, se obtuvo el compuesto 118 (1,47 g) en forma de un aceite amarillo.

60 Rendimiento: 57%

65 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,65 (d, 3H); 1,86 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 3,5 (m, 3H); 3,69 (m, 1H); 4,47 (m, 1H).

## Ejemplo 42

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-[pirrolidin-1-ilcarbonilmetil]piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2.2.1]3-b]pirrol



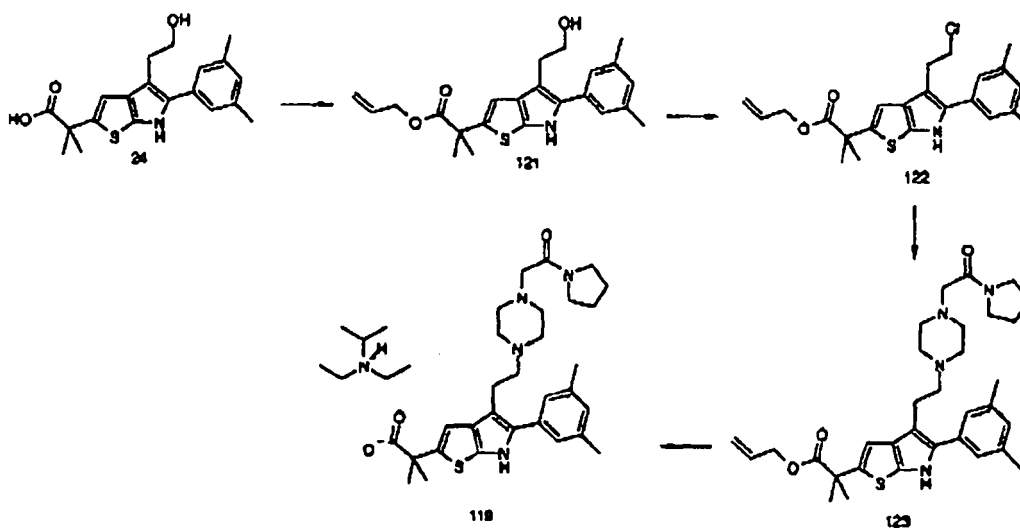
A una solución del compuesto 119 (0,20 g; 0,30 mmol), y el compuesto 120.HCl (0,123 g; 0,901 mmol) y DIPEA (0,116 g; 0,901 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente, se añadió HATU sólido (0,343 g 0,901 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó reposar durante 1 hora después de la cual la HPLC mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa-EM (sistema básico estándar) para proporcionar el compuesto del ejemplo 42 (0,070 g) en forma de un sólido beige.

Rendimiento: 37%

EM-ESI: 630 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,34-1,69 (m, 20H); 1,85 (m, 2H); 1,94 (m, 2H); 2,34 (s, 6H); 2,5-2,73 (m, 8H); 2,95 (m, 2H); 3,13 (s, 2H); 3,46-3,53 (m, 4H); 6,67 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,06 (s, 2H); 8,12 (s, 1H).

El producto Intermedio 119 se preparó como sigue:



A una suspensión agitada del compuesto 24 (5,0 g; 14,0 mmol) y carbonato de potasio (2,48 g; 18,0 mmol) en DMF (50 ml) a 0°C, se añadió gota a gota bromuro de alilo solo (1,86 g; 15,4 mmol) a lo largo de un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas adicionales después de lo cual por HPLC se mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y éter dietílico (300 ml). Se retuvo la capa orgánica, se lavó con agua (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto 121 (4,89 g) en forma de una espuma beige que se usó sin más purificación.

Rendimiento: 88%

EM-ESI: 397 [M+H]<sup>+</sup>

## ES 2 308 018 T3

A una solución agitada del compuesto 121 (4,89 g; 12,3 mmol) en acetonitrilo (50 ml) a 0°C, se añadió CCl<sub>4</sub> (5 ml) seguido de trifenilfosfina (4,91 g; 18,5 mmol). La solución naranja resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, después de lo cual la HPLC mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para proporcionar un residuo naranja, que se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con DCM para proporcionar el compuesto 122 (2,5 g) en forma de una espuma naranja.

Rendimiento: 49%

EM-ESI: 415 [M+H]<sup>+</sup>

A una solución agitada del compuesto 122 (2,50 g; 6,04 mmol) en DMA (20 ml) se añadieron yoduro sódico (0,905 g; 6,04 mmol), carbonato de potasio (1,24 g; 9,06 mmol) y 1-pirrolidinocarbonilmetilpiperazina (1,79 g; 9,06 mmol). La suspensión resultante se calentó a 85°C durante 4 horas, después de lo cual la HPLC mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trituró con agua (100 ml) proporcionando un aceite. El agua se separó por decantación y el aceite se disolvió en DCM (100 ml), se lavó con agua (3 x 10 ml), se evaporó hasta sequedad en un rotavapor y se secó hasta un peso constante con alto vacío para proporcionar el compuesto 123 (2,87 g) que se usó sin más purificación.

Rendimiento: 82%

EM-ESI: 577 [M+H]<sup>+</sup>

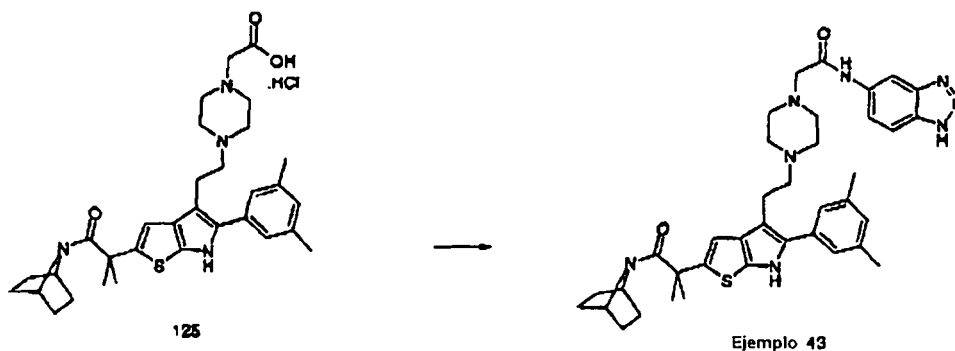
A una solución agitada del compuesto 123 (2,87 g; 4,98 mmol) en THF (40 ml) a temperatura ambiente se añadió morfolina (0,409 g; 4,70 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,63 g; 1,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas después de lo cual por HPLC se mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió DIPEA (5 ml). La solución resultante se evaporó a sequedad para proporcionar un sólido naranja. Se añadió tolueno (10 ml) y el residuo se evaporó a sequedad de nuevo. El aceite naranja resultante se trituró con éter dietílico (50 ml) proporcionando un precipitado que se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml) y se secó hasta un peso constante para proporcionar el compuesto 119 (2,74 g) en forma de un sólido beige que se usó sin más purificación.

Rendimiento: 83%

EM-ESI 537 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 43

*2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilaminocarbonilmetil}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol*



A una solución del compuesto 125 (0,20 g; 0,334 mmol), 5-aminobenzotriazol (0,067 g; 0,501 mmol) y DIPEA (0,129 g; 1,0 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente, se añadió HATU sólido (0,191 g; 0,501 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó reposar durante 16 horas, después de lo cual por HPLC se mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa-EM (sistema ácido estándar) para proporcionar el compuesto del ejemplo 43 (0,028 g) en forma de un sólido marrón.

Rendimiento: 12%

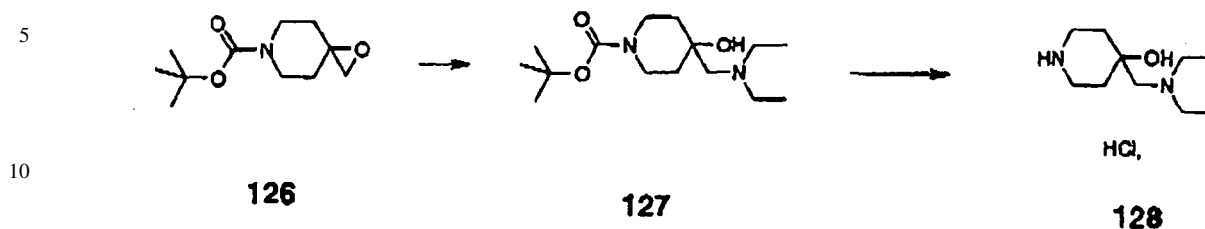
EM-ESI: 679 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,24-1,33 (m, 4H); 1,35-1,56 (m, 10H); 1,88 (m, 4H); 2,35 (s, 6H); 2,5-2,73 (m, 2H); 2,84 (m, 2H); 3,15 (s, 2H); 3,46-3,53 (m, 4H); 4,10 (s ancho, 1H); 4,45 (s ancho, 1H); 6,81 (s, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,09 (s, 2H); 7,43 (d, 1H); 7,86 (d, 1H); 8,32 (s, 1H); 9,94 (s, 1H); 11,26 (s, 1H).



## ES 2 308 018 T3

El material de partida se preparó como sigue:



15 Una solución del compuesto 126 (0,639 g; 3 mmol) y dietilamina (0,620 ml; 6 mmol) en etanol (5 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de evaporación hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con MeOH-NH<sub>3</sub> 3,5 N/cloruro de metileno 95/5 para dar el compuesto 127 en forma de un sólido.

20 Rendimiento: 86%

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,01 (t, 6H); 1,39 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,58 (m, 2H); 2,34 (s, 2H); 2,58 (q, 4H); 3,15 (s ancho, 2H); 4,85 (s ancho, 2H).

25 El compuesto 127 (0,465 g; 1,62 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (0,8 ml) y dioxano (6 ml) y se trató con una solución de HCl 12 N/dioxano 5/25 (4,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de argón durante una noche. Después de evaporación hasta sequedad, el residuo se trituró en una mezcla de MeOH, cloruro de metileno y éter para dar el compuesto 128 en forma de un sólido.

30 Rendimiento: 100%

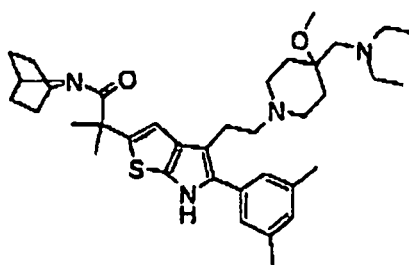
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,25 (t, 6H); 1,81 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 2,51 (s, 2H); 3,02-3,30 (m, 6H); 3,37 (s ancho, 2H).

35

Ejemplo 45

40 2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-metoxi-4-{N,N-dietilaminometil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

45



50

55 El compuesto se preparó usando un método similar al descrito en el ejemplo 44 con la amina 131 en lugar de la amina 128.

Rendimiento: 72%

60 EM-ESI: 619 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 0,97 (t, 6H); 1,20-1,40 (m, 4 H); 1,40-1,85 (m, 8H); 1,63 (s, 6H); 2,35 (s, 6H); 2,37-2,55 (m, 4H); 2,57 (q, 4H); 2,85 (m, 2H); 3,04 (m, 4H); 3,19 (s, 3H); 4,10 (s ancho, 1H); 4,70 (s ancho, 1H); 6,81 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,04 (s, 2H); 8,18 (s, 1H).

65



ES 2 308 018 T3

Ejemplos 46.1-46.5

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 46, se prepararon los compuestos de la tabla 46.

5

TABLA 46

10

15

20

25

30

35

40

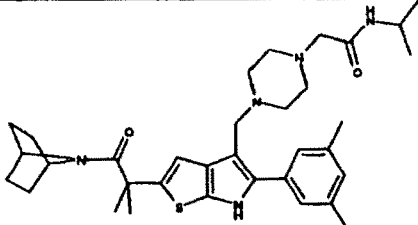
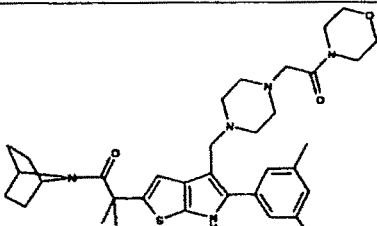
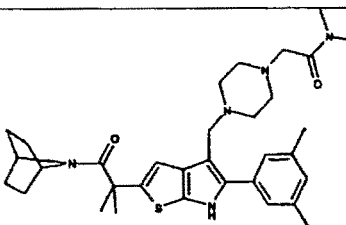
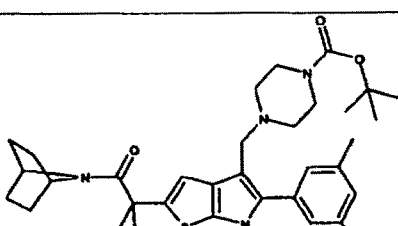
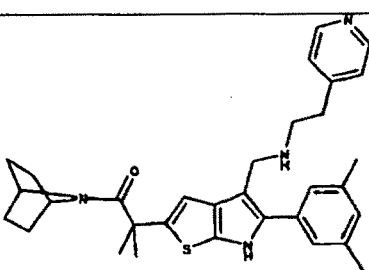
45

50

55

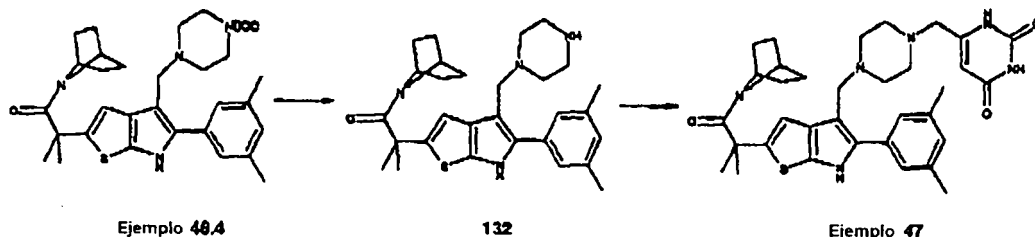
60

65

Ejemplo		EM-ESI:
46.1		590 [M+H] <sup>+</sup>
46.2		618 [M+H] <sup>+</sup>
46.3		576 [M+H] <sup>+</sup>
46.4		591 [M+H] <sup>+</sup>
46.5		527 [M+H] <sup>+</sup>

## Ejemplo 47

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-ilmetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol



Una mezcla del compuesto 132 (0,170 g; 0,35 mmol), clorometiluracilo (0,061 g; 0,38 mmol), NaI (0,057 g; 0,38 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,053 g; 0,38 mmol) en dimetilacetamida (8 ml) se calentó a 80°C en atmósfera de argón durante 17 horas. La mezcla bruta se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de  $NH_3$  3,5 N en MeOH/cloruro de metileno al 2-8% para dar después de la trituración en éter/heptano el compuesto del ejemplo 47 en forma de un sólido marrón pálido.

Rendimiento: 41%

EM-ESI: 615 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN ( $CDCl_3$ ): 1,20-1,40 (m ancho, 4H); 1,56 (m ancho, 4H); 1,63 (s, 6H); 2,36 (s, 6H); 2,50 (m ancho, 8H); 3,29 (s, 2H); 3,58 (s, 2H); 4,15 (m ancho, 1H); 4,75 (m ancho, 1H); 5,53 (s, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,96 (s, 1H); 7,21 (s, 2H); 7,97 (s ancho, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,53 (s ancho, 1H).

El compuesto del ejemplo 46.4 (0,878 g, 1,49 mmol) se desprotegió con HCl concentrado (1,5 ml) en dioxano (15 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla bruta se evaporó, después se añadieron 100 ml de  $NH_3$  3,5 N en MeOH, y se evaporó de nuevo. El residuo bruto se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de  $NH_3$  en MeOH 3,5 N/cloruro de metileno al 0-10% para dar el compuesto 132.

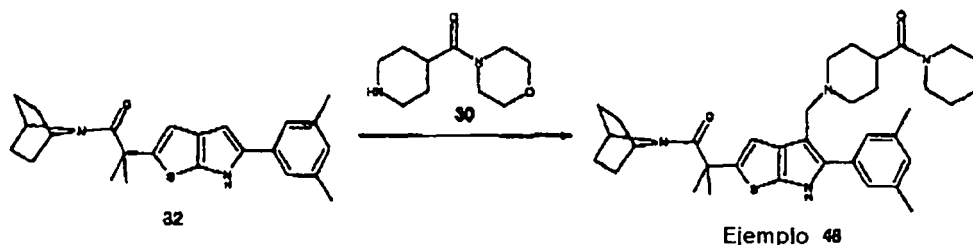
Rendimiento = 100%

EM-ESI: 491 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN ( $DMSO-d_6$ ): 1,26 (m ancho, 4H); 1,45 (m ancho, 4H); 1,52 (s, 6H); 2,30 (s, 6H); 2,35 (m, 4H); 2,67 (m, 4H); 3,41 (m, 2H); 4,20-4,45 (m ancho, 2H); 6,79 (s, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,31 (s, 2H); 11,34 (s ancho, 1H).

## Ejemplo 48

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[4-(morfolinocarbonil)piperidin-1-ilmetil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol



A una mezcla del compuesto 30 (0,058 g; 0,29 mmol) y formaldehído (0,021 g; 0,26 mmol) en ácido acético (10 ml) se añadió el compuesto 32 (0,104 g; 0,27 mmol) en dioxano (20 ml) a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla bruta se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de  $NH_3$  3,5 N en MeOH/cloruro de metileno al 1-5% para dar después de la trituración en éter/pentano el compuesto del ejemplo 48 en forma de un sólido.

## ES 2 308 018 T3

Rendimiento: 98%

EM-ESI: 603 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,20-1,40 (m, 4H); 1,62 (s, 6H); 1,68 (m, 5H); 1,85 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,35 (s, 6H); 2,42 (m, 1H); 3,05 (m, 2H); 3,47 (m, 5H); 3,61 (m, 2H); 3,66 (m, 4H); 4,14 (m ancho, 1H); 4,73 (m ancho, 1H); 6,79 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,27 (s, 2H); 8,27 (s, 1H).

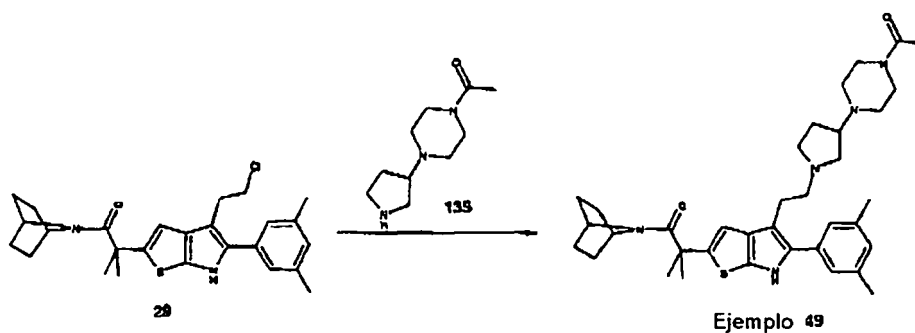
### 10 Ejemplo 49

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)pirrolidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

15

20

25



Una mezcla del compuesto 29 (0,133 g; 0,29 mmol), el compuesto 135 (0,063 g, 0,32 mmol), NaI (0,048 g; 0,32 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,044 g; 0,32 mmol) en dimetilacetamida (3 ml) se calentó a 85°C en atmósfera de argón durante 4 horas. La mezcla bruta se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de NH<sub>3</sub> en MeOH 3,5 N/cloruro de metileno al 4-8% para dar después de la trituración en éter/pentano el compuesto del ejemplo 49 en forma de un sólido.

35 Rendimiento: 52%

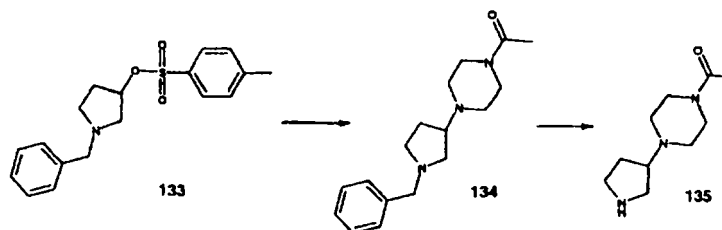
EM-ESI: 616 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,29 (m, 4H); 1,61 (s, 6H); 1,45-1,80 (m, 4H); 2,00 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,34 (s, 6H); 2,42 (m, 5H); 2,48 (m, 1H); 2,55 (m, 1H); 2,70 (m, 1H); 2,80 (m, 2H); 2,88 (m, 2H); 2,93 (m, 2H); 3,46 (m, 2H); 3,62 (m, 2H); 4,10 (m ancho, 1H); 4,75 (m ancho, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,06 (s, 2H); 8,16 (s, 1H).

El compuesto 135 se preparó como sigue:

45

50



Una mezcla del compuesto 133 (0,461 g; 1,39 mmol) y acetil-piperazina (0,535 g; 4,17 mmol) en dimetilformamida (1 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante 1 hora. La mezcla bruta se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de NH<sub>3</sub> en MeOH 3,5 N/cloruro de metileno al 0-3% para dar el compuesto 134 en forma de un aceite.

60 Rendimiento: 80%

EM-ESI: 288 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,73 (m, 3H); 2,00 (m, 1H); 2,07 (s, 3H); 2,30-2,50 (m, 3H); 2,54 (m, 1H); 2,69 (m, 1H); 2,79 (m, 1H); 2,88 (m, 1H); 3,45 (m, 2H); 3,60 (m, 4H); 7,25 (m, 2H); 7,31 (m, 3H).

65

## ES 2 308 018 T3

A una mezcla del compuesto 134 (0,358 g; 1,25 mmol) en metanol (3 ml) se añadieron formiato amónico (0,236 g; 3,74 mmol) y Pd/C (0,013 g, 0,125 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una hora, y después se filtró a través de celita. La mezcla bruta se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de NH<sub>3</sub> en MeOH 3,5 N/cloruro de metileno al 10-20% para dar el compuesto 135 en forma de un aceite.

Rendimiento: 66%

EM-ESI: 198 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,65 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,08 (m ancho, 2H); 2,41-2,50 (m, 3H); 2,76 (m, 2H); 2,97 (m, 1H); 3,07 (m, 1H); 3,12 (m, 1H); 3,47 (m, 2H); 3,62 (m, 2H).

Ejemplos 49.1-49.3

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 49, se prepararon los compuestos de la tabla 49.

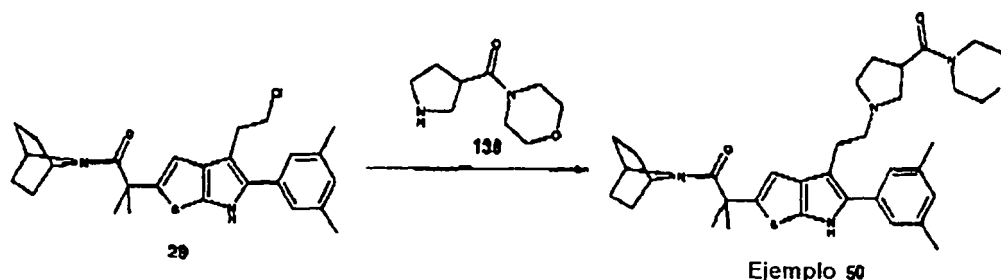
TABLA 49

Ejemplo	EM-ESI:
49.1	588 [M+H] <sup>+</sup>
49.2	575 [M+H] <sup>+</sup>
49.3	591 [M+H] <sup>+</sup>

## ES 2 308 018 T3

### Ejemplo 50

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(3-{morfolinocarbonil}pirrolidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol



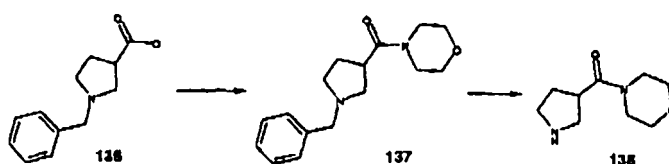
Una mezcla del compuesto 29 (0,139 g; 0,31 mmol), compuesto 138 (0,062 g; 0,34 mmol), NaI (0,046 g; 0,31 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,051 g; 0,37 mmol) en dimetilacetamida (3 ml) se calentó a 85°C en atmósfera de argón durante 3 horas. La mezcla bruta se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de  $NH_3$  3,5 N en MeOH/cloruro de metileno al 1-3% para dar después de la trituración en éter/pentano el compuesto del ejemplo 50 en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 62%

EM-ESI: 603 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN ( $CDCl_3$ ): 1,31 (m, 4H); 1,45-1,80 (m, 4H); 1,62 (s, 6H); 2,05-2,15 (m, 2H); 2,35 (s, 6H); 2,49 (m, 1H); 2,65 (m, 1H); 2,75 (m, 1H); 2,82 (m, 1H); 2,96 (m, 3H); 3,04 (m, 1H); 3,19 (m, 1H); 3,48 (m, 2H); 3,65 (m, 6H); 4,10 (m ancho, 1H); 4,75 (m ancho, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,06 (s, 2H); 8,13 (s, 1H).

El compuesto 138 se preparó como sigue:



Una mezcla del compuesto 136 (0,127 g; 0,62 mmol), morfolina (0,081 ml; 0,93 mmol), EDCI (0,143 g; 0,74 mmol) y HOBT (0,084 g; 0,62 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 24 horas. La mezcla bruta se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución de NaOH 2 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de  $NH_3$  en MeOH 3,5 N/cloruro de metileno al 5-10% para dar el compuesto 137 en forma de un aceite.

Rendimiento: 75%

EM-ESI: 275 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN ( $CDCl_3$ ): 2,00-2,15 (m, 2H); 2,46 (q,  $J = 9$  Hz, 1H); 2,60 (t,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 2,83 (m, 1H); 2,94 (t,  $J = 9$  Hz, 1H); 3,16 (m, 1H); 3,47 (m, 2H); 3,65 (m, 8H); 7,24 (m, 2H); 7,32 (m, 3H).

A una mezcla del compuesto 137 (0,108 g; 0,30 mmol) en metanol (5 ml) se añadieron formiato amónico (0,074 g; 1,18 mmol) y Pd/C (0,004 g; 0,04 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, y después se filtró a través de celita. La mezcla bruta se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de  $NH_3$  en MeOH 3,5 N/cloruro de metileno al 20-22% para dar el compuesto 138 en forma de un aceite.

Rendimiento: 88%

EM-ESI: 185 [M+H]<sup>+</sup>

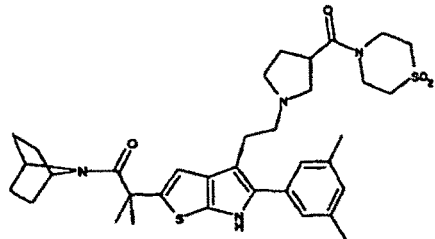
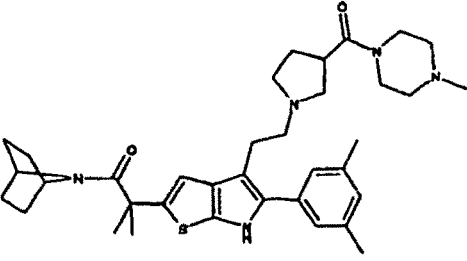
<sup>1</sup>H RMN ( $CDCl_3$ ): 2,07 (m, 2H); 3,01 (m, 1H); 3,07 (m, 1H); 3,16 (m, 2H); 3,28 (m, 1H); 3,53 (m, 2H); 3,62 (m, 2H); 3,67 (m, 5H).

Ejemplos 50.1-50.3

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 50, se prepararon los compuestos de la tabla 50.

5

TABLA 50

Ejemplo		EM-ESI:
50.1		651 [M+H] <sup>+</sup>
50.2		616 [M+H] <sup>+</sup>

10

15

20

25

30

35

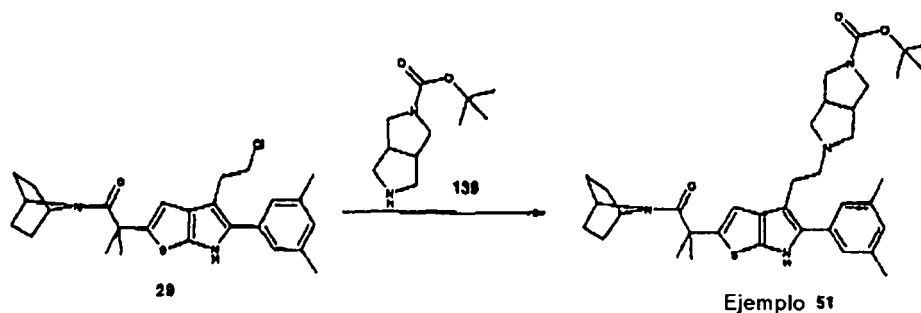
## Ejemplo 51

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azbicclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(5-*t*-butoxicarbonil-octahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol

40

45

50



Una mezcla del compuesto 29 (0,123 g; 0,27 mmol), el compuesto 139 (0,063 g, 0,30 mmol), NaI (0,040 g; 0,27 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,045 g; 0,32 mmol) en dimetilacetamida (3 ml) se calentó a 85°C en atmósfera de argón durante 3 horas. La mezcla bruta se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de NH<sub>3</sub> en MeOH 3,5 N/cloruro de metileno al 1-3% para dar después de la trituración en éter/pentano el compuesto del ejemplo 51 en forma de un sólido blanco.

60

Rendimiento: 78%

EM-ESI: 631 [M+H]<sup>+</sup>

65

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,31 (m, 6H); 1,45 (s, 9H); 1,50-1,75 (m, 4H); 1,62 (s, 6H); 2,35 (s, 6H); 2,72 (m, 2H); 2,80 (m, 4H); 2,94 (m, 2H); 3,25 (m ancho, 2H); 3,55 (m ancho, 2H); 4,10-4,20 (m ancho, 1H); 4,70-4,80 (m ancho, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,07 (s, 2H); 8,12 (s, 1H).

# ES 2 308 018 T3

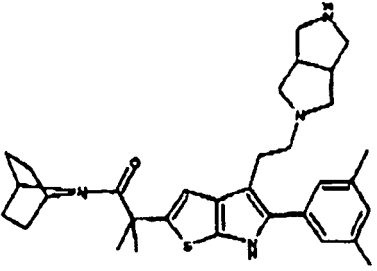
## Ejemplos 51.1

El compuesto del ejemplo 51.1 se obtuvo por desprotección del compuesto del ejemplo 50 con HCl en dioxano.

5

TABLA 51

10

Ejemplo		EM-ESI:
51.1		531 [M+H] <sup>+</sup>

15

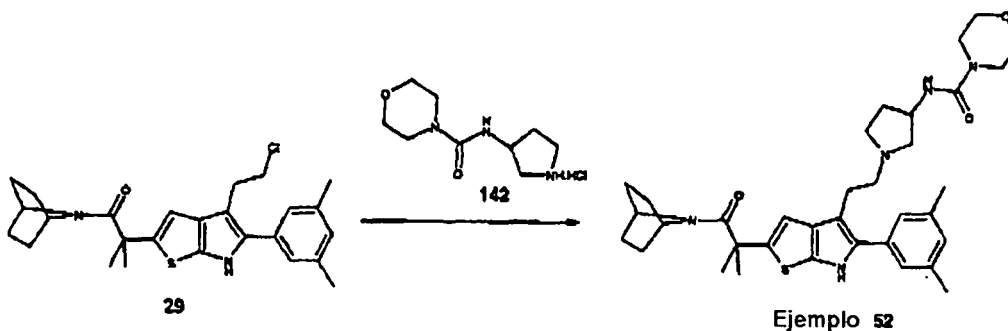
20

## Ejemplo 52

25

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(3-{morfolinocarbonilamino}pirrolidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

30



40

Una mezcla del compuesto 29 (0,200 g; 0,44 mmol), el compuesto 142 (0,178 g, 0,76 mmol), NaI (0,066 g; 0,44 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,243 g; 1,76 mmol) en dimetilacetamida (4 ml) se calentó a 85°C en atmósfera de argón durante 4 horas. La mezcla bruta se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de NH<sub>3</sub> 3,5 N en MeOH/cloruro de metileno al 2-4% para dar después de la trituración en éter/pentano el compuesto del ejemplo 52 en forma de un sólido marrón pálido.

45

Rendimiento: 42%

50

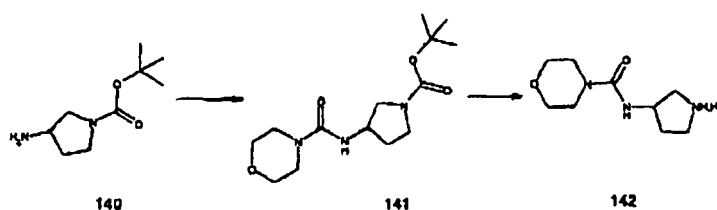
EM-ESI: 618 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,25-1,40 (m, 4H); 1,62 (s, 6H); 1,50-1,80 (m, 4H); 2,20-2,40 (m, 3H); 2,35 (s, 6H); 2,52 (m, 1H); 2,74 (m, 3H); 2,95 (m, 3H); 3,32 (m, 4H); 3,67 (m, 4H); 4,10 (m ancho, 1H); 4,39 (m ancho, 1H); 4,71 (m ancho, 1H); 4,87 (m ancho, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,06 (s, 2H); 8,16 (s, 1H).

55

El compuesto 142 se preparó como sigue:

60



65

## ES 2 308 018 T3

5 A una solución agitada del compuesto 140 (0,500 g; 2,68 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadieron a 0°C trietilamina (0,410 ml; 2,95 mmol) y después cloroformiato *p*-nitrofenilo (0,594 g; 2,95 mmol). Después de 1 hora, se añadió morfolina (0,260 ml; 2,95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 24 horas. La mezcla bruta se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo primero con AcOEt puro y después con NH<sub>3</sub> en MeOH 3,5 N/cloruro de metileno al 10% para dar el compuesto 141 en forma de una espuma blanca.

Rendimiento: 86%

10 EM-ESI: 300 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (s, 9H); 1,75-1,90 (m, 1H); 2,15 (m, 1H); 3,15 (m, 1H); 3,34 (m, 4H); 3,30-3,50 (m, 2H); 3,65 (m, 1H); 3,69 (m, 4H); 4,30-4,50 (m, 2H).

15 A una solución del compuesto 141 (0,680 g; 2,27 mmol) en dioxano (22 ml) se añadió HCl concentrado (0,60 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas, y después se evaporó para dar después de la trituration en cloruro de metileno/éter/pentano el compuesto 142 en forma de una espuma marrón pálido, que se usó sin caracterización adicional en el ejemplo 52.

20 Rendimiento: 47%

Ejemplos 52.1-52.3

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 52, se prepararon los compuestos de la tabla 52.

TABLA 52

Ejemplo	EM-ESI:
52.1	631 [M+H] <sup>+</sup>
52.2	666 [M+H] <sup>+</sup>
52.3	602 [M+H] <sup>+</sup>

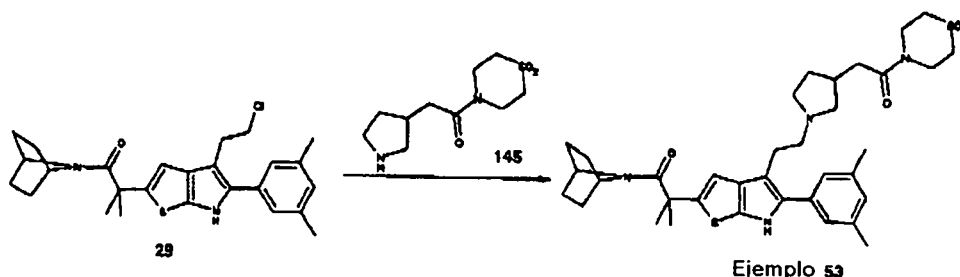
## Ejemplo 53

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(3-{1,1-dioxotiomorfolin-4-ilcarbonilmetil}pirrolidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

5

10

15



Una mezcla del compuesto 29 (0,250 g; 0,55 mmol), el compuesto 145 (0,203 g, 0,83 mmol), NaI (0,082 g; 0,55 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,228 g; 1,65 mmol) en dimetilacetamida (3 ml) se calentó a  $85^\circ C$  en atmósfera de argón durante 4 horas. La mezcla bruta se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de  $NH_3$  3,5 N en MeOH/cloruro de metileno al 2-6% para dar después de la trituración en éter/pentano el compuesto del ejemplo 53 en forma de un sólido.

20

25

Rendimiento: 62%

EM-ESI: 665  $[M+H]^+$

25

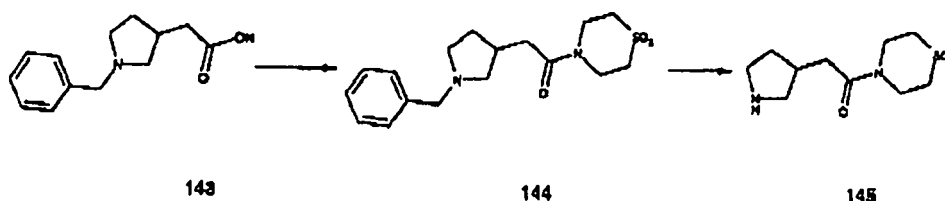
30

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ): 1,32 (m, 4H); 1,62 (s, 6H); 1,40-1,78 (m, 8H); 2,16 (s, 1H); 2,35 (s, 6H); 2,52 (m, 3H); 2,65-2,78 (m, 4H); 2,95 (m, 2H); 3,02 (m, 3H); 3,95 (m, 2H); 4,10 (m ancho, 3H); 4,72 (m ancho, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,07 (s, 2H); 8,16 (s, 1H).

El compuesto 145 se preparó como sigue:

35

40



45

Una mezcla del compuesto 143 (0,558 g; 2,54 mmol), tiomorfolina-1,1-dióxido (0,516 g; 3,82 mmol), EDCI (0,585 g; 3,05 mmol) y HOBT (0,344 g; 2,54 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 24 horas. La mezcla bruta se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución de NaOH 2 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de  $NH_3$  en MeOH 3,5 N/cloruro de metileno al 5-10% para dar el compuesto 144 en forma de un aceite.

50

Rendimiento: 82%

55

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ): 1,43 (m, 1H); 2,13 (m, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,48 (m, 3H); 2,66 (m, 3H); 2,99 (m, 4H); 3,54 (d,  $J = 13$  Hz, 1H); 3,62 (d,  $J = 13$  Hz, 1H); 3,92 (m, 2H); 4,07 (m, 2H); 7,26 (m, 2H); 7,30 (m, 3H).

A una mezcla del compuesto 144 (0,698 g; 2,08 mmol) en metanol (10 ml) se añadieron formiato amónico (0,432 g; 6,85 mmol) y Pd/C (0,022 g; 0,21 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas, y después se filtró a través de celita. La mezcla bruta se evaporó para dar el compuesto 145 en forma de un aceite que se usó sin más purificación.

60

Rendimiento: 95%

65

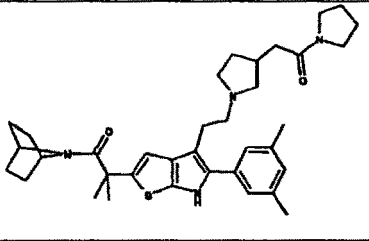
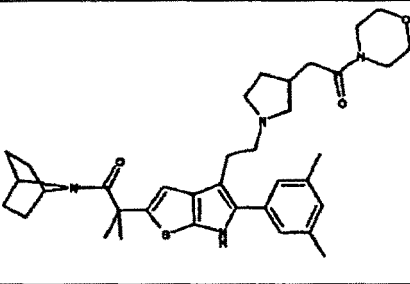
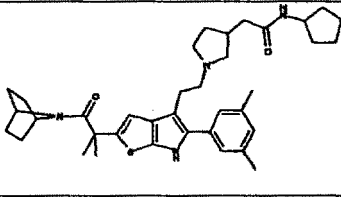
$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ): 1,73 (m, 1H); 2,25 (m, 2H); 2,55 (m, 1H); 2,70 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 3,03 (m, 4H); 3,19 (m, 2H); 3,38 (m, 2H); 3,87-4,07 (m, 3H); 4,24 (m, 1H).

Ejemplos 53.1-53.3

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 53, se prepararon los compuestos de la tabla 53.

5

TABLA 53

Ejemplo		EM-ESI:
53.1		601 [M+H] <sup>+</sup>
53.2		617 [M+H] <sup>+</sup>
53.3		615 [M+H] <sup>+</sup>

40

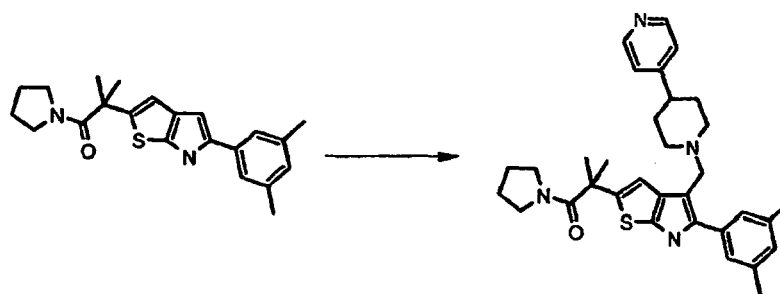
Ejemplo 54

2-(1,1-Dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)-5-(3,5-dimetilfenil)-4-[(4-piridin-4-ilpiperidin-1-il)metil]-6H-tieno[2,3-b]pirrol

45

50

55



Ejemplo 54

Se añadió 4-piperidin-4-ilpiridina (véase: Brown, George Robert; Newcombe, Nicholas John; Foubister, Alan John. "1-(Arylsulfonyl)-4-[[4-(4-pyridyl)piperidin-1-yl]carbonylpiperazines and analogs useful as oxido-squalene cyclase inhibitors." solicitud internacional PCT (1998), WO 9835959 A1 19980820 CAN 129:189345 AN 1998:568822) (0,033 g, 0,20 mmol) a una solución de formaldehído en ácido acético (2,8 ml formada a partir de 0,61 ml de una solución acuosa de formaldehído al 37% en 100 ml de ácido acético, 0,21 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. Se añadió gota a gota una solución de 2-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol como una mezcla 1,1:1 con trietilfosfito (0,083 g, 0,16 mmol) en ácido acético (1 ml) y la mezcla después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró

## ES 2 308 018 T3

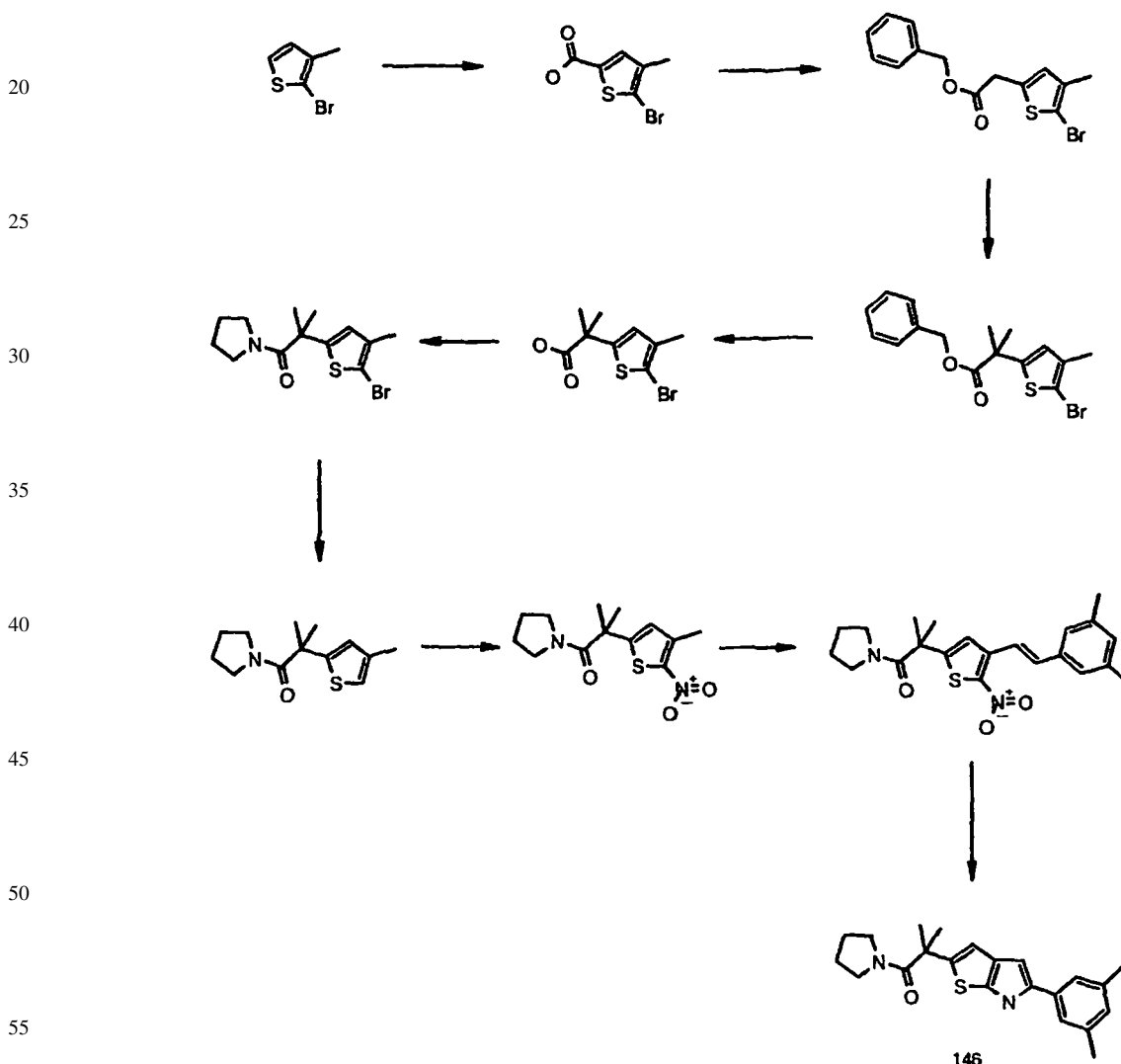
a vacío y el residuo se repartió entre ácido clorhídrico 2 N y acetato de etilo. La capa acuosa se separó, se hizo básica por adición de hidróxido sódico 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y después se evaporó para dar un aceite amarillo. La cromatografía instantánea en sílice eluyendo con metanol (que contiene amoniaco 7 N) en diclorometano al 2-3% dio el producto en forma de un sólido amarillo pálido (0,043 g).

Rendimiento: 50%

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,6-1,76 (m, 12H +  $\text{H}_2\text{O}$ ), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,10-2,18 (m, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,46-2,55 (m, 1H), 3,08-3,20 (m, 4H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,28 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,50 (d, 2H).

EM-ESI: 541  $[\text{M}+\text{H}]^+$

El producto intermedio 146 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



El 2-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-ilet)-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-*b*]pirrol se preparó como sigue:

Se suspendió el ácido 5-bromo-4-metilthiopheno-2-carboxílico (Nemec, M.; Janda, Miroslav; Srogl, Jan; Stibor, I. Collection of Czechoslovak Chemical Communications (1974), 39(12), 3527-31.) (2,5 g, 11 mmol) en diclorometano (25 ml) y dimetilformamida (0,1 ml). Se añadió cloruro de oxalilo (1,1 ml, 13 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el cloruro de ácido bruto se secó a vacío. El cloruro de ácido se disolvió en una mezcla de acetonitrilo (20 ml), tetrahydrofurano (20 ml) y trietilamina (2,0 ml, 14 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de (trimetilsilil)diazometano (8,5 ml) en hexano (2,0 M, 17 mmol) y la mezcla se dejó agitar en un baño de hielo durante 20 horas. El disolvente se evaporó y

## ES 2 308 018 T3

el residuo se repartió entre ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y después se evaporó para dejar un sólido amarillo. La *alfa*-diazocetona bruta se disolvió en una mezcla de alcohol bencílico (10 ml) y 2,4,6-trimetilpiridina (10 ml) y se calentó a 180°C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se purificó directamente por cromatografía instantánea en sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo en *iso*-hexano al 10% para proporcionar el (5-bromo-4-metil-2-tienil)acetato de bencilo (0,982 g) en forma de un aceite amarillo oscuro.

Rendimiento: 27%

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,12 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,32-7,37 (m, 5H). EM-ESI: 325/327 [M+H]<sup>+</sup>

Una solución de (5-bromo-4-metil-2-tienil)acetato de bencilo (0,982 g, 3,02 mmol) en tetrahidrofurano (3,5 ml) se añadió gota a gota a una solución de di-*iso*-propilamido de litio [preparado a partir de di-*iso*-propilamina (1,02 ml, 7,3 mmol) y una solución de *n*-butil-litio (4,54 ml) en hexano (1,6 M, 7,26 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml)] se enfrió a -78°C. La mezcla se agitó durante 2 horas a -78°C y después se añadió yoduro de metilo (1,0 ml, 16 mmol) y la mezcla se dejó calentara temperatura ambiente a lo largo de 4 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y después se lavó con una solución 1 N de ácido clorhídrico seguido de una solución saturada de salmuera. La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato magnésico y después se evaporó para dejar el 2-(5-bromo-4-metil-2-tienil)-2-metilpropanoato de bencilo en forma de un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,61 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,25-7,37 (m, 5H).

Una mezcla del 2-(5-bromo-4-metil-2-tienil)-2-metilpropanoato de bencilo e hidróxido sódico (0,33 g, 8,3 mmol) en metanol (10 ml) y agua (2,5 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con ácido clorhídrico 1 N y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y después se evaporó para dejar el ácido 2-(5-bromo-4-metil-2-tienil)-2-metilpropanoico en forma de una goma amarilla que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,09 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 6,69 (s, 1H).

A una mezcla del ácido 2-(5-bromo-4-metil-2-tienil)-2-metilpropanoico en diclorometano (10 ml) con una cantidad catalítica de dimetilformamida se añadió cloruro de oxalilo (0,30 ml, 0,34 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el cloruro de ácido bruto se secó a vacío. El cloruro de ácido bruto se disolvió en diclorometano (10 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió pirrolidina (1,2 ml, 14 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos mientras se enfriaba en un baño de hielo. La mezcla se vertió en acetato de etilo (25 ml) y después se extrajo con ácido clorhídrico 1 N. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y después se evaporó para dejar la 1-[2-(5-bromo-4-metil-2-tienil)-2-metilpropanoil]pirrolidina en forma de un aceite rojo que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

EM-ESI: 316/318 [M+H]<sup>+</sup>

A una solución de la 1-[2-(5-bromo-4-metil-2-tienil)-2-metilpropanoil]pirrolidina en ácido acético (8 ml) y agua (5 ml) se añadió cinc en polvo (1,0 g, 15 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y después se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 N, hidróxido sódico 1 N y una solución de salmuera saturada. La solución de acetato de etilo se secó a sobre sulfato magnésico y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo en *iso*-hexano al 20-75% para proporcionar la 1-[2-metil-2-(4-metil-2-tienil)propanoil]pirrolidina (0,151 g) en forma de un sólido incoloro.

Rendimiento: 21% a lo largo de 4 etapas a partir del (5-bromo-4-metil-2-tienil)acetato de bencilo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (s, 6H), 1,56-1,65 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,90 (ancho, 2H), 3,30 (ancho, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H).

EM-ESI: 238 [M+H]<sup>+</sup>

Se añadió tetrafluoroborato de nitronio (0,168 g, 1,26 mmol) a una solución de 1-[2-metil-2-(4-metil-2-tienil)propanoil]pirrolidina (0,145 g, 0,61 mmol) en dimetoxietano (5 ml) enfriado a -50°C. La mezcla se dejó calentar a -30°C a lo largo de 1 hora. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con una solución saturada de bicarbonato de sodio y después con una solución saturada de salmuera. La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato magnésico y después se evaporó para proporcionar la 1-[2-metil-2-(4-metil-5-nitro-2-tienil)propanoil]pirrolidina en forma de un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,62 (s, 6H), 1,73-1,81 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 3,03 (ancho, 2H), 3,53 (ancho, 2H), 6,66 (3, 1H).

## ES 2 308 018 T3

Una mezcla de la 1-[2-metil-2-(4-metil-5-nitro-2-tienil)propanoil]pirrolidina y 3,5-dimetilbenzaldehído (0,161 g, 1,2 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de pirrolidina se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se filtró el precipitado. El sólido se lavó con etanol frío (2x5 ml) y después se secó a vacío para dejar la 1-(2-{4-[(E)-2-(3,5-dimetilfenil)vinil]-5-nitro-2-tienil}-2-metilpropanoil-pirrolidina (0,144 g) en forma de un sólido esponjoso amarillo brillante que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Rendimiento: 59% a lo largo de dos etapa a partir de la 1-[2-metil-2-(4-metil-2-tienil)propanoil] pirrolidina.

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub> DMSO): 1,57 (s, 6H), 1,64-1,70 (m, 4H), 2,30 (s, 6H), 3,04 (ancho, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,88 (d, 1H).

Una mezcla de 1-(2-{4-[(E)-2-(3,5-dimetilfenil)vinil]-5-nitro-2-tienil}-2-metilpropanoil-pirrolidina (0,140 g, 0,35 mmol) y trietilfosfito (1,0 ml) se calentó a 180°C durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se purificó directamente por cromatografía instantánea en sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo en *iso*-hexano al 20% para proporcionar el 2-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)-5-(3,5-dimetilfenil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol (0,107 g) en forma de un aceite rojo que era una mezcla 1,1:1 con trietilfosfito.

Rendimiento: 59% (basado en una mezcla 1,1 : 1 con trietilfosfito).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,65 (s, 6H), 1,70 (ancho, 4H), 2,34 (s, 6H), 3,13 (ancho, 2H), 3,54 (ancho, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 9,25 (s, 1H).

EM-ESI: 367 [M+H]<sup>+</sup>

### Usos terapéuticos

Los compuestos de fórmula (I) se proporcionan como medicamentos para antagonizar la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en un paciente, p. ej., en hombres y/o mujeres. Para este fin, un compuesto de fórmula (I) se puede proporcionar como parte de una formulación farmacéutica que también incluye un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable (p. ej., agua). La formulación puede ser en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes, emulsiones (p. ej., emulsiones de lípidos), supositorios, pomadas, cremas, gotas, suspensiones (p. ej., suspensiones acuosas o aceitosas) o soluciones (p. ej., soluciones acuosas o aceitosas). Si se desea, la formulación puede incluir una o más sustancias adicionales seleccionadas independientemente de agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, tampones, lactosa, ácido siálico, estearato magnésico, terra alba, sacarosa, almidón de maíz, talco, gelatina, agar, pectina, aceite de cacahuete, aceite de oliva, manteca de cacao y etilenglicol.

El compuesto se administra preferiblemente por vía oral a un paciente, pero también son posibles otras vías de administración, tales como la administración parental o rectal. Para la administración intravenosa, subcutánea o intramuscular, el paciente puede recibir una dosis diaria de 0,1 mgkg<sup>-1</sup> a 30 mgkg<sup>-1</sup> (preferiblemente, 5 mgkg<sup>-1</sup> a 20 mgkg<sup>-1</sup>) del compuesto, administrándose el compuesto de 1 a 4 veces al día. La dosis intravenosa, subcutánea e intramuscular puede administrarse mediante una inyección en bolo. Alternativamente, la dosis intravenosa puede administrarse por infusión continua durante un periodo de tiempo. Alternativamente, cada paciente puede recibir una dosis diaria oral que es aproximadamente equivalente a la dosis diaria parenteral, administrándose la composición 1 a 4 veces al día. Una formulación farmacéutica adecuada es una adecuada para la administración oral en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en forma de un comprimido o cápsula, que contiene entre 10 mg y 1 g (preferiblemente, 100 mg y 1 g) del compuesto de la invención.

Se pueden usar tampones, codisolventes farmacéuticamente aceptables (p. ej., polietilenglicol, propilenglicol, glicerol o EtOH) o agentes de complejación tales como hidroxipropil-β-ciclodextrina, para ayudar a la formulación.

Un aspecto de la invención se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la invención para reducir la secreción de LH y/o FSH por la glándula pituitaria de un paciente. En este aspecto, la reducción puede ser mediante una reducción de la biosíntesis de LH y FSH y/o una reducción en la liberación de LH y FSH por la glándula pituitaria. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para tratar y/o prevenir terapéuticamente una afección relacionada con hormonas sexuales en un paciente. Por “prevenir” se entiende reducir el riesgo del paciente de contraer la afección. Por “tratar” se entiende erradicar la afección o reducir su gravedad en el paciente. Los ejemplos de afecciones relacionados con hormonas sexuales son: un cáncer dependiente de hormonas sexuales, hipertrofia prostática benigna, mioma del útero, endometriosis, enfermedad del ovario poliquístico, fibroides uterinos, hipertrofia de la próstata, miomas uterinos, hirsutismo y pubertad precoz. Los ejemplos de cánceres dependientes de hormonas sexuales son: cáncer prostático, cáncer uterino, cáncer de mama y adenoma hipofisario gonadotrófico.

Los compuestos de la invención se pueden usar combinados con otros fármacos y terapias usados para tratar/prevenir las afecciones relacionadas con hormonas sexuales.

Si se formula como una dosis fija, dichas combinaciones de productos emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito en la presente memoria, y el otro agente farmacéuticamente activo dentro

de su intervalo de dosificación aprobado. Se contempla el uso secuencial cuando una formulación de combinación no es adecuada.

En el campo de la oncología médica, dichas combinaciones incluyen combinaciones con las siguientes categorías de agente terapéutico:

i) agentes anti-angiogénicos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de integrina  $\alpha v \beta 3$ , angiostatina, endostatina, razoxin, talidomida) e incluyendo factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF) inhibidores del receptor de tirosina quinasa (RTKI) (por ejemplo los descritos en las publicaciones de solicitudes internacionales de patentes n° WO-97/22596, WO-97/30035, WO-97/32856 y WO-98/13354, cuya descripción entera de dichos documentos se incorpora en la presente memoria por referencia);

ii) agentes citostáticos tales como anti-estrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol, exemestano), anti-progestágenos, anti-andrógenos (por ejemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), inhibidores de testosterona 5 $\alpha$ -dihidrorreductasa (por ejemplo finasterida), agentes anti-invasión (por ejemplo inhibidores de metaloproteasa tales como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno de tipo uroquinasa) e inhibidores de la función del factor de crecimiento (dichos factores de crecimiento incluyen, por ejemplo el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas y factores de crecimiento de hepatocitos, dichos inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa);

iii) modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo interferón);

iv) anticuerpos (por ejemplo edrecolomab); y

v) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, usados en oncología médica, tales como anti-metabolitos (por ejemplo antifolatos como metotrexato, fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo, purina y análogos de adenosina, arabinósido de citosina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como doxorubicina, daunomicina, epirubicina y idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo mostazas nitrogenadas, melfalán, clorambucilo, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca tales como vincristina y taxoides tales como taxol, taxotere); enzimas (por ejemplo asparaginasa); inhibidores de la timidilato sintasa (por ejemplo raltitrexed); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán).

Los compuestos de la invención también se pueden usar combinados con cirugía o radioterapia.

#### 40 Ensayos

La capacidad de los compuestos de acuerdo con la invención para actuar como antagonistas de la GnRH se puede determinar usando los siguientes ensayos *in vitro*.

#### 45 Ensayo de unión usando receptor de GnRH de pituitaria de rata

El ensayo se lleva a cabo como sigue:

1. Se incuban las membranas plasmáticas brutas preparadas a partir de los tejidos de pituitaria de rata en un tampón de Tris.HCl (pH. 7,5, 50 mM) que contiene albúmina de suero bovino (0,1%), [I-125]D-t-Bu-Ser6-Pro9-etil-amida-GnRH, y el compuesto de ensayo. La incubación es a 4°C durante 90 minutos a 2 horas.

2. Se filtra rápidamente y se lava repetidamente a través de un filtro de fibra de vidrio.

3. Se determina la radiactividad de los radioligandos unidos a membrana usando un contador gamma.

A partir de estos datos, se puede determinar la  $CI_{50}$  del compuesto de ensayo como la concentración del compuesto necesaria para inhibir la unión del radioligando a los receptores de GnRH en 50%. Los compuestos según la presente invención tienen actividad a una concentración de 1 nM a 5  $\mu$ M.

#### 60 Ensayo de unión usando el receptor de GnRH humana

Las membranas brutas preparadas a partir de células CHO que expresan los receptores de GnRH humanos son fuentes del receptor de GnRH. La actividad de unión de los compuestos según la invención se puede determinar como una  $CI_{50}$  que es la concentración de compuesto necesaria para inhibir la unión específica de [<sup>125</sup>I]buserelina a los receptores de GnRH en 50%. La [<sup>125</sup>I]buserelina (un análogo de GnRH peptídico) se usa aquí como un ligando radiomarcado del receptor.

## ES 2 308 018 T3

### *Ensayo para determinar la inhibición de liberación de LH*

El ensayo de liberación de LH se puede usar para demostrar la actividad antagonista de los compuestos, demostrada por una reducción de la liberación de LH inducida por GnRH.

#### *Preparación de glándulas hipofisarias*

Las glándulas hipofisarias obtenidas de ratas se preparan como sigue. Las ratas adecuadas son ratas macho Wistar (150-200 g) que se han mantenido a una temperatura constante (p. ej., 25°C) en un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. Las ratas se sacrifican por decapitación antes de sacar de forma aséptica las glándulas hipofisarias a un tubo que contiene solución salina equilibrada de Hank (HBSS). Después las glándulas se procesan por:

1. Centrifugación a 250 x g durante 5 minutos;

2. Aspiración de la solución de HBSS;

3. Transferencia de las glándulas a una placa petri antes de picarlas con un escalpelo;

4. Transferencia del tejido picado a un tubo de centrifuga suspendiendo el tejido tres veces sucesivas en 10 ml de partes alcuotas de HBSS que contiene colagenasa al 0,2% y hialuronidasa al 0,2%;

5. Dispersión de las células por agitación suave de la suspensión de tejido mientras el tubo se mantiene en un baño de agua a 37°C;

6. Aspiración de 20 a 30 veces usando una pipeta, dejando que los fragmentos de pituitaria no digeridos se depositen durante 3 a 5 minutos;

7. Aspiración de las células suspendidas seguido de centrifugación a 1200 x g durante 5 minutos;

8. Suspensión de nuevo de las células en medio de cultivo de DMEM que contiene NaHCO<sub>3</sub> al 0,37%, suero de caballo al 10%, suero bovino fetal al 2,5%, aminoácidos no esenciales al 1%, glutamina al 1% y gentamicina al 0,1%;

9. Tratamiento de los fragmentos de pituitaria sin digerir 3 veces con partes alcuotas de 30 ml de la colagenasa y hialuronidasa;

10. Agrupación de las suspensiones celulares y dilución a una concentración de 3 x 10<sup>5</sup> células/ml;

11. Se pone 1,0 ml de esta suspensión en cada uno de una bandeja de 24 pocillos, manteniéndose las células en una atmósfera humidificada de CO<sub>2</sub> al 5%/aire al 95% a 37°C durante 3 a 4 días

#### *Ensayo de los compuestos*

El compuesto de ensayo se disuelve en DMSO a una concentración final de 0,5% en el medio de incubación.

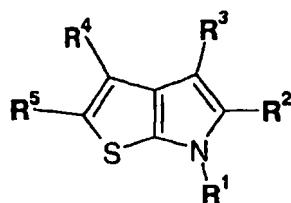
1,5 horas antes del ensayo, las células se lavan tres veces con DMEM que contiene NaHCO<sub>3</sub> al 0,37%, suero de caballo al 10%, suero bovino fetal al 2,5%, aminoácidos no esenciales al 1% (100X), glutamina al 1% (100X), penicilina/estreptomina al 1% (10.000 unidades por cada ml) y HEPES 25 mM a pH 7,4. Inmediatamente antes del ensayo, las células se lavan otra vez dos veces en este medio.

Después de esto, se añade 1 ml de medio de nueva aportación que contiene el compuesto de ensayo y GnRH 2 mM a dos pocillos. Para otros compuestos de ensayo (cuando se desea ensayar más de un compuesto), estos se añaden a otros pocillos respectivos por duplicado. La incubación después se lleva a cabo a 37°C durante tres horas.

Después de incubación, se analiza cada pocillo separando el medio del pocillo y centrifugando el medio a 2000 x g durante 15 minutos para separar cualquier material celular. Se separa el líquido sobrenadante y se ensaya el contenido de LH usando un análisis radioinmunológico de anticuerpo doble. Se usa la comparación con un control adecuado (no compuesto de ensayo) para determinar si el compuesto de ensayo reduce la liberación de LH. Los compuestos según la presente invención tienen actividad a una concentración de 1 nM a 5 μM.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



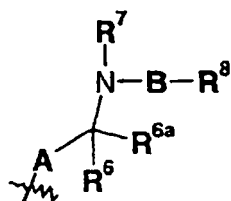
Fórmula (I)

en la que:

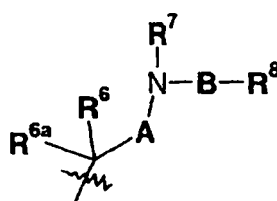
R<sup>1</sup> se selecciona de: hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido;

R<sup>2</sup> es un anillo aromático monocíclico opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes opcionales en R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de: alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, ciano, nitro, perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, perfluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, arilo, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>), R<sup>9</sup>O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, R<sup>9</sup>C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-, R<sup>9</sup>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-, R<sup>16</sup>S(O<sub>n</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>N- o halógeno; en los que w es un número entero entre 0 y 4, y R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se definen a continuación;

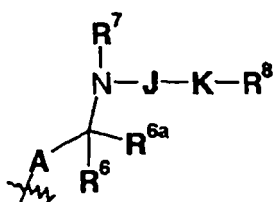
R<sup>3</sup> se selecciona de un grupo de Fórmula (IIa) a Fórmula (IIf):



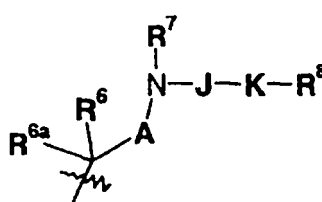
Fórmula (IIa)



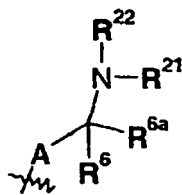
Fórmula (IIb)



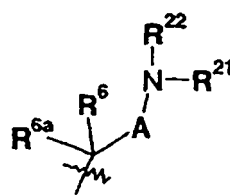
Fórmula (IIc)



Fórmula (II d)



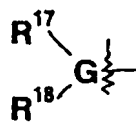
Fórmula (IIe)



Fórmula (II f)

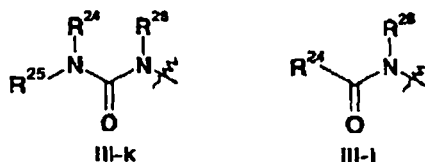
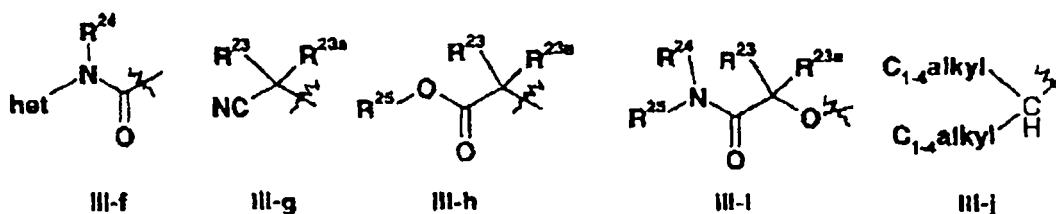
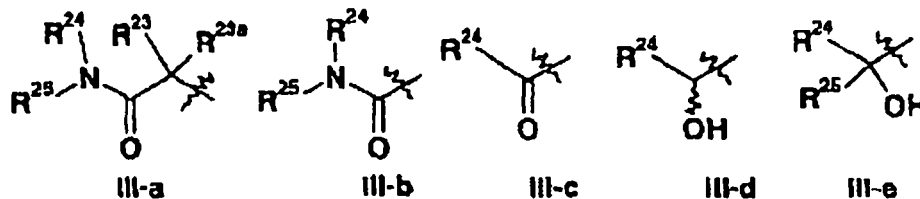
R<sup>4</sup> se selecciona de: hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>5</sup> es un grupo de fórmula (III):



Fórmula (III)

en el que el grupo de fórmula (III) se selecciona de uno de III-a a III-l,



en el que:

het representa un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S;

R<sup>23</sup> y R<sup>23a</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, fluoro o alquilo C<sub>1-8</sub>; o R<sup>23</sup> y R<sup>23a</sup> junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 3 a 7 miembros.

R<sup>24</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, -R<sup>d</sup>-Ar, en el que R<sup>d</sup> representa alquilenos C<sub>1-8</sub> y Ar representa arilo y anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de O, N y S;

R<sup>25</sup> se selecciona de hidrógeno; alquilo C<sub>1-8</sub> y arilo;

o cuando el grupo de fórmula (III) representa un grupo de fórmula III-a, III-b o III-i, entonces el grupo NR<sup>24</sup>(-R<sup>25</sup>) representa un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de O, N y S;

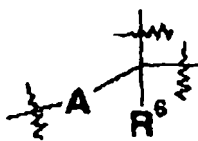
R<sup>26</sup> se selecciona de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, flúor, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo o aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), o R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> considerados juntos y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-7 miembros, o R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> considerados juntos y el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

## ES 2 308 018 T3

o cuando A no es un enlace directo, el grupo

5

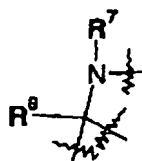


10

forma un anillo carbocíclico de 3-7 átomos de carbono o un anillo heterocíclico que contiene uno o más heteroátomos;

o el grupo

15



20

forma un anillo heterocíclico que contiene 3-7 átomos de carbono y uno o más heteroátomos;

25

$R^7$  se selecciona de: hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , aril-alquilo( $C_{1-6}$ ), arilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo( $C_{1-6}$ ),  $R^9O$ -alquilo( $C_{1-6}$ )-,  $R^9R^{10}N$ -alquilo( $C_{1-6}$ )-,

30

$R^9R^{10}NC(O)$ -alquilo( $C_{1-6}$ ),  $-C(NR^9R^{10})=NH$ ;

o cuando  $R^3$  es un grupo de fórmula (IIc) o (II d),  $R^7$  es de fórmula  $-J-K-R^8$ ;

35

$R^8$  se selecciona de:

(i) hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi( $C_{1-4}$ )-alquilo( $C_{1-4}$ ), hidroxilo, hidroxilo-alquilo  $C_{1-6}$ , ciano, N-alquil( $C_{1-4}$ )amino, N,N-di-alquil( $C_{1-4}$ )amino, alquil( $C_{1-6}$ )- $S(O_n)$ -,  $-O-R^b$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(O)-R^b$ ,  $-C(O)O-R^b$ ,  $-CONR^bR^c$ ,  $NH-C(O)-R^b$  o  $-S(O_n)NR^bR^c$ ,

40

en los que  $R^b$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, N-alquil( $C_{1-4}$ )amino, N,N-di-alquil( $C_{1-4}$ )amino, HO-alquil( $C_{2-4}$ )-NH- o HO-alquil( $C_{2-4}$ )-N-alquil( $C_{1-4}$ )-;

45

(ii) nitro cuando B es un grupo de fórmula (IV) y X es CH y p es 0;

(iii) cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo o aril-alquilo( $C_{1-6}$ ) cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$ ;

50

(iv)  $-(Q)$ -arilo,  $-(Q)$ -heterociclilo,  $-(Q)$ -arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$

en los que  $-(Q)$ - se selecciona de E, F o un enlace directo;

55

(v) heterociclilo o heterociclil-alquilo( $C_{1-6}$ ), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$ ;

(vi) un grupo seleccionado de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$ ;

60

$R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan independientemente de: hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo, aril-alquilo( $C_{1-6}$ ), un anillo carbocíclico de 3-7 átomos, heterociclilo, heterociclil-alquilo( $C_{1-6}$ ), o  $R^9$  y  $R^{10}$  considerados juntos pueden formar un anillo de 3-9 átomos, o  $R^9$  y  $R^{10}$  considerados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

65

$R^{11}$  se selecciona de: hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , o  $N(R^9R^{10})$ ;

$R^{12}$  se selecciona de: hidrógeno, hidroxilo,  $R^{17}R^{18}N(CH_2)_{cc}$ -,

## ES 2 308 018 T3

$R^{17}R^{18}C(O)(CH_2)_{cc-}$ , alquil( $C_{1-6}$ )- $C(O)N(R^9)(CH_2)_{cc-}$ , alquil( $C_{1-6}$ )- $SO_2N(R^9)$ -, aril- $SO_2N(R^9)$ -, perfluoroalquil ( $C_{1-3}$ )- $SO_2N(R^9)$ -, alquil( $C_{1-6}$ )- $N(R^9)SO_2$ -, aril- $N(R^9)SO_2$ -, perfluoroalquil( $C_{1-3}$ )- $N(R^9)SO_2$ -alcanoil( $C_{1-6}$ )- $N(R^9)SO_2$ -, aril- $C(O)N(R^9)SO_2$ -, alquil( $C_{1-6}$ )- $S(O_n)$ -, aril- $S(O_n)$ -, perfluoroalquilo  $C_{1-3}$ , perfluoroalcoxi  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , carboxi, halógeno, nitro o ciano;

5

$R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente de: hidrógeno, hidroxilo, oxo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcanoilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , ciano, nitro, perfluoroalquilo  $C_{1-3}$ , perfluoroalcoxi  $C_{1-3}$ , arilo, aril-alquilo( $C_{1-6}$ ),  $R^9O(CH_2)_s$ ,  $R^9(O)O(CH_2)_s$ -,  $R^9OC(O)(CH_2)_s$ -,  $R^{16}S(O_n)(CH_2)_s$ -,  $R^9R^{10}NC(O)(CH_2)_s$ - o halógeno;

10

$R^{15}$  se selecciona de: hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $R^{19}OC(O)$ -,  $R^9R^{10}NC(O)$ -,  $R^9C(O)$ -,  $R^9S(O_n)$ -,

$R^{16}$  se selecciona de: hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , perfluoroalquilo  $C_{1-3}$  o arilo;

$R^{17}$  se selecciona independientemente de: hidrógeno, hidroxilo, ciano o alquilo  $C_{1-6}$ ;

15

$R^{18}$  es un grupo de fórmula  $R^{18a}-C(R^9R^{10})_{0-1}$ - en la que  $R^{18a}$  se selecciona de:  $R^{19}OC(O)$ -,  $R^9R^{10}NC(O)$ -,  $R^9R^{10}N$ -,  $R^9C(O)$ -,  $R^9C(O)N(R^{10})$ -,  $R^9R^{10}NC(O)$ -,  $R^9R^{10}NC(O)N(R^{10})$ -,  $R^9SO_2N(R^{10})$ -,  $R^9R^{10}NSO_2N(R^{10})$ -,  $R^9C(O)O$ -,  $R^9OC(O)$ -,  $R^9R^{10}NC(O)O$ -,  $R^9O$ -,  $R^9S(O_n)$ -,  $R^9R^{10}NS(O_n)$ -, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , heterociclilo;

20

o  $R^{17}$  y  $R^{18}$  cuando se consideran juntos forman un anillo carbocíclico de 3-7 átomos o heterociclilo opcionalmente sustituido;

$R^{19}$  se selecciona de: hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo, aril-alquilo( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo  $C_{3-7}$ , heterociclilo o heterociclil-alquilo( $C_{1-6}$ );

25

$R^{20}$  se selecciona de  $R^{12}$  o  $R^{13}$ ;

$R^{21}$  y  $R^{22}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclil-alquilo( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, alqueno  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, alquino  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, -(alquil  $C_{1-5}$ )<sub>aa</sub>- $S(O_n)$ -(alquil  $C_{1-5}$ )<sub>bb</sub>-,  $R^9R^{10}N$ -alquilo( $C_{2-6}$ ),  $R^9O$ -alquilo( $C_{2-6}$ ) o  $R^9R^{10}NC(O)$ -alquilo( $C_{2-6}$ ), con la condición de que  $R^9$  y  $R^{10}$  independientemente o considerados juntos no son arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido; o

35

$R^{21}$  y  $R^{22}$  considerados juntos forman un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido;

en el que los sustituyentes opcionales de  $R^{21}$  y  $R^{22}$  se seleccionan independientemente de alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalcoxi  $C_{3-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halógeno,  $Hal_3C$ -,  $Hal_2CH$ -,  $HalCH_2$ -,  $Hal_3CO$ -,  $Hal_2CHO$  o  $HalCH_2O$ , en los que Hal representa halógeno,  $R^gCH_2O$ -,  $R^hC(O)N(R)$ -,  $R^hSO_2N(R)$ - o  $R^g-R^hN$ -, en los que  $R^g$  y  $R^h$  representan independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$ , o  $R^g-R^hN$ - representa un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido  $C_{3-8}$ , preferiblemente  $C_{3-6}$ , que opcionalmente contiene de 1 para 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de O, N y S, hidrógeno, o  $R^kC(O)O$ - o  $R^kC(O)$ -,  $R^k$  representa hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido o alquilo  $C_{1-6}$ ;

45

para la sustitución opcional del anillo heterocíclico representado por

$R^g-R^hN$ -, al menos un sustituyente se puede seleccionar independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo,  $CF_3O$ -,  $F_2CHO$ -, alcoxi  $C_{1-8}$ , alcoxi( $C_{1-8}$ )- $C(O)$ , fenoxicarbonilo, fenoxi, alcanoilo  $C_{1-8}$ , carboxi; alquil( $C_{1-8}$ )- $S(O_{nn})$  en el que nn es un número entero entre 0 y 2, hidroxilo; halógeno,  $R^mR^nN$ - en el que  $R^m$  y  $R^n$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , y nitro.

50

A se selecciona de:

55

(i) un enlace directo;

(ii) alqueno  $C_{1-5}$  opcionalmente sustituido en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de: alquilo  $C_{1-6}$ , arilo o aril-alquilo( $C_{1-6}$ );

60

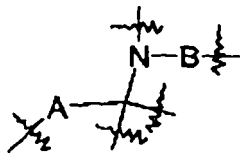
(iii) un anillo carbocíclico de 3-7 átomos;

(iv) un grupo carbonilo o  $-C(O)-C(R^dR^d)$ -, en el que  $R^d$  se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo  $C_{1-2}$ ;

65

o cuando  $R^3$  es un grupo de fórmula (IIa) o (IIb), el grupo

5



10 forma un anillo heterocíclico que contiene 3-7 átomos de carbono y uno o más heteroátomos;

o cuando  $R^3$  es un grupo de fórmula (IIa), (IIb), (IIc) o (IId), el grupo

15



20

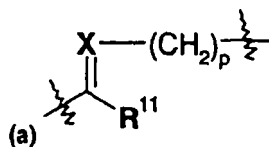
forma un anillo heterocíclico que contiene 3-7 átomos de carbono y uno o más heteroátomos;

25 B se selecciona de:

(i) un enlace directo;

(ii) un grupo de fórmula (IV)

30



35

Fórmula (IV)

40 en el que:

X se selecciona de N, CH o un anillo heterocíclico saturado,

en la que en la posición (a) la fórmula (IV) está unida al átomo de nitrógeno y el grupo  $(CH_2)_p$  está unido a  $R^8$ ; y

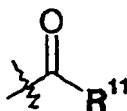
45

(iii) un grupo independientemente seleccionado de: alquileo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquenileno  $C_{3-6}$ , alquinilo  $C_{3-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , (alquil  $C_{1-5}$ )<sub>aa</sub>-S(O<sub>n</sub>)-(alquilo  $C_{1-5}$ )<sub>bb</sub>-, (alquil  $C_{1-5}$ )<sub>aa</sub>-O-(alquilo  $C_{1-5}$ )<sub>bb</sub>- o (alquil  $C_{1-5}$ )<sub>aa</sub>-N(R<sup>15</sup>)-(alquilo  $C_{1-5}$ )<sub>bb</sub>, en el que R<sup>15</sup> y la cadena (alquilo  $C_{1-5}$ )<sub>aa</sub> o (alquilo  $C_{1-5}$ )<sub>bb</sub> pueden unirse para formar un anillo;

50

o el grupo -B-R<sup>8</sup> representa un grupo de fórmula (V)

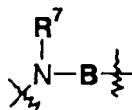
55



Fórmula (V);

60 o el grupo

65

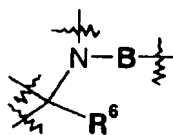


junto forma un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene 4-7 átomos de carbono;

## ES 2 308 018 T3

o el grupo

5



10

forma un anillo heterocíclico que contiene 3-7 átomos de carbono y uno o más heteroátomos;

E es -O-, -S(O<sub>n</sub>), -C(O)-, -NR<sup>15</sup>- o -C(R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>q</sub>;

15

F es -E(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>E-;

G se selecciona de: hidrógeno, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, N, O, S(O<sub>n</sub>), C(O), C(R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>, alquilenilo C<sub>2-6</sub>, alquinileno C<sub>2-6</sub>, heterociclilo o un enlace directo a R<sup>18</sup>,

20

J es un grupo de fórmula: -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-L-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>- en el que cuando s es mayor que 0, el grupo alquilenilo está opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, R<sup>g</sup>CH<sub>2</sub>O-, R<sup>h</sup>C(O)N(R)-, R<sup>h</sup>SO<sub>2</sub>N(R)- o R<sup>g</sup>-R<sup>h</sup>N-,

25

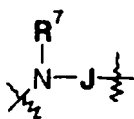
en los que R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>, o R<sup>g</sup>-R<sup>h</sup>N- representa un anillo heterocíclico C<sub>3-8</sub> que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de O, N y S,

hidrógeno, o R<sup>k</sup>C(O)O- o R<sup>k</sup>C(O)-, y R<sup>k</sup> representa hidrógeno, fenilo o alquilo C<sub>1-6</sub>,

30

o el grupo

35



40

junto forma un anillo heterocíclico que contiene 4-7 átomos de carbono;

45

K se selecciona de: un enlace directo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-S(O<sub>n</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-N(R<sup>18</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-C(O)N(R<sup>9</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-N(R<sup>9</sup>)C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-N(R<sup>9</sup>)C(O)N(R<sup>9</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-OC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-C(O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-N(R<sup>9</sup>)C(O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-OS(O<sub>n</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-S(O<sub>n</sub>)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-S(O<sub>2</sub>)N(R<sup>9</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>-N(R<sup>9</sup>)S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>-; en los que los grupos -(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>- están independientemente opcionalmente sustituidos con hidroxilo o alquilo C<sub>1-4</sub>;

L se selecciona de arilo o heterociclilo;

50

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 2;

p es un número entero de 0 a 4;

55

q es un número entero de 0 a 4;

r es un número entero de 0 a 4;

60

s es un número entero de 0 a 4;

s1 y s2 se seleccionan independientemente de un número entero de 0 a 4, y s1+s2 es menor o igual a 4; y

t es un número entero de 0 a 4;

65

aa y bb se seleccionan independientemente de 0 ó 1;

cc es un número entero de 0 a 2;

## ES 2 308 018 T3

con la condición de que

(i) cuando G es hidrógeno, halógeno, CN o NO<sub>2</sub>, entonces R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> están ambos ausentes;

5 (ii) cuando G es O, S(O<sub>n</sub>), C(O) o C(R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>1</sub>, entonces G está sustituido con un solo grupo independientemente seleccionado de la definición de R<sup>17</sup> o R<sup>18</sup>, y cuando G es un enlace directo a R<sup>18</sup> entonces G está sustituido con un solo grupo seleccionado de R<sup>18</sup>; y

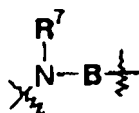
10 (iii) cuando R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula (IIb), B es un grupo de fórmula (TV), R<sup>8</sup> se selecciona del grupo (i) o (ii) anteriores, R<sup>11</sup> es un grupo de fórmula N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>) y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente, entonces R<sup>4</sup> no puede ser hidrógeno;

o una de sus sales, ésteres hidrolizables *in vivo* o solvatos.

15 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que R<sup>3</sup> se selecciona de un grupo de fórmula (IIa) o fórmula (IIb).

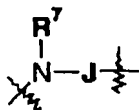
20 4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que B es alquileo C<sub>1-6</sub> o el grupo



30 forma un anillo heterocíclico C<sub>5-7</sub>.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que R<sup>3</sup> se selecciona de un grupo de fórmula (IIc) o fórmula (IId).

35 6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que el grupo



45 junto forma un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene 4-7 átomos de carbono.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que K se selecciona de: -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-N(R<sup>18</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-C(O)N(R<sup>18</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-N(R<sup>18</sup>)C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>18</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-NHS(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-.

50 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 5, 6 ó 7, en el que R<sup>8</sup> se selecciona de

(i) hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, ciano, alquil(C<sub>1-6</sub>)-S(O<sub>n</sub>)-, -O-R<sup>b</sup>, alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), -C(O)-R<sup>b</sup>, C(O)O-R<sup>b</sup>, -NH-C(O)-R<sup>b</sup>, N,N-di-alquil(C<sub>1-4</sub>)amino, -S(O<sub>n</sub>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>

55 en los que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>, y n es 0, 1 ó 2;

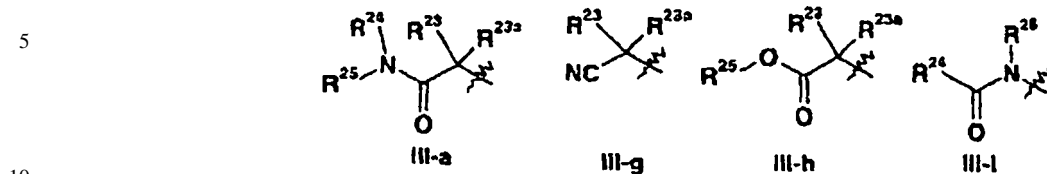
(ii) -(Q)-arilo;

60 (iii) heterociclilo C<sub>4-7</sub>, o

(iv) carbociclilo C<sub>3-7</sub>.

65

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el grupo de fórmula (III) se selecciona de uno de III-a, III-g, III-h, o III-l;



en el que:

$R^{23}$ ,  $R^{23a}$ ,  $R^{24}$  y  $R^{25}$  son como se han definido anteriormente.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que  $R^2$  se selecciona de una estructura de anillo aromático monocíclico opcionalmente sustituido en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano,  $NR^eR^f$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-8}$  o halógeno, en el que  $R^e$  y  $R^f$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o arilo.

11. Un compuesto seleccionado de:

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[1-oxa-2-metil-2-{4-(1,1-dióxidotetrahydro-3-tienil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol;

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(pirrolidin-1-ilcarbonilmetil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol;

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-{4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-b-ilmetil)piperazin-1-il}etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol;

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{3-hidroxipirrolidin-1-ilcarbonil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol;

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{3-oxo-3-pirrolidin-1-ilprop-2-il}piperazin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol; y

2-[1,1-Dimetil-2-oxo-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)etil]-4-[2-(4-{morfolinocarbonil}piperidin-1-il)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol;

o una de sus sales, ésteres hidrolizables *in vivo* o solvatos.

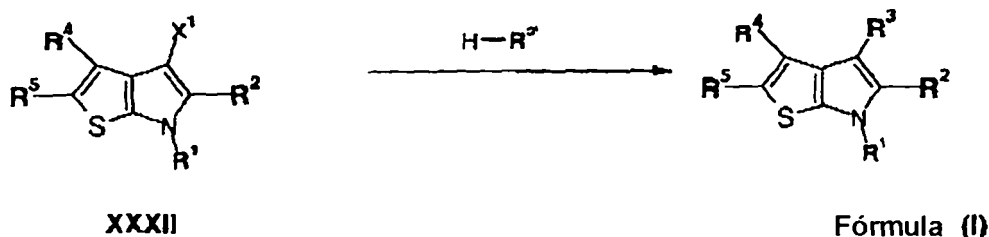
12. Un compuesto, o su sal, éster hidrolizable *in vivo* o solvato, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para usar como un medicamento.

13. Una formulación farmacéutica que comprende compuesto, o su sal, éster hidrolizable *in vivo* o solvato, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

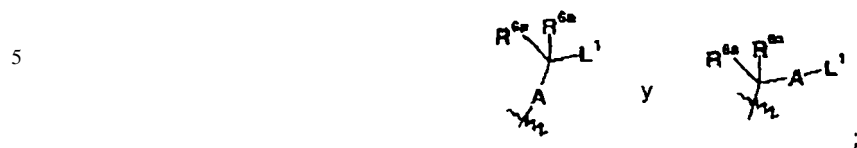
14. Uso de un compuesto, o su sal, éster hidrolizable *in vivo* o solvato, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la fabricación de un medicamento para administrar a un paciente, para tratar y/o prevenir terapéuticamente una afección relacionada con hormonas sexuales en el paciente.

15. Un procedimiento para producir un compuesto, o su sal, éster hidrolizable *in vivo* o solvato, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el procedimiento comprende una etapa de reacción seleccionada de una cualquiera de (a) a (i):

(a) Reacción de un compuesto de fórmula XXXII con un compuesto de fórmula  $H-R^2$  para formar un compuesto de fórmula (I),

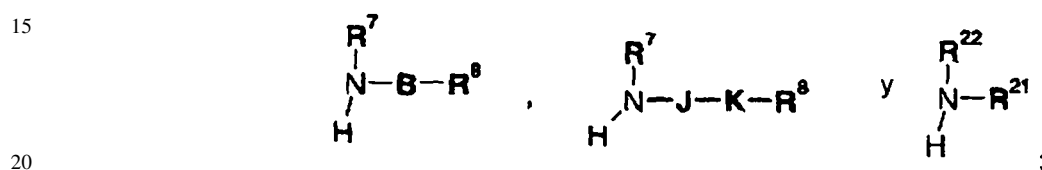


en la que X1 se selecciona de:

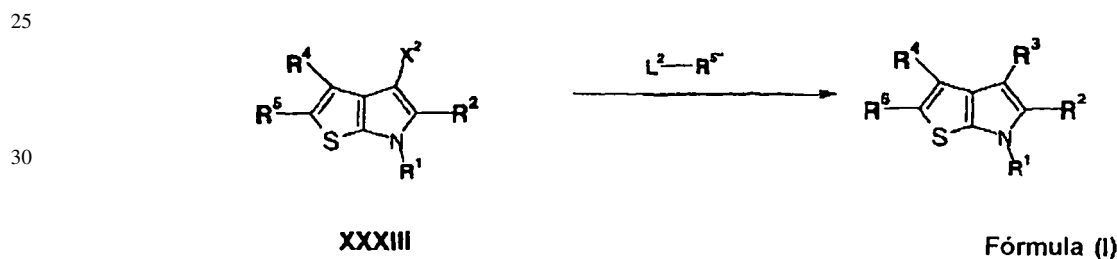


10 L<sup>1</sup> es un grupo desplazable; y

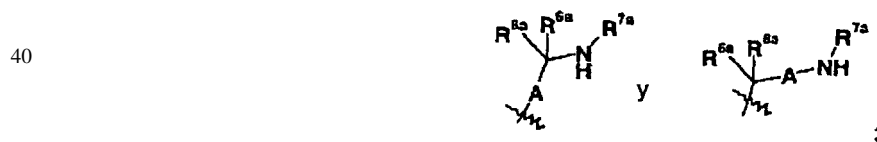
H-R<sup>5'</sup> se selecciona de:



(b) Reacción de un compuesto de fórmula XXXIII con un compuesto de fórmula L<sup>2</sup>-R<sup>5''</sup> para formar un compuesto de fórmula (I),



35 en la que X<sup>2</sup> se selecciona de:



45 R<sup>7a</sup> se selecciona de la definición anterior de R<sup>7</sup> o R<sup>22</sup>, y

L<sup>2</sup>-R<sup>5''</sup> se selecciona de:



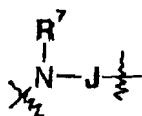
55 (c) Para los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula (IIa), (IIb), (IIc) o (IId) y R<sup>7</sup> es distinto de una parte de un anillo heterocíclico o hidrógeno, reacción de un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula (IIa), (IIb), (IIc) o (IId) y R<sup>7</sup> es hidrógeno con un grupo de fórmula L<sup>3</sup>-R<sup>7a</sup>, en la que R<sup>7a</sup> es como se ha definido anteriormente para R<sup>7</sup> con la exclusión de hidrógeno y L<sup>3</sup> es un grupo desplazable;

60 (d) Para los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula (IIe) o (IIf) y R<sup>21</sup> es distinto de hidrógeno, reacción de un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula (IIe) o (IIf) y R<sup>21</sup> es hidrógeno con un grupo de fórmula L<sup>4</sup>-R<sup>21a</sup>, en la que R<sup>21a</sup> es como se ha definido anteriormente para R<sup>21</sup> con la exclusión de hidrógeno y L<sup>4</sup> es un grupo desplazable;

65 (e) Para los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula (IIe) o (IIf) y R<sup>22</sup> es distinto de hidrógeno, reacción de un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula (IIe) o (IIf) y R<sup>22</sup> es hidrógeno con un grupo de fórmula L<sup>5</sup>-R<sup>22a</sup>, en la que R<sup>22a</sup> es como se ha definido anteriormente para R<sup>22</sup> con la exclusión de hidrógeno y L<sup>5</sup> es un grupo desplazable;

(f) Para los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula (IIc) o (IId) y el grupo

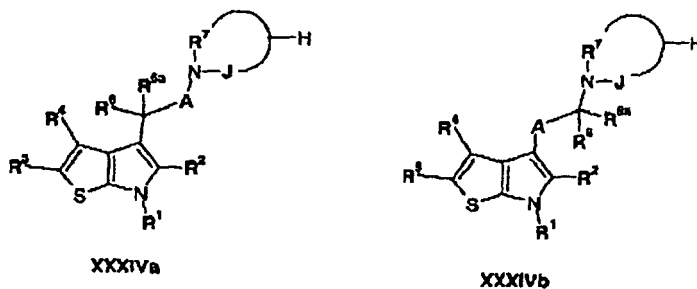
5



10

junto forma un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene 4-7 átomos de carbono, reacción de un compuesto de fórmula XXXIVa o XXXIVb, con un compuesto de fórmula L<sup>6</sup>-K-R<sup>8</sup>, en la que L<sup>6</sup> es un grupo desplazable

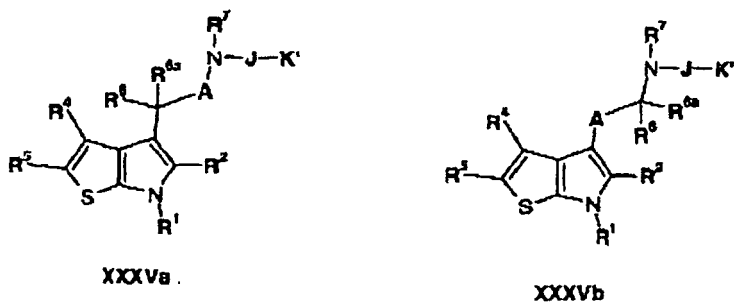
15



25

(g) Para compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula (IIc) o (IId), reacción de un compuesto de fórmula XXXVa o XXXVb, con un compuesto de fórmula L<sup>7</sup>-K'-R<sup>8</sup>, en la que L<sup>7</sup> es un grupo desplazable, y en la que los grupos K' y K'' comprenden grupos que cuando reaccionan juntos forman K,

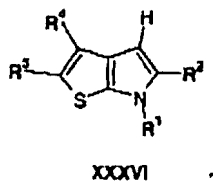
35



45

(h) reacción de un compuesto de fórmula XXXVI con un compuesto electrófilo de fórmula L<sup>8</sup>-R<sup>5</sup>, en la que L<sup>8</sup> es un grupo desplazable

55



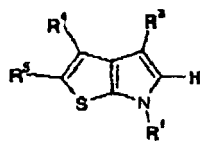
60

65

## ES 2 308 018 T3

(i) reacción de un compuesto de fórmula XXXVII con un compuesto de fórmula  $L^8-R^5$ , en la que  $L^8$  es un grupo desplazable

5



10

XXXVII

15 y posteriormente, si es necesario:

i) conversión de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);

ii) eliminación de cualquier grupo protector;

20

iii) formación de una sal, éster hidrolizable *in vivo* o solvato.

25

30

35

40

45

50

55

60

65