

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 872 555**

(51) Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01) **A61K 31/5355** (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) **A61K 39/00** (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) **C07K 16/28** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2016 PCT/CA2016/050734**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2016 WO16205942**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2016 E 16813437 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.03.2021 EP 3322711**

(54) Título: **Inhibidores de HPK1 y métodos de uso de los mismos**

(30) Prioridad:

25.06.2015 US 201562184348 P

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

02.11.2021

(73) Titular/es:

**UNIVERSITY HEALTH NETWORK (100.0%)
190 Elizabeth Street, R. Fraser Elliott Building -
Room 1S-417
Toronto, Ontario M5G 2C4, CA**

(72) Inventor/es:

**SAMPSON, PETER BRENT;
PATEL, NARENDRA KUMAR B.;
PAULS, HEINZ W.;
LI, SZE-WAN;
NG, GRACE;
LAUFER, RADOSLAW;
LIU, YONG y
LANG, YUNHUI**

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

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

ES 2 872 555 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

Inhibidores de HPK1 y métodos de uso de los mismos

Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/184.348, presentada el 25 de junio de 2015.

Antecedentes

La cinasa de progenitores hematopoyéticos 1 (HPK1) es una serina/treonina cinasa Ste20 restringida a células hematopoyéticas. La actividad cinasa de HPK1 puede inducirse mediante la activación de señales generadas por diversos receptores de superficie celular diferentes encontrados en células hematopoyéticas tras la unión al ligando.

La unión al ligando o la reticulación mediada por anticuerpo de los receptores de células T (TCR), el receptor del antígeno de células B (BCR) (Liou *et al.*, 2000, *Immunity* 12:399), el receptor del factor de crecimiento transformante β (TGF- β R) (Wang *et al.*, 1997, *J. Biol. Chem.* 272:22771; Zhou *et al.*, 1999, *J. Biol. Chem.* 274:13133), el receptor de eritropoyetina (EPOR) (Nagata *et al.*, 1999, *Blood* 93:3347) y Fas (Chen *et al.*, 1999, *Oncogene* 18:7370) puede inducir la actividad cinasa de HPK1. Cada receptor utiliza mecanismos de señalización únicos, pero a veces superpuestos, para activar HPK1. La HPK1 actúa como modulador por disminución de las funciones de células T y B a través de las rutas de AP-1, NFKB, Erk2 y Fos; por ejemplo, HPK1 se ha implicado como regulador negativo de la transducción de señales en células T a través de la fosforilación y la activación de la proteína adaptadora del receptor de células T SLP-76 (Di Bartolo *et al.*, 2007, *J. Exp. Med.* 204:681), lo que conduce a la posterior regulación por disminución de las rutas de AP-1 y Erk2. En las células B, HPK1 regula por disminución la señalización del receptor de células B (BCR) a través de la fosforilación del parólogo de SLP-76 BLINK (Wang *et al.*, 2012, *J. Biol. Chem.* 287:11037).

Por tanto, HPK1 se visualiza ahora como posible diana para intervención terapéutica. Por ejemplo, se ha notificado que HPK1 puede ser una diana novedosa para la inmunoterapia contra el cáncer (Sawasdikosol *et al.*, *Immunol Res.* Diciembre de 2012;54(1-3):262-5). Específicamente, la alteración dirigida de alelos de HPK1 confiere a las células T una elevada producción de citocinas Th1 en respuesta a la unión al TCR. Las células T HPK1 (-/-) proliferan más rápidamente que las homólogas silvestres con el mismo haplotipo y son resistentes a la supresión mediada por la prostaglandina E2 (PGE(2)). Lo más sorprendente es que ratones que recibieron transferencia adoptiva de células T HPK1 (-/-) se volvieron resistentes al crecimiento tumoral del pulmón. Además, la pérdida de HPK1 de las células dendríticas (DC) les otorga capacidad de presentación de antígenos superior, lo que permiten que las DC HPK1 (-/-) provoquen una respuesta inmunitaria antitumoral más potente cuando se usan como vacuna contra el cáncer.

Cuando se evalúa si un inhibidor de molécula pequeña de HPK1 capturaría el fenotipo de ratones con alteración dirigida del gen, es importante considerar los papeles no catalíticos de la proteína. En particular, aunque HPK1 de longitud completa puede fomentar la activación medida por TCR del potenciador de cadena ligera kappa del factor nuclear de la ruta de células B activadas (NF- κ B), el producto de escisión catalíticamente inactivo HPK1-C puede suprimir la activación de NF- κ B tras la reestimulación del TCR, lo que conduce a la muerte celular inducida por la activación (AICD) (Brenner *et al.*, *EMBO J.* 2005, 24:4279). Tomando en conjunto los papeles catalíticos y no catalíticos de HPK1, es posible que el bloqueo de la actividad cinasa de HPK1 con un inhibidor de molécula pequeña pueda fomentar la activación de células B y T, lo que conduce a una inmunidad antitumoral superior, aunque también facilita la AICD, ayudando a mantener la tolerancia inmunitaria periférica. Los efectos exactos de un inhibidor de HPK1 se corroborarían mediante pruebas en modelos de ratón de cáncer, tales como xenoinjertos tumorales singénicos. Dado que HPK1 no se expresa en ningún órgano principal, fuera del sistema hematopoyético, es menos probable que un inhibidor de la actividad cinasa de HPK1 provoque algún efecto secundario grave.

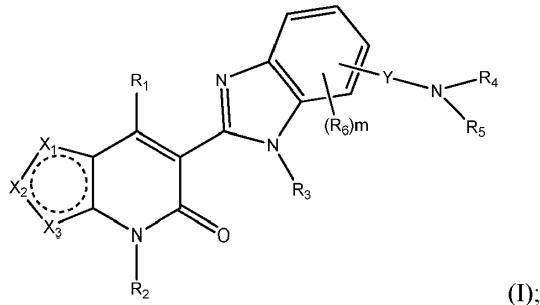
En vista de lo anterior, existe la necesidad en la técnica de compuestos novedosos que puedan inhibir HPK1.

Sumario de la invención

El solicitante ha descubierto ahora que determinados compuestos de tienopiridinona son inhibidores de HPK1 (véase el ejemplo B). También tienen actividades inhibidoras contra FLT3 y LCK (véase el ejemplo C). Además, se ha demostrado que determinados compuestos de tienopiridinona, como inhibidores de HPK1 sola, y en combinación con anticuerpos anti-PD-1, son eficaces en modelos preclínicos con determinados tipos de célula cancerosas (véase el ejemplo E). Las terapias de combinación particulares dadas a conocer en el presente documento demuestran una actividad biológica sorprendente con efectos anticancerígenos significativos. Específicamente, con la combinación de inhibidores de HPK1 y anticuerpos anti-PD-1, ahora se han demostrado respuestas significativas tras el bloqueo de PD-1/PD-L1 en carcinoma de colon CT26.WT. Basándose en estos descubrimientos, en el presente documento se dan a conocer compuestos de tienopiridinona, composiciones farmacéuticas de los mismos y métodos de uso de los mismos.

Las realizaciones de la invención son tal como se definen en las reivindicaciones adjuntas. A continuación se describen realizaciones ilustrativas adicionales.

Una realización de la divulgación es un compuesto representado por la fórmula estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los valores para cada una de las variables se proporcionan a continuación.

- 5 Otra realización de la divulgación es una composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto representado por la fórmula estructural (I) descrita anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Otra realización de la divulgación es un método de tratamiento de un sujeto con una enfermedad que puede regularse por HPK1, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización es un método de inhibición de la actividad de HPK1 en un sujeto que necesita la inhibición de la actividad de HPK1, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Otra realización es un compuesto representado por la fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia. En algunas realizaciones, la terapia es para tratar a un sujeto con cáncer. Alternativamente, la terapia es para inhibir la actividad de HPK1 en un sujeto que necesita la inhibición de la actividad de HPK1.

Otra realización es el uso de un compuesto representado por la fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto con cáncer.

20 Otra realización es el uso de un compuesto representado por la fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de HPK1 en un sujeto que necesita la inhibición de la actividad de HPK1.

25 La presente divulgación también se refiere a un método de tratamiento de un sujeto con cáncer, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un inhibidor de HPK1 (por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula estructural (I)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo tratamiento contra el cáncer eficaz (por ejemplo, un agente quimioterápico, un agente terapéutico dirigido, radiación o cirugía). En un ejemplo, el segundo tratamiento contra el cáncer es un inhibidor de PD-1.

30 La presente divulgación también se refiere a un método de tratamiento de un sujeto con cáncer, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un inhibidor de HPK1 (por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula estructural (I)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad eficaz de un agente inmunomodulador, tal como un inhibidor del punto de control (por ejemplo, anticuerpo anti-PD-1, anticuerpo anti-CTLA4 o anticuerpo anti-PD-L1), o un inhibidor de la oxidación del triptófano (por ejemplo, inhibidor de IDO1, IDO2 o TDO2). En un ejemplo, el agente inmunomodulador es anticuerpo anti-PD-1.

35 En una realización, la presente divulgación proporciona además el uso de un inhibidor de HPK1 (por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto con cáncer, en combinación con un inhibidor de PD-1, tal como nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BMS 936559, MPDL3280A, MSB0010718C o MEDI4736. Preferiblemente, el inhibidor de PD-1 es nivolumab. Alternativamente, el inhibidor de PD-1 es pembrolizumab. En una realización, el inhibidor de PD-1 es anticuerpo anti-PD1.

40 En una alternativa, el inhibidor de HPK1 se administra con una cantidad eficaz de una o más de otras terapias contra el cáncer, y preferiblemente en combinación con un inhibidor de PD-1.

Breve descripción de los dibujos

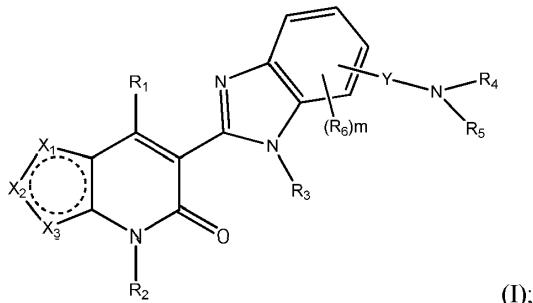
La figura 1 muestra el efecto inhibidor del compuesto ejemplo A30 contra la fosforilación de serina 376 de SLP-76 en células Jurkat E6.1 estimuladas con α -CD3.

La figura 2 es un gráfico que ilustra el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral tras la administración de compuesto A1 solo y en combinación con un anticuerpo anti-PD1.

La figura 3 muestra el efecto del compuesto ejemplo A30 en el modelo de progresión de la enfermedad por EAE.

Descripción detallada de la invención

- 5 En una primera realización, la divulgación se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I):



o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

uno de X_1 , X_2 y X_3 es S, los otros dos son cada uno independientemente CR, en el que R es -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-heterociclico monocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-fenilo opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-heteroarilo monocíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₆-C₁₂) en puente opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-heterociclico en puente de 6-12 miembros opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-heteroarilo bicíclico de 7-12 miembros opcionalmente sustituido o -(CH₂)_n-heteroarilo bicíclico de 7-12 miembros opcionalmente sustituido;

- 15 Y es un enlace, -CH₂-, -C(=O)-;

R₁ es -NR^aR^b o -OR^{a1};

20 R^a en cada aparición es independientemente -H, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-heterociclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₆-C₁₂) en puente opcionalmente sustituido o -(CH₂)_n-heterociclico en puente de 6-12 miembros opcionalmente sustituido;

25 R^b en cada aparición es independientemente -H o -alquilo (C₁-C₆); o,

R^a y R^b, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman -heterociclico (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido;

30 R^{a1} en cada aparición es independientemente -H, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido; o

R₂ y R₃ son cada uno independientemente -H o -alquilo (C₁-C₆);

35 R₄ y R₅ son cada uno independientemente -H, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₆-C₁₂) en puente opcionalmente sustituido o heterociclico en puente de 6-12 miembros opcionalmente sustituido; o

R₄ y R₅, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman heterociclico de 4-10 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido o heterociclico en puente de 6-12 miembros opcionalmente sustituido;

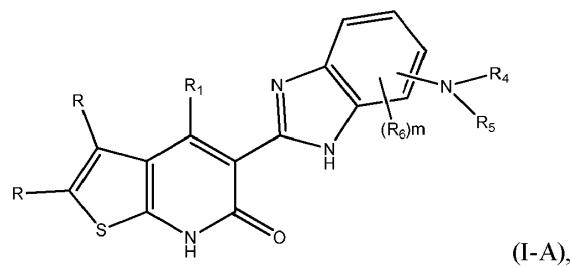
- 35 R₆ en cada aparición es independientemente -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, -alquilo (C₁-C₆), -haloalquilo (C₁-C₆), -alquenilo (C₂-C₆), -alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), -alcoxilo (C₁-C₆), -haloalcoxilo (C₁-C₆), -alquilen (C₁-C₆)-OH o -alquilen (C₁-C₆)-NH₂;

m es 0, 1, 2 o 3; y

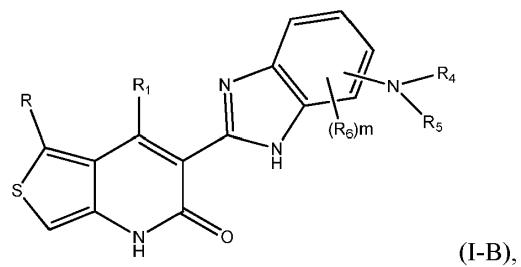
n es 0, 1 o 2.

- 40 En una segunda realización, se da a conocer un compuesto representado por la fórmula estructural (I-A)-(I-C), (II-A)-

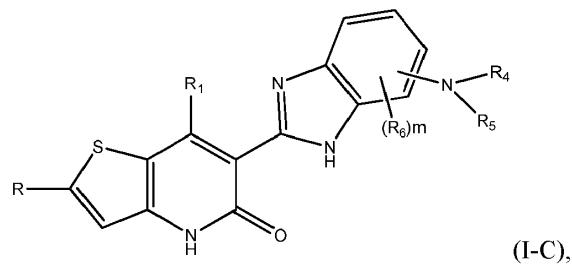
(II-C) o (III-A)-(III-C):



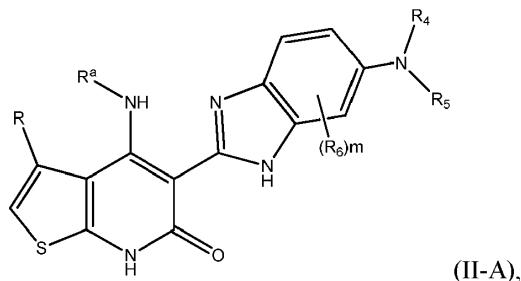
(I-A),



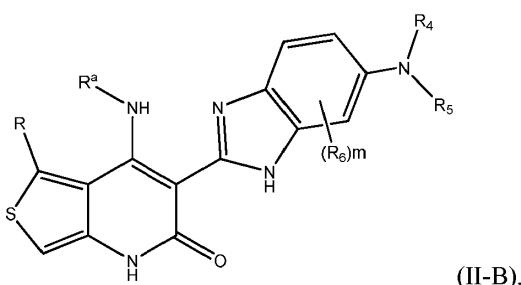
(I-B),



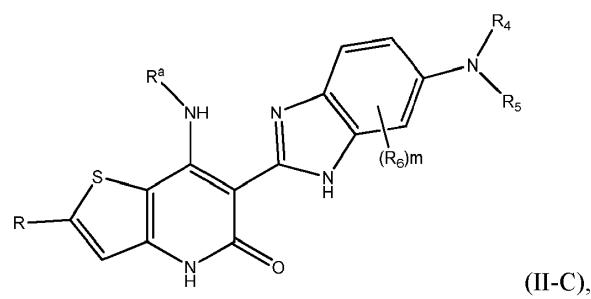
(I-C),



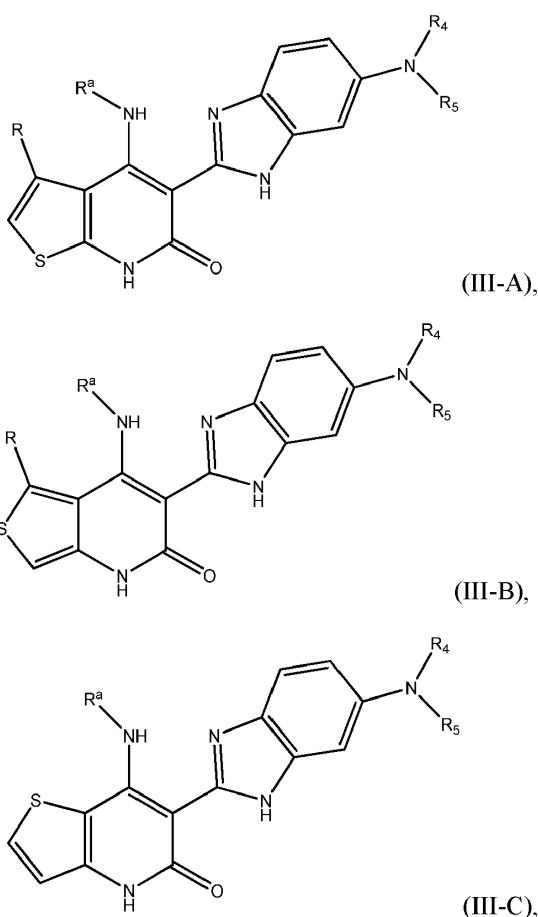
(II-A),



(II-B),



(II-C),



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los valores para las variables en las fórmulas estructurales (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) y (III-A)-(III-C) son tal como se describen para la fórmula estructural (I).

En una tercera realización, se da a conocer un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) o (III-A)-(III-C), en el que R₄ y R₅, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman heterociclo monocíclico de 4-7 miembros o heterociclo en puente de 6-12 miembros, en el que el heterociclo monocíclico de 4-7 miembros o heterociclo en puente de 6-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, oxo, -alquilo (C₁-C₄), -haloalquilo (C₁-C₄), -alcoxilo (C₁-C₄), -haloalcoxilo (C₁-C₄), -alquilen (C₁-C₄)-OH o -alquilen (C₁-C₄)-NH₂. Los valores para las demás variables son tal como se describen para la fórmula estructural (I).

En una cuarta realización, se da a conocer un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) o (III-A)-(III-C), en el que R^a en cada aparición es independientemente -H, -alquilo (C₁-C₆), -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₃-C₇), -(CH₂)_n-heterociclico monocíclico de 4-7 miembros, -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₆-C₁₂) en puente, -(CH₂)_n-heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; o -(CH₂)_n-heterociclico en puente de 6-12 miembros, en el que el -alquilo (C₁-C₆), -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₃-C₇), -(CH₂)_n-heterociclico monocíclico de 4-7 miembros, -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₆-C₁₂) en puente, -(CH₂)_n-heteroarilo de 5-10 miembros o -(CH₂)_n-heterociclico en puente de 6-12 miembros, está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, oxo, -alquilo (C₁-C₄), -haloalquilo (C₁-C₄), -alcoxilo (C₁-C₄), -haloalcoxilo (C₁-C₄), -alquilen (C₁-C₄)-OH o -alquilen (C₁-C₄)-NH₂, y los valores para las demás variables son tal como se describieron anteriormente para la fórmula estructural (I), o en la tercera realización.

En una quinta realización, se da a conocer un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) o (III-A)-(III-C), en el que R es H, -F, -Cl, -Br, -OH, -alquilo (C₁-C₄), -haloalquilo (C₁-C₄), -alcoxilo (C₁-C₄), -alquilen (C₁-C₄)-OH o heterociclico monocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de -F, -Cl, -Br, -OH, -alquilo (C₁-C₄), -haloalquilo (C₁-C₄) o -alcoxilo (C₁-C₄), y los valores para las demás variables son tal como se describieron anteriormente para la fórmula estructural (I), o en la tercera o cuarta realización.

En una sexta realización, se da a conocer un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) o (III-A)-(III-C), en el que R₄ y R₅, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman -N-alquil-piperazinilo o morfolinilo, en el que el piperazinilo o morfolinilo está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de -F, -Cl, -Br, -OH, -alquilo (C₁-C₄), -haloalquilo (C₁-C₄) o -alcoxilo (C₁-C₄), y los valores para las demás variables son tal

como se describieron anteriormente para la fórmula estructural (I), o en la tercera, cuarta o quinta realización.

En una séptima realización, se da a conocer un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) o (III-A)-(III-C), en el que R^a en cada aparición es independientemente -H, -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₃-C₆), -(CH₂)_n-heterociclico de 3-6 miembros, en el que el -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₃-C₆) o -(CH₂)_n-heterociclico de

5 3-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, -alquilo (C₁-C₄) o -alcoxilo (C₁-C₄); y n es 0 o 1, y los valores para las demás variables son tal como se describieron anteriormente para la fórmula estructural (I), o en la tercera, cuarta, quinta o sexta realización.

En una octava realización, se da a conocer un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) o (III-A)-(III-C), en el que R es H, -alquilo (C₁-C₄), -alcoxilo (C₁-C₄), N-piperazinilo opcionalmente sustituido con -CO₂-alquilo (C₁-C₄), y los valores para las demás variables son tal como se describieron anteriormente para la fórmula estructural (I), o en la tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima realización. Alternativamente, R es H.

10 En una novena realización, se da a conocer un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) o (III-A)-(III-C), en el que R₄ y R₅, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman -N-metil-piperazinilo o morfolinilo, ambos de los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o dos metilo, y los valores para las demás variables son tal como se describieron anteriormente para la fórmula estructural (I), o en la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava realización.

15 En una décima realización, se da a conocer un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) o (III-A)-(III-C), en el que R^a en cada aparición es independientemente -H; -cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido con -OH; -(CH₂)_n-tetrahidro-2H-pirano; morfolinilo; piperidinilo opcionalmente sustituido con -F, -OH o metilo; o tetrahidrofurano; y n es 0 o 1, y los valores para las demás variables son tal como se describieron anteriormente para la fórmula estructural (I), o en la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena realización.

20 La invención también incluye los compuestos representados por la estructura y/o descritos por su nombre en la exemplificación. La invención incluye tanto la forma neutra (base libre) de estos compuestos así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los tratamientos con y/o usos de estos compuestos incluyen la forma neutra de estos compuestos así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 El término "alquilo", usado solo o como parte de un resto más grande, tal como "alcoxilo" o "haloalquilo", y similares, significa radical hidrocarbonado saturado monovalente alifático de cadena lineal o ramificado. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo tiene normalmente 1-6 átomos de carbono, es decir, alquilo (C₁-C₆). Tal como se usa en el presente documento, un grupo "alquilo (C₁-C₆)" significa un radical que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, etc.

30 "Alcoxilo" significa un radical alquilo unido a través de un átomo de unión a oxígeno, representado por -O-alquilo. Por ejemplo, "alcoxilo (C₁-C₄)" incluye metoxilo, etoxilo, propoxilo y butoxilo.

35 Los términos "haloalquilo" y "haloalcoxilo" significan alquilo o alcoxilo, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I. Preferiblemente, el halógeno en un haloalquilo o haloalcoxilo es F.

40 "Alquenilo" significa radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificado que contiene al menos un doble enlace. Alquenilo puede ser monoinsaturado o poliinsaturado, y puede existir en la configuración E o Z. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquenilo tiene normalmente 2-6 átomos de carbono, es decir, alquenilo (C₂-C₆). Por ejemplo, "alquenilo (C₂-C₆)" significa un radical que tiene desde 2 hasta 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada.

45 "Alquinilo" significa radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificado que contiene al menos un triple enlace. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquinilo tiene normalmente 2-6 átomos de carbono, es decir, alquinilo (C₂-C₆). Por ejemplo, "alquinilo (C₂-C₆)" significa un radical que tiene desde 2 hasta 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada.

50 "Cicloalquilo" significa un radical hidrocarbonado saturado alifático cíclico, que contiene normalmente desde 3 hasta 8 átomos de carbono de anillo, es decir, cicloalquilo (C₃-C₈). Cicloalquilo (C₃-C₈) incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

55 Tal como se usa en el presente documento, el término "en puente", usado solo o como parte de un resto más grande como en "cicloalquilo en puente" o "heterociclico en puente", se refiere a un sistema de anillos que incluye dos anillos que comparten al menos tres átomos de anillo adyacentes. Cicloalquilo en puente contiene normalmente 6-12 átomos de carbono de anillo. Heterociclico en puente tiene normalmente 6-12 átomos de anillo seleccionados de carbono y al menos un (normalmente de 1 a 4, más normalmente 1 o 2) heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre).

El término "arilo", usado solo o como parte de un resto más grande como en "arilalquilo", "arilalcoxilo" o "ariloxialquilo", significa un anillo aromático carbocíclico. También incluye un anillo de fenilo condensado con un grupo cicloalquilo. El término "arilo" puede usarse de manera intercambiable con los términos "anillo de arilo" "anillo aromático carbocíclico", "grupo arilo" y "grupo aromático carbocíclico". Un grupo arilo tiene normalmente de seis a catorce átomos de anillos. Los ejemplos incluyen fenilo, naftilo, antracenilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fluorenilo, indanilo, indenilo y similares. Un "grupo arilo sustituido" está sustituido en uno cualquiera o más de un átomo de carbono de anillo sustituible, que es un átomo de carbono de anillo unido a un hidrógeno.

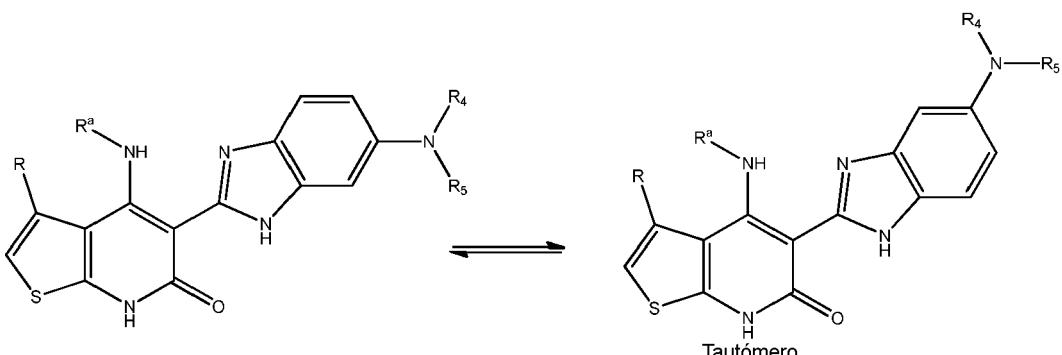
El término "heteroarilo", "heteroaromático", "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo", "anillo heteroaromático" y "grupo heteroaromático" se usan de manera intercambiable en el presente documento. "Heteroarilo", cuando se usa solo o como parte de un resto más grande como en "heteroarilalquilo" o "heteroarilalcoxilo", se refiere a grupos de anillos aromáticos que tienen de cinco a catorce átomos de anillo seleccionados de carbono y al menos un (normalmente de 1 a 4, más normalmente 1 o 2) heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre). "Heteroarilo" incluye anillos monocíclicos y anillos policíclicos en los que un anillo heteroaromático monocíclico se condensa con uno o más de un anillo de arilo, heterocíclico o heteroaromático. Como tal, "heteroarilo de 5-14 miembros" incluye sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5-6 miembros monocíclicos incluyen furanilo (por ejemplo, 2-furanilo, 3-furanilo), imidazolilo (por ejemplo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo, triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo, 5-triazolilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazolilo) y tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo). Los ejemplos de grupos heteroarilo aromáticos policíclicos incluyen carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indazolilo, isoindolilo, acridinilo o bencisoxazolilo. Un "grupo heteroarilo sustituido" está sustituido en uno cualquiera o más de un átomo de anillo sustituible, que es un átomo de carbono de anillo o un átomo de nitrógeno de anillo unido a un hidrógeno.

"Heterociclico" significa un radical de anillo de 3-12 miembros no aromático saturado o insaturado que contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces. Puede ser monocíclico, bicíclico, tricíclico o estar condensado. El heterocicloalquilo contiene de 1 a 4 heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de N, O o S. El anillo de heterociclico contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces y/o está opcionalmente condensado con uno o más anillos aromáticos (por ejemplo, anillo de fenilo). Se pretende que el término "heterociclico" incluya todas las formas isoméricas posibles. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, azetidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, dihidroimidazol, dihidrofuranilo, dihidropiranilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrotienilo, dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo, tetrahidroimidazol, tetrahidrofuranilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotienilo, tetrahidropiridinilo, tetrahydropirimidinilo, tetrahydrotiofenilo y tetrahydrotiopiranilo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo policíclicos incluyen dihidroindolilo, dihydroisoindolilo, dihydrobencimidazolilo, dihydrobenzotienilo, dihydrobenzofuranilo, dihydroisobenzofuranilo, dihydrobenzotriazolilo, dihydrobenzotiazolilo, dihydrobenzoxazolilo, dihydroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, dihydroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, dihydroindazolilo, dihydroacridinilo, tetrahydroacridinilo, dihydrobencisoxazolilo, cromano, cromeno, isocromano e isocromeno.

Determinados compuestos descritos en el presente documento pueden existir en diversas formas estereoquímicas o tautoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que difieren únicamente en su disposición espacial. Cuando un compuesto dado a conocer se nombra o representa por su estructura sin indicar la estereoquímica, se entiende que el nombre o la estructura abarca todos los posibles estereoisómeros, isómeros geométricos, incluyendo estereoisómeros o isómeros geométricos esencialmente puros, así como una combinación de los mismos.

En determinados casos, existen formas tautoméricas de los compuestos dados a conocer, tal como las estructuras tautoméricas mostradas a continuación:



Debe entenderse que, cuando un compuesto en el presente documento está representado por una fórmula estructural o denominado por un nombre químico en el presente documento, todas las otras formas tautoméricas que pueden existir para el compuesto están abarcadas por la fórmula estructural.

5 Determinados compuestos dados a conocer pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que difieren únicamente en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, lo más habitualmente debido a que contienen un átomo de carbono asimétricamente sustituido que actúa como centro quiral. "Enantiómero" significa uno de un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. Los diastereómeros son estereoisómeros que contienen dos o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos. Los "isómeros geométricos" son estereoisómeros que difieren en la orientación de los átomos sustituyentes en relación con un doble enlace carbono-carbono, con un anillo de carbociclo o con un sistema bicíclico en puente.

10 Cuando un isómero geométrico se representa por su nombre o estructura, debe entenderse que la pureza del isómero geométrico del isómero geométrico nombrado o representado es al menos el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 99 % o el 99,9 % en peso puro. La pureza del isómero geométrico se determina dividiendo el peso del isómero geométrico nombrado o representado en la mezcla entre el peso total de todos los isómeros geométricos en la mezcla.

15 Cuando la estereoquímica de un compuesto dado a conocer se nombra o representa por su estructura, el estereoisómero nombrado o representado es al menos el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 99 % o el 99,9 % en peso puro en relación con los demás estereoisómeros. El porcentaje en peso puro en relación con los demás estereoisómeros es la razón del peso de un estereoisómero con respecto al peso de los demás estereoisómeros. Cuando un enantiómero individual se nombra o representa por su estructura, el enantiómero nombrado o representado es al menos el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 99 % o el 99,9 % ópticamente en peso puro (también denominado "enantioméricamente puro"). El porcentaje de pureza óptica en peso es la razón del peso del enantiómero con respecto al peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico.

20 25 Cuando la estereoquímica de un compuesto dado a conocer se nombra o representa por su estructura, y la estructura nombrada o representada abarca más de un estereoisómero (por ejemplo, como en un par diastereomérico), debe entenderse que se incluyen uno de los estereoisómeros abarcados o cualquier mezcla de los estereoisómeros abarcados. También debe entenderse que la pureza estereoisomérica de los estereoisómeros nombrados o representados es al menos el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 99 % o el 99,9 % en peso puro en relación con los demás estereoisómeros. La pureza estereoisomérica en este caso se determina dividiendo el peso total en la mezcla de los estereoisómeros abarcados por el nombre o la estructura entre el peso total en la mezcla de todos los estereoisómeros.

30 35 Cuando un compuesto dado a conocer se nombra o representa por su estructura sin indicar la estereoquímica y el compuesto tiene un centro quiral, debe entenderse que el nombre o la estructura abarca un enantiómero del compuesto libre del isómero óptico correspondiente, una mezcla racémica del compuesto y mezclas enriquecidas en un enantiómero en relación con su isómero óptico correspondiente.

40 45 Cuando un compuesto dado a conocer se nombra o representa por su estructura sin indicar la estereoquímica y, por ejemplo, el compuesto tiene al menos dos centros quirales, debe entenderse que el nombre o la estructura abarca un estereoisómero libre de los demás estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros en las que uno o más estereoisómeros está(n) enriquecido(s) en relación con los demás estereoisómeros. Por ejemplo, el nombre o la estructura puede abarcar un estereoisómero libre de los demás diastereómeros, mezclas de estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros en las que uno o más diastereómeros está(n) enriquecido(s) en relación con los demás diastereómeros.

50 55 Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas pueden resolverse en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes mediante métodos bien conocidos, tales como cromatografía de gases de fase quiral, cromatografía de líquidos de alta resolución de fase quiral, cristalización del compuesto como complejo de sal quiral o cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Los enantiómeros y diastereómeros también pueden obtenerse a partir de reactivos, productos intermedios y catalizadores diastereomérica o enantioméricamente puros mediante métodos de síntesis asimétrica bien conocidos.

55 En las presentes enseñanzas se incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos dados a conocer en el presente documento. Los compuestos dados a conocer tienen grupos amina básicos y, por tanto, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos descritos en el presente documento incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico) y de ácidos orgánicos (tales como los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, etanosulfónico, metanosulfónico, succínico y trifluoroacético). Los compuestos de las presentes enseñanzas con grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y

calcio). Los compuestos con un grupo amonio cuaternario también contienen un contraión, tal como cloruro, bromuro, yoduro, acetato, perclorato y similares. Otros ejemplos de tales sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, acetatos, succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos, tales como ácido glutámico.

- 5 Los compuestos descritos en el presente documento puede inhibir HPK1. Por tanto, generalmente, los compuestos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de enfermedades o estados asociados con tales cinasas.

En una realización, los compuestos descritos en el presente documento son inhibidores de HPK1, y son útiles para el tratamiento de enfermedades, tales como cáncer, asociadas con tal(es) cinasa(s).

- 10 Otro aspecto de las presentes enseñanzas se refiere a un método de tratamiento de un sujeto con cáncer, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. En una realización, los compuestos descritos en el presente documento inhiben el crecimiento de un tumor.

15 Los cánceres que pueden tratarse (incluyendo la reducción de la probabilidad de recidiva) mediante los métodos de las presentes enseñanzas incluyen cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de próstata, leucemias, linfomas, cáncer de cerebro (incluyendo glioblastoma multiforme y neuroblastoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de páncreas, melanoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de riñón y sarcomas de partes blandas. En una realización, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de ovario. En una realización, el cáncer se selecciona de leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia mielógena crónica, cáncer de mama, cáncer de cerebro, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de pulmón, melanoma metastásico, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario y cáncer de riñón. En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de cerebro, neuroblastoma, cáncer de próstata, melanoma, glioblastoma multiforme o cáncer de ovario. En otra realización, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de cerebro, neuroblastoma, cáncer de próstata, melanoma, glioblastoma multiforme o cáncer de ovario. En aún otra realización, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de pulmón. En otra realización, el cáncer es un cáncer de mama. En aún otra realización, el cáncer es un cáncer de mama de subtipo basal o un cáncer de mama de subtipo luminal B. En aún otra realización, el cáncer es un cáncer de mama de subtipo basal. En aún otra realización, el cáncer de mama de subtipo basal es cáncer de mama negativo para ER (receptor de estrógenos), HER2 y PR (receptor de progesterona). En aún otra realización, el cáncer es un cáncer de partes blandas. Un "cáncer de partes blandas" es un término reconocido en la técnica que abarca tumores derivados de cualquier parte blanda del cuerpo. Tales partes blandas conectan, sostienen o rodean diversas estructuras y órganos del cuerpo, incluyendo, pero sin limitarse a, músculo liso, músculo esquelético, tendones, tejidos fibrosos, tejido graso, vasos sanguíneos y linfáticos, tejido perivascular, nervios, células mesenquimatosas y tejidos sinoviales. Por tanto, los cánceres de partes blandas pueden ser de tejido graso, tejido muscular, tejido nervioso, tejido de las articulaciones, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y tejidos fibrosos. Los cánceres de partes blandas pueden ser benignos o malignos. Generalmente, los cánceres de partes blandas malignos de denominan sarcomas, o sarcomas de partes blandas. Existen muchos tipos de tumores de partes blandas, incluyendo lipoma, lipoblastoma, hibernoma, liposarcoma, leiomioma, leiomiosarcoma, rabiomioma, rabdomiosarcoma, neurofibroma, schwannoma (neurilemoma), neuroma, schwannoma maligno, neurofibrosarcoma, sarcoma neurógeno, tenosinovitis nodular, sarcoma sinovial, 40 hemangioma, glomangioma, hemangiopericitoma, hemangioendotelioma, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, linfangioma, fibroma, elastofibroma, fibromatosis superficial, histiocitoma fibroso, fibrosarcoma, fibromatosis, dermatofibrosarcoma protuberante (DFSP), histiocitoma fibroso maligno (HFM), mixoma, tumor de células granulares, mesenquimomas malignos, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma epitelioide, sarcoma de células claras y tumor desmoplásico de células pequeñas. En una realización particular, el cáncer de partes blandas es un 45 sarcoma seleccionado del grupo que consiste en un fibrosarcoma, un sarcoma gastrointestinal, un leiomiosarcoma, un liposarcoma indiferenciado, un liposarcoma pleomórfico, un histiocitoma fibroso maligno, un sarcoma de células redondas y un sarcoma sinovial.

50 Las presentes enseñanzas también proporcionan métodos de tratamiento de un sujeto con una enfermedad, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula estructural (I) en combinación con una terapia inmunomoduladora eficaz (también denominada inmunoterapia). La inmunoterapia es el tratamiento de la enfermedad usando un agente inmunomodulador para reducir, potenciar o suprimir una respuesta inmunitaria. Las inmunoterapias diseñadas para provocar o amplificar una respuesta inmunitaria se clasifican como inmunoterapias de activación, mientras que las inmunoterapias que reducen o suprimen se clasifican como inmunoterapias de supresión. La enfermedad descrita en el presente documento es un cáncer.

55 Las terapias inmunomoduladoras, usadas solas o en enfoques de combinación, incluyen i) inhibidores del bloqueo del punto de control inmunitario, incluyendo, pero sin limitarse a, anticuerpos anti-CTLA4 (proteína 4 asociadas a linfocitos T citotóxicos) (por ejemplo, ipilimumab), agentes que alteran la interacción de PD-1/PD-L1 y PD-L2, por ejemplo, nivolumab (Opdivo - Bristol Myers Squibb), pembrolizumab (Keytruda, KM-3475, Merck), pidilizumab (CT-011, Cure Tech), BMS 936559 (BMS) y MPDL3280A (Roche); y otros receptores inhibidores de la respuesta inmunitaria, por ejemplo, anticuerpo anti-CD47; ii) terapias basadas en células (incluyendo, pero sin limitarse a, terapia con células dendríticas (por ejemplo, Sipuleucel T (Provenge) y terapias adoptivas con células T, iii)

estrategias de vacunación; iv) terapia adoptiva con células T; v) agentes que impiden la inhibición metabólica de la respuesta inmunitaria, incluyendo inhibidores de indoleamina 2,3-dioxigenasa (por ejemplo, INCB024360 (Incyte), 1-metil-D-triptófano, indoximod (NewLink Genetics)) o arginasa; y vi) terapia basada en citocinas, por ejemplo, interferones (en particular, interferón de tipo I) e interleucinas (por ejemplo, interleucina-2).

- 5 En una realización, el agente inmunomodulador usado para la terapia inmunomoduladora es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo anti-PD1.

La proteína de muerte celular programada 1, también conocida como PD-1 y CD279 (grupo de diferenciación 279), es una proteína que, en seres humanos, está codificada por el gen PDCD1. PD-1 es un receptor de superficie celular que pertenece a las superfamilia de inmunoglobulinas y se expresa en células T y células pro-B. PD-1 se une a dos ligandos, PD-L1 y PD-L2, ambos de los cuales son miembros de la familia de B7.

10 PD-1 y sus ligandos desempeñan un papel importante en la regulación por disminución del sistema inmunitario impidiendo la activación de células T, lo que a su vez reduce la autoinmunidad y fomenta la autotolerancia. El efecto inhibidor de PD-1 se logra a través de un mecanismo dual de fomento de la apoptosis (muerte celular programada) en células T específicas de antígeno en ganglios linfáticos, mientras que simultáneamente reduce la apoptosis en 15 células T reguladoras (células T supresoras).

15 El inhibidor de PD-1 usado en la presente invención incluye, pero no se limita a, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BMS 936559, MPDL3280A, MSB0010718C o MEDI4736. Entre ellos, BMS 936559, MPDL3280A, MSB0010718C y MEDI4736 se unen al ligando PD-L1, todos de los cuales son anticuerpos. Tanto nivolumab como pembrolizumab están aprobados por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) para el tratamiento de 20 melanoma no resecable o metastásico que ya no responde a otros fármacos.

25 Las estrategias de vacunación incluyen inmunoterapia antimicrobiana, que incluye vacunación, implica la activación del sistema inmunitario para responder a un agente infeccioso.

30 La terapia adoptiva con células T usa respuestas citotóxicas basadas en células T para atacar a las células cancerosas. Las células T que tienen una reactividad natural o modificada por ingeniería genética para el cáncer de 35 un paciente se generan *in vitro* y luego se transfieren de nuevo al paciente con cáncer. Un estudio que usa linfocitos infiltrantes de tumor autólogos fue un tratamiento eficaz para pacientes con melanoma metastásico. Eso puede conseguirse tomando células T que se encuentran con el tumor del paciente, que están entrenadas para atacar a las células cancerosas. A estas células T, que se denominan linfocitos infiltrantes de tumor (TIL), se les estimula luego para multiplicarse *in vitro* usando altas concentraciones de IL-2, anticuerpo anti-CD3 y células alimentadoras alorreactivas. A continuación, estas células T se transfieren de nuevo al paciente junto con la administración exógena de IL-2 para potenciar adicionalmente su actividad antineoplásica.

40 Las presentes enseñanzas también proporcionan métodos de tratamiento de un sujeto con un cáncer, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula estructural (I) en combinación con una terapia contra el cáncer eficaz. En una realización, el cáncer es un cáncer metastásico. Un “cáncer metastásico” es un cáncer que se ha diseminado a partir de su sitio primario a otras partes del cuerpo.

45 La terapia contra el cáncer descrita en el presente documento incluye la administración conjunta de una cantidad eficaz de un segundo agente anticancerígeno junto con un inhibidor de HPK-1 dado a conocer. Un “agente anticancerígeno” es un compuesto que, cuando se administra en una cantidad eficaz a un sujeto con cáncer, puede conseguir, parcial o sustancialmente, uno o más de lo siguiente: detener el crecimiento, reducir el grado de un 50 cáncer (por ejemplo, reducir el tamaño de un tumor), inhibir la velocidad de crecimiento de un cáncer y aliviar o mejorar un síntoma clínico o un indicador asociado con un cáncer (tal como componentes de suero o tejido) o aumentar la longevidad del sujeto.

55 Los agentes anticancerígenos adecuados para su uso en los métodos descritos en el presente documento incluyen cualquier agente anticancerígeno que haya sido aprobado para el tratamiento de cáncer. En una realización, el agente anticancerígeno incluye, pero no se limita a, un anticuerpo dirigido, un inhibidor de la angiogénesis, un agente alquilante, un antimetabolito, un alcaloide de la vinca, un taxano, una podofilotoxina, un inhibidor de topoisomerasa, un agente anticancerígeno hormonal y otros agentes anticancerígenos. En una realización, el agente anticancerígeno es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo anti-PD1.

60 En una realización, los agentes anticancerígenos que pueden usarse en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel, docetaxel, 5-fluorouracilo, trastuzumab, lapatinib, bevacizumab, letrozol, goserelina, tamoxifeno, cetuximab, panitumumab, gemcitabina, capecitabina, irinotecán, oxaliplatin, carboplatino, cisplatino, doxorubicina, epirubicina, ciclofosfamida, metotrexato, vinblastina, vincristina, melfalán, citarabina, etopósido, daunorrubicina, bleomicina, mitomicina y Adriamicina, y una combinación de los mismos.

65 En una realización, el agente anticancerígeno y el compuesto representado por la fórmula estructural (I) se administran simultáneamente. Cuando se administran simultáneamente, el agente anticancerígeno y el compuesto pueden administrarse en la misma formulación o en formulaciones diferentes. Alternativamente, el compuesto y el agente anticancerígeno adicional se administran por separado en momentos diferentes.

Tal como se usa en el presente documento, "tratar a un sujeto con un cáncer" incluye conseguir, parcial o sustancialmente, uno o más de lo siguiente: detener el crecimiento, reducir el grado del cáncer (por ejemplo, reducir el tamaño de un tumor), inhibir la velocidad de crecimiento del cáncer, aliviar o mejorar un síntoma clínico o un indicador asociado con el cáncer (tal como componentes de suero o tejido) o aumentar la longevidad del sujeto; y 5 reducir la probabilidad de recidiva del cáncer.

El término "cantidad eficaz" significa una cantidad que, cuando se administra al sujeto, da como resultado resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos, por ejemplo, inhibe, suprime o reduce el cáncer (por ejemplo, tal como se determina mediante los síntomas clínicos o la cantidad de células cancerosas) en un sujeto en comparación con un control.

10 Generalmente, una cantidad eficaz de un compuesto enseñado en el presente documento varía dependiendo de diversos factores, tales como el fármaco o compuesto administrado, la formulación farmacéutica, la vía de administración, el tipo de enfermedad o trastorno, la identidad del sujeto o huésped que está tratándose y similares, sin embargo, puede determinarse de manera rutinaria por un experto en la técnica. Una cantidad eficaz de un compuesto de las presentes enseñanzas puede determinarse fácilmente por un experto habitual mediante métodos 15 de rutina conocidos en la técnica.

En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto enseñado en el presente documento oscila entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, alternativamente entre aproximadamente 1 20 y aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal. En otra realización, una cantidad eficaz de un compuesto enseñado en el presente documento oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5000 mg/m², alternativamente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 2500 mg/m², y en otra alternativa, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 1000 mg/m². El experto en la técnica apreciará que determinados factores 25 pueden influir en la dosificación requerida para tratar eficazmente a un sujeto que padece cáncer o reducir la probabilidad de recidiva de un cáncer. Estos factores incluyen, pero no se limitan a, la gravedad de la enfermedad o del trastorno, tratamientos previos, la salud general y/o la edad del sujeto y otras enfermedades presentes.

25 Un "sujeto" es un mamífero, preferiblemente un ser humano, pero también puede ser un animal que necesita tratamiento veterinario, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de experimentación (por ejemplo, ratas, 30 ratones, cobayas y similares).

30 Los compuestos enseñados en el presente documento pueden administrarse a un paciente en una variedad de formas dependiendo de la vía de administración seleccionada, tal como entenderán los expertos en la técnica. Los compuestos de las presentes enseñanzas pueden administrarse, por ejemplo, mediante administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal, en parche, con bomba o transdérmica y las composiciones farmacéuticas formuladas por consiguiente. La administración parenteral incluye los modos de administración intravenoso, 35 intraperitoneal, subcutáneo, intramuscular, transepitelial, nasal, intrapulmonar, intratecal, rectal y tópico. La administración parenteral puede ser mediante infusión continua a lo largo de un periodo de tiempo seleccionado.

40 Los compuestos enseñados en el presente documento pueden formularse de manera adecuada en composiciones farmacéuticas para su administración a un sujeto. Las composiciones farmacéuticas de las presentes enseñanzas incluyen opcionalmente uno o más portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables para las mismas, tales como lactosa, almidón, celulosa y dextrosa. También pueden incluirse otros excipientes, tales como agentes saborizantes; edulcorantes; y conservantes, tales como metil, etil, propil y butil parabenos. Un listado más completo 45 de excipientes adecuados puede encontrarse en Handbook of Pharmaceutical Excipients (5^a ed., Pharmaceutical Press (2005)). Un experto en la técnica sabrá cómo preparar formulaciones adecuadas para los diversos tipos de vías de administración. Los procedimientos y componentes convencionales para la selección y preparación de formulaciones adecuadas se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 – 20^a edición) y en la Farmacopea de Estados Unidos: Formulario Nacional (USP 24 NF19) publicado en 1999. Los portadores, diluyentes y/o excipientes son "aceptables" en el sentido de que son compatibles con los demás componentes de la composición farmacéutica y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

50 Normalmente, para la administración terapéutica oral, un compuesto de las presentes enseñanzas puede incorporarse con un excipiente y usarse en forma de comprimidos comestibles, comprimidos orales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares.

55 Normalmente, para la administración parenteral, las disoluciones de un compuesto de las presentes enseñanzas pueden prepararse generalmente en agua mezclada de manera adecuada con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos, DMSO y mezclas de los mismos, con o sin alcohol, y en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para impedir el crecimiento de microorganismos.

Normalmente, para el uso inyectable, son apropiados disoluciones acuosas estériles o una dispersión de, y polvos estériles de, un compuesto descrito en el presente documento para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles.

Para la administración nasal, los compuestos de las presentes enseñanzas pueden formularse como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones de aerosol comprenden normalmente una disolución o una suspensión fina del principio activo en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable, y se presentan habitualmente en cantidades monodosis o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tener la forma de un cartucho o envase reutilizable para su uso con un dispositivo de atomización. Alternativamente, el recipiente sellado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria, tal como un inhalador nasal monodosis o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora, que está destinado a desecharse tras su uso. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propelente que puede ser un gas comprimido, tal como aire comprimido o un propelente orgánico, tal como fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tener la forma de un atomizador por bomba.

Para la administración bucal o sublingual, los compuestos de las presentes enseñanzas pueden formularse con un portador, tal como azúcar, goma arábiga, tragacanto, o gelatina y glicerina, como comprimidos, pastillas para chupar o pastillas.

Para la administración rectal, los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse en forma de supositorios que contienen una base de suppositorio convencional, tal como manteca de cacao.

Los compuestos de invención pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, tal como se ilustra a continuación mediante los esquemas y procedimientos generales y mediante los siguientes ejemplos de preparación. Todos los materiales de partida o bien están disponibles comercialmente o bien se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica y los procedimientos descritos a continuación.

Los enfoques de síntesis generales para los compuestos de las reivindicaciones se proporcionan en la exemplificación a continuación, tal como se ilustra en los esquemas 1 y 2.

Ejemplificación

Los compuestos que no se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones se consideran como compuestos de referencia únicamente.

Ejemplo A: síntesis

Métodos generales

Los materiales de partida, reactivos y disolventes comercialmente disponibles se usaron tal como se recibieron. En general, se realizaron reacciones anhidras bajo una atmósfera inerte, tal como nitrógeno o argón. PoraPak® Rxn CX se refiere a una resina de intercambio catiónico comercial disponible de Waters.

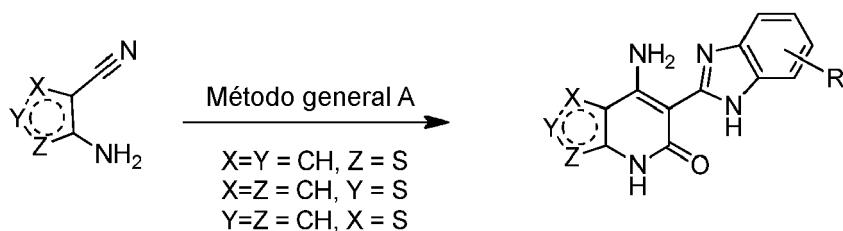
Se realizaron reacciones de microondas con un reactor de microondas Biotage Initiator. En general, el progreso de la reacción se monitorizó mediante CL-EM (sistema Exquire 4000 de Bruker o Acquity UPLC de Waters). Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna de los productos intermedios o productos finales usando un dispositivo Biotage Isolera con cartuchos de sílice KP-SIL o HP-SIL, o sílice modificada con KP-NH básica y las muestras correspondientes. Se realizó purificación mediante HPLC de fase inversa en un sistema de HPLC PrepStar modelo SD-1 de Varian con una columna de fase inversa Monochrom 10 μ C-18 de Varian usando un gradiente del 10 % de MeOH/el 0,05 % de TFA-H₂O al 90 % de MeOH/el 0,05 % de TFA en H₂O a lo largo de un periodo de 40 min a una velocidad de flujo de 40 ml/min. También se realizó purificación de fase inversa usando un dispositivo Biotage Isolera equipado con una columna KP-C18-H usando entre el 10-95 % de MeOH o CH₃CN/el 0,1 % de TFA en H₂O. Se registraron las RMN de protón en un espectrómetro de 400 MHz de Bruker y se obtuvieron los espectros de masas usando un espectrómetro Esquire 4000 de Bruker o un sistema Acquity UPLC de Waters.

Los nombres de los compuestos se generaron usando el software integrado en ChemBioDraw Ultra versión 12.0 CambridgeSoft-PerkinElmer.

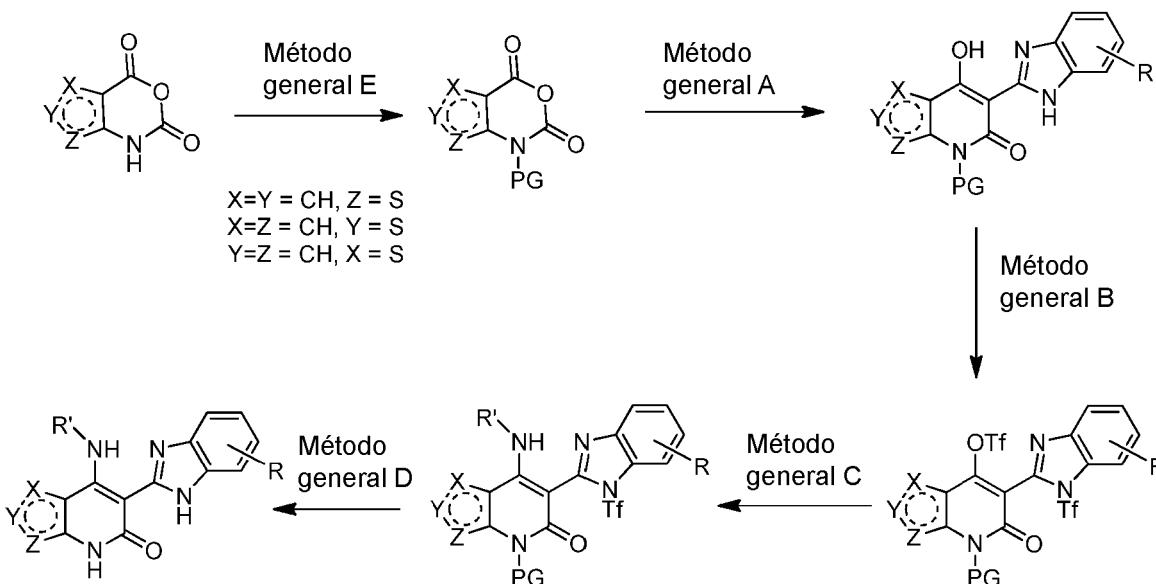
Abreviaturas:

ac.	acuoso
45 anh.	anhidro
Ar	argón
Boc	terc-butoxicarbonilo
a	ancho
calc.	calculado
50 d	doblete (sólo cuando se usan en los espectros de ¹ H-RMN)

	DCM	diclorometano
	e.d.	exceso diastereomérico
	DPEA	diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
5	DMSO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	equiv.	equivalente
	Flt3	tirosina cinasa 3 relacionada con fms
	h	hora
10	HPK1	cinasa de progenitores hematopoyéticos 1
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
	IPA	isopropanol
	KHMDS	hexametildisilazida de potasio
	Lck	proteína tirosina cinasa específica de linfocitos
15	CL-EM	cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas
	LDA	diisopropillamida de litio
	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	min	minuto
	m	multiplete
20	MeCN	acetonitrilo
	EM ESI	espectro de masas, ionización por electropulverización
	RMN	resonancia magnética nuclear
	O/N	durante la noche
	PMB	para-metoxibencilo
25	prep.	preparativa
	ta	temperatura ambiente
	Tr	tiempo de retención
	RP	fase inversa
	s	singlete
30	sat.	saturado
	t	triplete
	temp.	temperatura
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano



Esquema 1



Esquema 2

Preparación de materiales de partida

Método general A1 (cyclización inducida por base usando éster de bencimidazol)

5 Se trató una disolución de ariloxazin-2,4-diona (1 equiv.), o aminoarilnitrilo y 1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato sustituido (1-1,2 equiv.) en THF con KHMDS, LiHMDS o LDA (3-5 equiv.). Se agitó la reacción a 45 °C durante 4-24 h. A continuación se enfrió la reacción hasta ta y se extinguío con NH₄Cl ac. sat. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc o DCM y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna o HPLC prep. para dar el producto deseado.

Método general A2 (cyclización inducida por base en dos etapas usando éster de bencimidazol)

Se trató una disolución de ariloxazin-2,4-diona (1 equiv.), o aminoarilnitrilo y 1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato sustituido (1-1,2 equiv.) en con KHMDS, LiHMDS, KOBu^t o LDA (3-5 equiv.) a 45 °C durante 2-4 h. A continuación se enfrió la reacción hasta ta y se extinguio con NH₄Cl ac. sat. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc o DCM y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se separó el aducto de adición no ciclado mediante cromatografía en columna, se disolvió en THF y se trató con KHMDS, LiHMDS o LDA (3-5 equiv.). Se agitó la reacción a 45 °C durante 1-4 h. A continuación se enfrió la reacción hasta ta y se extinguio con NH₄Cl ac. sat. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc o DCM y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna o HPLC prep. para dar el producto deseado.

Método general A3 (cyclización inducida por base en dos etapas usando éster de bencimidazol)

Se trató una disolución de aminoarilnitrilo y 1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato sustituido (1 equiv.) en THF con LiHMDS o LDA (5 equiv.) (etapa 1). Se agitó la reacción a 35-40 °C durante 1-1,5 h. A continuación se enfrió la reacción hasta ta y se extinguio con NH₄Cl ac. sat. y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC prep. para dar un producto intermedio no ciclado que se neutralizó, se secó y se sometió a las condiciones descritas en el método general A1 usando LiHMDS (etapa 2).

Método general B (formación de triflato)

Se trató una disolución de derivado de bencimidazol-2-ilarilpiridinona (1 equiv.) y piridina (20 equiv.) en DCM con Tf₂O (8 equiv.). Se agitó la reacción a 0 °C durante 2-8 h. A continuación se extinguíó la reacción con NaHCO₃ ac. sat. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Método general C (sustitución con amina)

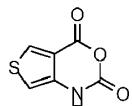
Se trató una disolución de derivado de bistriflato de benzoimidazol-2-ilarilpiridinona (1 equiv.) en MeCN, DCM o DMF con amina (1,2-3 equiv.). En el caso en el que la amina sea una sal (por ejemplo, HCl), se disolvió la sal de amina en MeOH o DMF y se hizo pasar a través de una columna de intercambio iónico PoraPak Rxn CX para producir la base libre que se añadió a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a ta o hasta 45 °C durante 1-48 h. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna o HPLC prep. para dar el producto deseado.

Método general D (desprotección global)

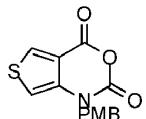
Se calentó una disolución de derivado de benzoimidazol-2-ilarilpiridinona protegido (1 equiv.) en TFA/HCl conc. (7:1 v/v) a 80-100 °C durante 3-24 h. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (base libre) o HPLC prep. (sal de TFA) para dar el producto deseado. Para generar el producto deseado como sal de HCl, se disolvió la base libre en MeOH y se añadió HCl 1 M-Et₂O (2-4 equiv.) a ta. Se agitó la disolución durante 5 min y se sometió a destilación azeotrópica dos veces con MeOH.

Método general E (protección con PMB)

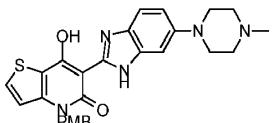
Se agitó una disolución de anhídrido taisatoico (1 equiv.), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1-1,2 equiv.), K₂CO₃ (1-1,2 equiv.) y/o KI (1-1,2 equiv.) en DMF a ta durante 4-24 h. A continuación se añadió lentamente la mezcla de reacción a H₂O, se recogió el precipitado mediante filtración a vacío para dar el deseado.

Productos intermedios:1H-tieno[3,4-d][1,3]oxazin-2,4-diona

A una disolución de ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-tiofeno-3-carboxílico (2,5 g, 10,2 mmol) en PhMe (25 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (1,29 ml, 15,3 mmol) a ta. Se calentó gradualmente la mezcla de reacción hasta 95 °C y se agitó a 95 °C durante 1 h. Despues de completarse la reacción, se enfrió la reacción hasta ta y se filtró. Se lavó el sólido con hexanos (2 x 5 ml) y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color crema (1,61 g, 93 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,57 (s, 1H), 8,64 (d, J=3,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J=2,8 Hz, 1H); EM ESI [M + H]⁺ 170,0, calc. para [C₆H₃NO₃S+ H]⁺ 169,9.

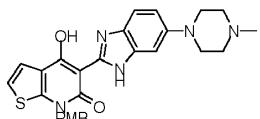
1-(4-metoxibencil)-1H-tieno[3,4-d][1,3]oxazin-2,4-diona

Según el método general E, a una disolución de 1H-tieno[3,4-d][1,3]oxazin-2,4-diona (1,6 g, 9,45 mmol) en DMF anh. (20 ml), se le añadió K₂CO₃ (1,56 g, 11,3 mmol) seguido por KI (0,62 g, 3,78 mmol) con agitación a ta. Se añadió PMBCl (1,54 ml, 11,3 mmol) gota a gota a lo largo de 10 min y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h adicionales. Despues de completarse la reacción, se vertió la mezcla de reacción en H₂O (200 ml) para precipitar el producto, que se filtró, se lavó con H₂O y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (2,3 g, 84 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,62 (d, J=3,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); EM ESI [M + H]⁺ 291,2, calc. para [C₁₄H₁₁NO₄S+ H]⁺ 290,0.

7-hidroxi-4-(4-metoxibencil)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

Según el método general A1, se usaron una disolución de 1-(4-metoxibencil)-1H-tieno[3,2-d][1,3]oxazin-2,4-diona [Tetrahedron (1999) 55 6167-6174] (2,89 g, 10 mmol), 2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo [J.Med.Chem. (2009), 52, 278-292] (3,02 g, 10 mmol) y LiHMDS (1 M en THF, 4 ml, 4 mmol) para generar el compuesto del título como un sólido naranja (2,65 g, 51 %). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 13,68 (s a, 1H), 12,57 (s, 1H), 7,55 (dd, $J=5,2$, 2,0 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,23 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,04-6,93 (m, 3H), 6,85 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,30-3,19 (m, 4H), 2,69-2,58 (m, 4H), 2,39 (s, 3H); EM ESI [$\text{M}+\text{H}]^+$ 502,1, calc. para $[\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 502,2.

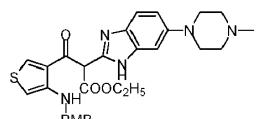
4-hidroxi-7-(4-metoxibencil)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona



- 5 Según el método general A2, se usaron una disolución de 1-(4-metoxibencil)-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazin-2,4-diona (0,40 g, 1,4 mmol), 2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (0,46 g, 1,5 mmol) y LDA (1 M en THF, 6,2 ml, 4,5 mmol) para generar el compuesto del título como un sólido marrón (0,220 g, 32 %). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 13,87 (s a, 1H), 12,52 (s, 1H), 7,49 (dd, $J=14,9$ Hz, 1H), 7,40-7,24 (m, 3H), 7,03-6,64 (m, 5H), 5,28 (d, $J=13,8$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,21 (d, $J=18,8$ Hz, 4H), 2,65 (m, d, $J=19,1$ Hz, 4H), 2,41 (s, 3H); EM ESI [$\text{M}+\text{H}]^+$ 502,3, calc. para $[\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 502,2.
- 10
- 15

7-hidroxi-4-(4-metoxibencil)-6-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		325 mg (48%); sólido marrón; base libre
Reactivos (método general A1): 1-(4-metoxibencil)-1H-tieno[3,2-d][1,3]oxazin-2,4-diona [Tetrahedron (1999) 55 6167-6174] (0,4 g, 1,4 mmol), 2-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo [J.Med.Chem. (2009), 52, 278-292] (0,4 g, 1,4 mmol), LiHMDS (5,5 ml, 5,5 mmol)		
1 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 13,73-13,60 (m, 1H), 12,64-12,52 (m, 1H), 7,54 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,42-7,29 (m, 2H), 7,21 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,03-6,89 (m, 2H), 6,85 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 5,37 (s a, 2H), 3,83-3,98 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,23-3,09 (m, 4H); EM ESI [$\text{M}+\text{H}]^+$ 489,2, calc. para $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 489,2.		
4-hidroxi-7-(4-metoxibencil)-5-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		445 mg (24%); sólido marrón; base libre
Reactivos (método general A1): 1-(4-metoxibencil)-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazin-2,4-diona (0,40 g, 1,4 mmol), 2-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (0,4 g, 1,4 mmol), LDA (17 ml, 17 mmol). EM ESI [$\text{M}+\text{H}]^+$ 489,2, calc. para $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 489,1.		

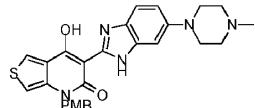
3-(4-((4-Metoxibencil)amino)tiopen-3-il)-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-oxopropanoato de etilo



- 20 A una disolución de 2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (2,58 g, 8,55 mmol) y 1-(4-metoxibencil)-1H-tieno[3,4-d][1,3]oxazin-2,4-diona (2,46 g, 8,55 mmol) en THF anh. (48 ml), se le añadió LDA 1 M (34 ml, 1 M en THF/hexano, 34 mmol) gota a gota a 40 °C bajo Ar. Se agitó la disolución marrón resultante a 40 °C durante 1 h y, a continuación, se extinguió con NH₄Cl ac. (50 ml) a ta. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un éster en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente: el 0-40 % de EtOAc/hex, seguido por el 0-25 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del
- 25

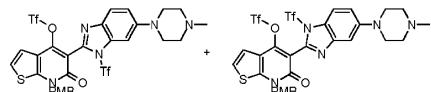
título como un sólido de color marrón claro (3,05 g, 65 %). EM ESI [M + H]⁺ 548,2, calc. para [C₂₉H₃₃N₅O₄S+ H]⁺ 548,2.

4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiено[3,4-b]piridin-2(1H)-ona



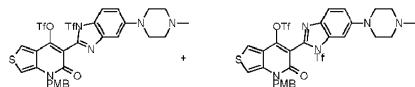
5 Se disolvió 3-(4-((4-metoxibencil)amino)tiopen-3-il)-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (3,05 g, 5,57 mmol), descrito anteriormente, en THF anh. (30 ml) a ta bajo Ar. Se añadió una disolución de LDA (16,8 ml, 1 M en THF/hexano, 16,71 mmol) gota a gota a 40 °C. Se agitó la disolución marrón resultante a 40 °C durante 1 h y, a continuación, se extinguíó con NH₄Cl ac. (25 ml) a ta. Se diluyó la mezcla con H₂O (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 250 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante 10 cromatografía ultrarrápida (gradiente: el 0-20 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (1,81 g, 65 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,8-13,25 (m, 1H), 8,13 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,58 15 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 3H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,97 (d, J=3,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,16 (s a, 4H), 2,60 (s a, 4H), 2,31 (s, 3H); no puede detectarse fácilmente la señal debida al grupo OH. EM ESI 502,1 [M + H]⁺, calc. para [C₂₇H₂₇N₅O₃S+ H]⁺ 502,2.

Trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo



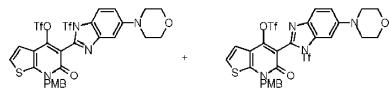
20 Sintetizados según el método general B usando 4-hidroxi-7-(4-metoxibencil)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiено[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (0,22 g, 0,44 mmol), Tf₂O (0,60 ml, 3,5 mmol) y piridina (0,72 ml, 8,8 mmol). Se usaron los compuestos del título obtenidos como mezcla indeterminada de regiosómeros en la siguiente etapa sin purificación. EM ESI [M+H]⁺ 766,1, calc. para [C₂₉H₂₅F₆N₅O₇S₃+ H]⁺ 766,1.

Trifluorometanosulfonato de 1-(4-metoxibencil)-3-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidrotieno[3,4-b]piridin-4-ilo

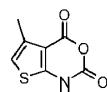


25 Según el método general B, a una disolución de 4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiено[3,4-b]piridin-2(1H)-ona (220 mg, 0,43 mmol) y piridina (708 ml, 8,76 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió Tf₂O (558 ml, 3,50 mmol) a -5 °C. Se agitó la reacción entre -5 y 0 °C durante 1 h. Se extinguíó la reacción con NaHCO₃ ac. sat. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar un aceite de color marrón oscuro. Se usó el producto en bruto, obtenido como mezcla indeterminada de regiosómeros, directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM ESI [M + H]⁺ 766,0, calc. para [C₂₉H₂₅F₆N₅O₇S₃+ H]⁺ 766,1.

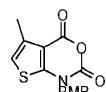
Trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-morfolino-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo



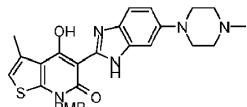
35 Según el método general B, a una disolución de 4-hidroxi-7-(4-metoxibencil)-5-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-tiено[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (200 mg, 0,41 mmol) y piridina (0,66 ml, 8,2 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió Tf₂O (0,55 ml, 3,28 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 h y, a continuación, se extinguíó con NaHCO₃ ac. sat. Se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título en bruto (mezcla de dos regiosómeros) como un aceite marrón que se usó directamente en la etapa posterior sin purificación adicional considerando rendimiento cuantitativo. EM ESI [M + H]⁺ 753,0, calc. para [C₂₈H₂₂F₆N₄O₈S₃+ H]⁺ 752,9.

5-Metil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazin-2,4-diona

A una disolución de KOH (0,49 g, 8,76 mmol) en H₂O (20 ml) se le añadió 2-amino-4-metil-3-tiofenocarboxilato de metilo (1,0 g, 5,84 mmol) a ta. Se calentó la reacción resultante hasta 90 °C durante 2 h y, a continuación, se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una disolución de trifosgeno (0,866 g, 2,92 mmol) en PhMe (12 ml) gota a gota a lo largo de 10 min. Se calentó gradualmente la disolución resultante hasta ta y se agitó durante 2 h. Se filtró el sólido resultante, se lavó con H₂O y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color rosa claro (0,65 g, 61 %). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 6,65 (d, J=1,2 Hz, 1H), 2,42 (d, J=1,2 Hz, 3H); EM ESI [M + H]⁺ 184,0, calc. para [C₇H₅NO₃S+ H]⁺ 184,0.

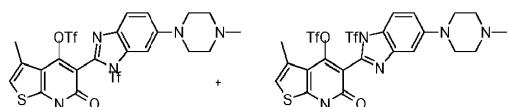
1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazin-2,4-diona

10 A una disolución de 5-metil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazin-2,4-diona (0,625 g, 3,41 mmol) en DMF anh. (9 ml), se le añadió K₂CO₃ (0,566 g, 4,09 mmol) seguido por KI (0,142 g, 0,85 mmol) con agitación a ta. Se añadió PMBCl (0,56 ml, 4,06 mmol) gota a gota a la reacción a lo largo de 10 min y se agitó durante 2 h adicionales. Se vertió la mezcla de reacción en H₂O (100 ml) para precipitar el producto, que se filtró, se lavó con H₂O y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (0,935 g, 91 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,90-6,88 (m, 2H), 6,46 (d, J=1,2 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,42 (d, J=1,2 Hz, 3H); EM ESI [M+H]⁺ 304,2, calc. para [C₁₅H₁₃NO₄S+H]⁺ 304,1.

4-hidroxi-7-(4-metoxibencil)-3-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona

20 Se añadió una disolución de LDA (34 ml, 1 M en THF/hexano, 34 mmol) gota a gota a una disolución de 2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (922 mg, 3,04 mmol) y 1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazin-2,4-diona (925 mg, 3,04 mmol) en THF anh. (28 ml) a 40 °C bajo Ar. Se agitó la disolución marrón resultante a 40 °C durante 2 h y, a continuación, se extinguió con NH₄Cl ac. (25 ml) a ta. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar una mezcla del producto y éster no ciclado. Se purificó la masa en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente: el 0-40 % de EtOAc/hex, seguido por el 0-25 % de MeOH/DCM) para dar una mezcla del producto y éster no ciclado (900 mg).

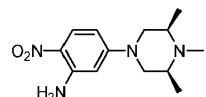
30 Se disolvió la mezcla del producto y éster no ciclado anterior (900 mg) en THF anh. (9 ml) a ta bajo Ar. Se añadió una disolución de LDA (5 ml, 1 M en THF/hexano) gota a gota a 40 °C. Se agitó la disolución marrón resultante a 40 °C durante 1 h y se sometió a tratamiento final tal como anteriormente para dar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente: el 0-20 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color crema (325 mg, 21 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,54 (s, 1H), 7,38 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,01-6,98 (m, 2H), 6,85 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,80-3,61 (m, 6H), 3,60-3,51 (m, 4H), 2,89-2,88 (m, 4H), 2,63 (s, 3H); no puede detectarse fácilmente la señal debida al grupo OH. EM ESI [M+H]⁺ 516,2, calc. para [C₂₈H₂₉N₅O₃S+H]⁺ 516,2.

Trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-3-metil-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo

40 Se preparó el compuesto del título según el método general B utilizando 4-hidroxi-7-(4-metoxibencil)-3-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (320 mg, 0,62 mmol), piridina (1,0 ml, 12,4 mmol), Tf₂O (0,833 ml, 4,96 mmol) en DCM (12 ml) para dar un aceite de color marrón oscuro. Se usó el producto en bruto, obtenido como mezcla indeterminada de 2 regiosímeros, directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM ESI [M + H]⁺ 780,0, calc. para [C₃₀H₂₇F₆N₅O₇S₃+ H]⁺ 780,1.

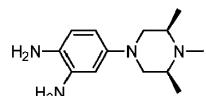
2-(6-((3r,5s)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo

A. 2-nitro-5-((3r,-5s)-rel-3,4,-5-trimetilpiperazin-1-il)anilina



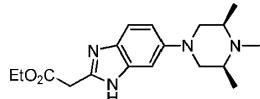
Se irradió una mezcla de 5-cloro-2-nitroanilina (1,73 g, 10 mmol), (3r,5s)-rel-1,2,6-trimetilpiperazina (1,41 g, 11 mmol) y K_2CO_3 (2,72 g, 20 mmol) en microondas a 140 °C durante 4 h. A continuación se añadió H_2O (150 ml) con agitación, se filtró por succión, se aclaró con H_2O y se secó para dar el compuesto del título como un sólido marrón (2,47 g, 94 %). 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,79 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 7,23 (s, 2H, NH₂), 6,41 (dd, $J=9,6, 1,6$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 3,77 (d, $J=12,4$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J=11,8$ Hz, 2H), 2,19-2,11 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,05 (d, $J=6,0$ Hz, 6H); EM ESI [M+H]⁺ 265,3, calc. para $[C_{13}H_{20}N_4O_2+H]^+$ 265,2.

B. 4-((3r,5s)-rel-3,4,-5-trimetilpiperazin-1-il)benceno-1,2-diamina

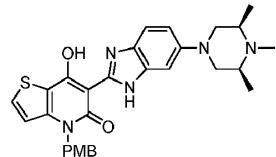


A una suspensión de 2-nitro-5-((3r,5s)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)anilina (2,47 g, 9,4 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (247 mg, 10 % en peso). Se hidrogenó la mezcla resultante bajo un globo de H_2 O/N. Despues se añadió Pd al 10 %/C adicional (124 mg, 5 % en peso), se hidrogenó bajo un globo de H_2 O/N, se filtró, se concentró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón oscuro (2,25 g, cuantitativo). 1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,66 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,31 (dd, $J=8,4, 2,8$ Hz, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,18 (d, $J=5,6$ Hz, 6H); EM ESI [M+H]⁺ 235,3, calc. para $[C_{13}H_{22}N_4+H]^+$ 235,2.

C. 2-(6-((3r,-5s)-rel-3,4,-5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo

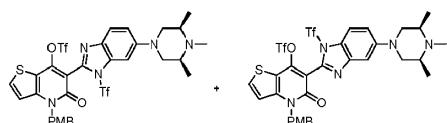


20 A una disolución de 4-((3r,5s)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)benceno-1,2-diamina (2,25 g, 9,4 mmol) en EtOH (40 ml) se le añadió clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropionato de etilo (2,93 g, 15 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 80 °C durante 2 h. Despues de eliminar los disolventes, se diluyó con DCM/MeOH (100 ml/10 ml), se basificó con $NaHCO_3$ ac. sat.(30 ml) y se separó. Se extrajo la fase acuosa con DCM (60 ml x 2) y se concentraron los extractos combinados y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente: el 100 % de EtOAc, luego el 0-20 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color naranja oscuro (2,32 g, 73 %). 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,13 (s a, 1H, NH), 7,53-6,88 (m, 3H), 4,25 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,43 (d, $J=11,2$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J=11,2$ Hz, 2H), 2,50-2,41 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,32 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,19 (d, $J=6,0$ Hz, 6H); EM ESI [M+H]⁺ 331,3, calc. para $[C_{18}H_{26}N_4O_2+H]^+$ 331,2.

30 7-hidroxi-4-(4-metoxibencil)-6-((3r,5s)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

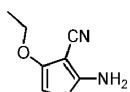
A una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-1H-tieno[3,2-d][1,3]oxazin-2,4-diona (1,16g, 4 mmol) y 2-(6-((3r,5s)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (990 mg, 3 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LDA (1,0 M en THF/hex, 10 ml, 10 mmol) gota a gota a ta. Despues de la adición, se agitó la mezcla resultante a 40 °C durante 1 h, se diluyó con DCM, se extinguío con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con DCM. Se concentraron los extractos combinados y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente: el 20-100 % de EtOAc/hex, luego el 0-20 % de MeOH (el 0,5 % de NH_3)/DCM) para dar una mezcla de producto ciclado y no ciclado como una espuma marrón (1,10 g). Volvió a disolverse la mezcla en THF (15 ml) y se añadió LDA (1,0 M en THF/hex, 6 ml, 6 mmol) gota a gota a ta. El procedimiento y el tratamiento final fueron los mismos que anteriormente. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido naranja (630 mg, 40 %). EM ESI [M+H]⁺ 530,3, calc. para $[C_{29}H_{31}N_5O_3S+H]^+$ 530,2.

Trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-5-oxo-6-(1-((trifluorometil)sulfonil)-(5 y/o 6-((3r,5s)-rel-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo



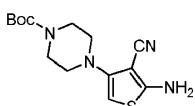
Según el método general B, a una disolución de 7-hidroxi-4-(4-metoxibencil)-6-(6-((3r,5s)-rel-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (106 mg, 0,2 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C se le añadió piridina (0,32 ml, 4 mmol), seguido por Tf₂O (0,27 ml, 1,2 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 1 h, se diluyó con DCM (10 ml), se extinguíó con NaHCO₃ ac. sat. (15 ml), se extrajo con DCM (20 ml x 2) y se concentró para dar el compuesto del título en bruto (una mezcla indeterminada de dos regiosímeros) como un aceite marrón que se usó directamente en las etapas posteriores. EM ESI [M+H]⁺ 794,1, calc. para [C₃₁H₂₉F₆N₅O₇S₃+H]⁺ 794,11.

Síntesis de 2-amino-4-etoxitiofeno-3-carbonitrilo



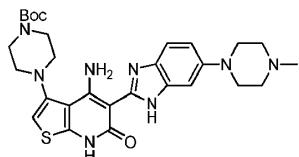
- 10 Se agitó la mezcla de MeC(OMe)₃ (2,26 ml, 12,3 mmol) y CH₂(CN)₂ (0,78 ml, 12,3 mmol) a 65 °C durante 3 h antes de enfriarse hasta ta. Se añadió THF (10 ml) y azufre (395 mg) seguido por la adición de Et₃N (1,72 ml, 12,3 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 60 °C durante 15 min y se concentró a presión reducida. Se sometió a reparto el residuo entre EtOAc y H₂O, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se trituró el residuo con DCM y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido marrón (1,23 g, 60 %). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5,27 (s, 1H), 3,99 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,38 (t, J=7,0 Hz, 3H); EM ESI [M + H]⁺ 169,0, calc. para [C₇H₈N₂OS+H]⁺ 169,0.
- 15

4-(5-amino-4-cianotiofen-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



- 20 Se calentó una mezcla de MeC(OMe)₃ (1,3 ml, 10 mmol) y CH₂(CN)₂ (0,66 g, 10 mmol) en un vial cerrado a 80 °C durante 17 h. Se enfrió la reacción hasta ta y se añadió piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,79 g, 15,0 mmol). Se continuó el calentamiento con agitación a 65 °C durante 5 h. A continuación se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se añadieron S₈ (0,34 g) y THF anh. (10 ml). Se calentó la suspensión con agitación a 40 °C. Se añadió Et₃N (1,3 ml, 9,3 mmol) gota a gota a lo largo de 15 min. Se aumentó la temperatura del baño de aceite hasta 60 °C y se continuó la agitación durante 11 h. A continuación se concentró la reacción a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 5-50 % de hexanos:EtOAc) para proporcionar 4-(5-amino-4-cianotiofen-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color naranja claro (0,71 g, 23 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,12 (s, 2H), 5,46 (s, 1H), 3,45-3,37 (m, 4H), 2,90-2,81 (m, 4H), 1,40 (s, 9H). EM ESI [M+H]⁺ 309,3, calc. para [C₁₄H₂₀N₄O₂S + H]⁺ 309,1.
- 25

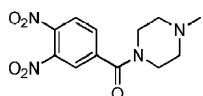
30 4-(4-amino-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno-[2,3-b]piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



- 35 Se añadió LiHMDS (1,0 M en THF, 2,8 ml, 2,8 mmol) gota a gota a ta a una suspensión con agitación de 2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (0,170 g, 0,56 mmol) y 4-(5-amino-4-cianotiofen-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,175 g, 0,56 mmol) en THF anh. (10 ml) bajo Ar. Se agitó la reacción a ta durante 5 min adicionales y, a continuación, se calentó en un baño de aceite a 40 °C durante 1 h. Se enfrió la reacción hasta ta, se extinguíó con NH₄Cl ac. sat., se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (el 0-20 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón tostado claro (83 mg, 26 %). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,45 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,62-3,50 (m, 4H), 3,24-3,18 (m, 4H), 3,05-2,98 (m, 4H), 2,75-2,67 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,49 (s, 9H); EM ESI [M+H]⁺ 565,3, calc. para [C₂₈H₃₆N₈O₃S + H]⁺ 565,4.
- 40

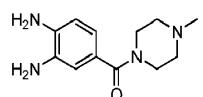
2-(6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo

A. (3,4-dinitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



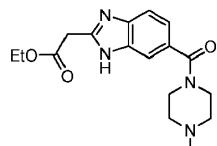
A una suspensión de ácido 3,4-dinitrobenzoico (1,23 g, 5,8 mmol) en DCM anh. (20 ml) a t a se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (1,0 ml, 11,7 mmol) seguido por DMF anh. (2 gotas). Se agitó la reacción durante la noche y, a continuación, se concentró a t a. Se disolvió el residuo en THF anh. (40 ml) a 0 °C bajo Ar. Se añadió 5 1-metilpiperazina (1,3 ml, 11,7 mmol) gota a gota (se agitó la suspensión blanca espesa con agitación intermitente). Después de la adición, se continuó el enfriamiento durante 10 min antes de retirar el baño de enfriamiento. Después de agitar la reacción a t a durante 3 h, se añadió H_2O . Se eliminó el THF a presión reducida y se extrajo el residuo acuoso (CH_2Cl_2 ; el 2 % de MeOH en CH_2Cl_2 ; 2x). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 y 10 se concentraron a presión reducida para proporcionar (3,4-dinitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona como un sólido de color naranja claro (1,77 g, cuant.). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,29 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=8,3$, 1,8 Hz, 1H), 3,59-3,68 (m, 2H), 3,24-2,53 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,21-2,32 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295,2, calc. para $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H}]^+$ 295,1.

B. (3,4-diaminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



15 Se desgasificó una disolución de (3,4-dinitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (0,53 g, 1,8 mmol) en THF (25 ml) y EtOH (50 ml) con N_2 . Se añadió Pd/C (191 mg, 0,18 mmol) y se agitó la reacción bajo H_2 (1 atm) durante la noche a t a. A continuación se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró a presión reducida para proporcionar (3,4-diaminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona como un sólido morado (0,44 g, cuant.). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,61-6,55 (m, 1H), 6,47-6,45 (m, 2H), 4,81 (s a, 2H), 4,58 (s a, 2H), 3,50-3,39 (m, 4H), 2,34-2,22 (m, 4H), 2,18 (s, 3H). EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235,1, calc. para $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O} + \text{H}]^+$ 235,1.

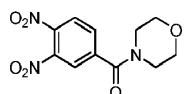
C. 2-(6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo



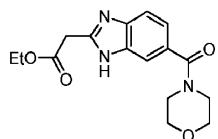
25 Se calentaron (3,4-diaminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (0,44 g, 1,8 mmol) y clorhidrato del ácido 3-etoxy-3-iminopropanoico (1,07 g, 5,5 mmol) en EtOH anh. (100 ml) bajo Ar con agitación durante la noche a 65 °C. A continuación se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se llevó el residuo a H_2O (15 ml), se neutralizó con Na_2CO_3 ac. al 10 %, se extrajo con CH_2Cl_2 (2x), se lavó (salmuera) y se secó sobre Na_2SO_4 . La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (el 0-50 % de MeOH en CH_2Cl_2) proporcionó el compuesto del título como una espuma amarilla (0,31 g, 52 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71-7,57 (m, 2H), 7,33 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 4,23 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,91-3,40 (m, 4H), 2,62-2,38 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,28 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); las señales debidas al CH₂-éster están ausentes en CD_3OD . EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331,2, calc. para $[\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}]^+$ 331,2.

2-(6-(morpholin-4-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo

A. (3,4-dinitrofenil)(morpholino)metanona

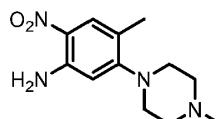


35 A una suspensión de ácido 3,4-dinitrobenzoico (1,30 g, 6,1 mmol) en DCM anh. (50 ml) a t a se le añadió gota a gota (COCl_2) (1,0 ml, 11,7 mmol) seguido por DMF anh. (2 gotas). Se agitó la reacción durante la noche y, a continuación, se concentró a t a. Se disolvió el residuo en THF anh. (24 ml) a 0 °C bajo Ar. Se añadió morfolina (1,0 ml, 11,6 mmol) gota a gota (se agitó la suspensión blanca espesa con agitación intermitente). Después de la adición, se continuó el enfriamiento durante 10 min antes de retirar el baño de enfriamiento. Después de agitar la reacción a t a durante 3 h, se añadió H_2O . Se eliminó el THF a presión reducida y se extrajo el residuo acuoso (CH_2Cl_2 ; 2x). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar (3,4-dinitrofenil)(morpholino)metanona como un sólido de color naranja claro (1,8 g, cuant.). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,28 - 8,31 (m, 2H), 8,00 (dd, $J=8,28$, 1,76 Hz, 1H), 3,39 - 3,80 (m, 8H).

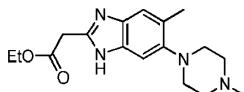
B. 2-(6-(morpholin-4-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo

Se desgasificó una disolución de (3,4-dinitrofenil)(morpholino)metanona (0,83 g, 2,9 mmol) en THF (30 ml) y EtOH (60 ml) con N₂. Se añadió Pd/C (0,31 mg, 0,29 mmol) y se agitó la reacción bajo H₂ (1 atm) durante la noche a t.a. A continuación se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró a presión reducida para proporcionar

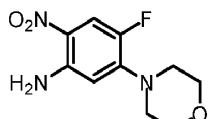
5 (3,4-diaminofenil)(morpholino)metanona como una espuma morada. CL-EM (ESI) *m/z* calc. para [C₁₁H₁₅N₃O₂ + H]⁺ 222,1; encontrado 222,2. Se calentaron el material y clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo (1,2 g, 6,2 mmol) en EtOH anh. (100 ml) bajo Ar con agitación durante la noche a 65 °C. A continuación se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (el 0-20 % de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título como una espuma de color rojo pálido (0,43 g, 47 %). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 - 7,76 (m, 2H), 7,33 (dd, *J*=8,28, 1,51 Hz, 1H), 4,22 (q, *J*=7,19 Hz, 2H), 4,00 - 4,05 (m, 2H), 3,70 (s a., 8H), 1,28 (t, *J*=7,15 Hz, 3H); las señales debidas al CH₂-éster están ausentes en CD₃OD; EM ESI [M+H]⁺ 318,2, calc. para [C₁₇H₂₂N₄O₃+H]⁺ 318,1.

2-(5-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo**A. 4-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitroanilina**

15 Se calentaron 5-cloro-4-metil-2-nitroanilina (0,32 g, 1,7 mmol) y 1-metilpiperazina (1,5 ml, 13,5 mmol) en un tubo sellado a 80 °C durante 30 min seguido por a 105 °C durante 1 d y 120 °C durante 2 d. Posteriormente se enfrió la reacción, se diluyó con H₂O y se filtró. Se aclaró el sólido recogido con H₂O y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,36 g, 84 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 2,97-2,86 (m, 4H), 2,49-2,39 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). CL-EM (ESI) *m/z* calc. para [C₁₂H₁₈N₄O₂ + H]⁺ 251,1; encontrado 235,3.

B. 2-(5-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo

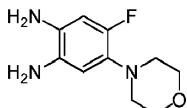
25 Se desgasificaron 4-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitroanilina (0,36 g, 1,4 mmol) y Pd/C (10 %, 81 mg, 0,08 mmol) en EtOH (50 ml), THF(25 ml) con N₂ y, a continuación, se agitó bajo H₂ (1 atm) durante 5 d. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, se aclaró el lecho con EtOH. Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar 4-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)benceno-1,2-diamina como un sólido de color marrón tostado amarillento (0,35 g, cuant.). Se calentaron el material (0,35 g) y clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo (0,81 g, 4,1 mmol) en EtOH anh. (70 ml) bajo Ar con agitación durante la noche a 65 °C. A continuación se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se llevó a H₂O (20 ml) y se basificó con Na₂CO₃ ac. 2 M hasta pH 9. Se extrajo la mezcla con DCM (2x); se secaron los extractos orgánicos (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (el 0-30 % de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título como una espuma amarilla (0,36 g, 82 %). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,35 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,22 (q, *J*=7,09 Hz, 2H), 2,95 - 3,03 (m, 4H), 2,88-2,58 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,28 (t, *J*=7,09 Hz, 3H); las señales debidas al CH₂-éster están ausentes en CD₃OD; CL-EM (ESI) *m/z* calc. para [C₁₇H₂₄N₄O₂+ H]⁺ 317,2; encontrado 317,3.

2-(5-fluoro-6-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo**A. 4-fluoro-5-morpholino-2-nitroanilina**

40 Se calentó una mezcla de 5-cloro-4-fluoro-2-nitroanilina (1,0 g, 5,24 mmol), morfolina (1,37 ml, 15,7 mmol) y DMSO (5 ml) en un baño de aceite a 140 °C durante 3 h. A continuación se añadió H₂O (50 ml) con agitación a 80 °C para precipitar el producto y se dejó la suspensión hasta ta, se filtró por succión, se lavó con H₂O y se secó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,25 g, 94 %). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,17 (d, *J*=14,0 Hz, 1H),

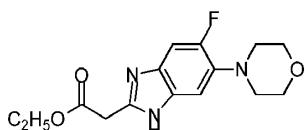
6,37 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,83 (t, $J=4,4$ Hz, 4H), 3,22 (t, $J=4,8$ Hz, 4H); EM ESI $[M+H]^+$ 242,1, calc. para $[C_{10}H_{12}FN_3O_3+H]^+$ 242,1.

B. 4-fluoro-5-morfolinobenceno-1,2-diamina



- 5 Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 4-fluoro-5-morfolino-2-nitroanilina (1,23 g) y MeOH (37 ml) a temperatura ambiente. Se añadió níquel Raney (0,123 g) con agitación con precaución a la masa de reacción. Se calentó lentamente la masa de reacción hasta 60-65°C y se añadió hidrazina hidratada (0,86 ml) a la masa de reacción gota a gota en aproximadamente 5 min. Se agitó la reacción a 65-70 °C durante 2 h. Después de completarse la reacción, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró el catalizador a través de un lecho de Celite bajo Ar y se lavó el lecho de Celite con MeOH (5 ml * 2). Se concentró el filtrado combinado y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente: el 0-25 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (0,615 g, 57 %). 1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,51- 6,47 (m, 2H), 3,81 (t, $J=4,8$ Hz, 4H), 2,93 (t, $J=4,8$ Hz, 4H); EM ESI $[M+H]^+$ 212,0, calc. para $[C_{10}H_{14}FN_3O+H]^+$ 212,1.
- 10
- 15

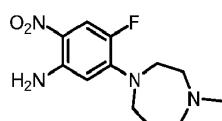
C. 2-(5-fluoro-6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo



- 15 A una disolución de 4-fluoro-5-morfolinobenceno-1,2-diamina (0,615 g, 2,91 mmol) en EtOH (30 ml) a 65 °C se le añadió clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropionato de etilo (1,14 g, 5,82 mmol) en dos lotes iguales en un intervalo de 5 min cada uno. A continuación se agitó la masa de reacción a 65 °C durante 2 h. Después de completarse la reacción, se concentró la masa de reacción a presión reducida para dejar atrás un aceite marrón espeso. Al aceite resultante se le añadió H_2O (25 ml) y se ajustó hasta pH ~ 10 usando Na_2CO_3 ac. 2 M. Se extrajo la mezcla resultante con DCM (30 ml * 2) y se concentraron los extractos combinados y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente: el 0-40 % de hex/EtOAc, luego el 0-20 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título como un sólido marrón (0,786 g, 88 %). 1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,26 (d, $J=12,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 2H), 3,88 (t, $J=4,4$ Hz, 4H), 3,08 (t, $J=4,8$ Hz, 4H), 1,28 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); EM ESI $[M+H]^+$ 308,1, calc. para $[C_{15}H_{18}FN_3O_3+H]^+$ 308,1.
- 20
- 25

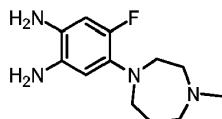
2-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo

A. 5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-nitroanilina



- 30 Se calentó una mezcla de 5-cloro-2-nitroanilina (8,63 g, 50 mmol), 1-metil-1,4-diazepano (6,85 g, 60 mmol) y K_2CO_3 (8,28 g, 60 mmol) a 90 °C durante 20 h. Después de diluir con H_2O (500 ml), se extrajo con EtOAc (60 ml x 3), se concentró y se secó para dar 5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-nitroanilina en bruto como un aceite de color rojo oscuro (12,50 g). La RMN indicó una mezcla del producto y 5-cloro-2-nitroanilina (2:1). 1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 6,26 (dd, $J=9,8, 2,6$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,58 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 2H); EM ESI $[M+H]^+$ 251,3, calc. para $[C_{12}H_{18}N_4O_2+H]^+$ 251,15.
- 35

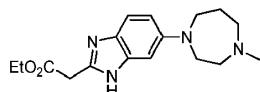
B. 4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benceno-1,2-diamina



- 40 A una mezcla de 5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-nitroanilina en bruto (12,50 g) y níquel Raney (1,25 g) en MeOH (150 ml) a 65 °C se le añadió $N_2H_4\cdot H_2O$ (12,0 ml) a lo largo de 10 min. Después de la adición, se agitó la mezcla resultante a 70 °C durante 30 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se aclaró con MeOH. Se concentró el filtrado y se secó para dar 4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benceno-1,2-diamina en bruto como un aceite de color marrón rojizo oscuro (10,57 g). 1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,63 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J=8,4, 2,4$ Hz,

1H), 6,26 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 3,60-3,40 (m, 4H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 2H).

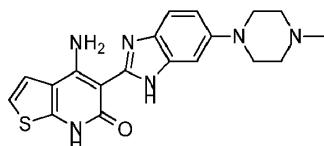
C. 2-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo



- 5 Se calentó una mezcla de 4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benceno-1,2-diamina en bruto (10,57 g) y clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropionato de etilo (19,50 g, 100 mmol) en EtOH (200 ml) a 90 °C durante 2 h. Después de eliminar los disolventes, se diluyó con H₂O (50 ml), se basificó con Na₂CO₃ ac. 2 M (40 ml) y se extrajo con DCM (60 ml x 3). Se concentraron los extractos combinados y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente: el 0-100 % de EtOAc/hexano, luego el 0-25 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título como un aceite de color marrón oscuro (7,31 g, 46 % a lo largo de 3 etapas). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,82-6,77 (m, 2H), 4,22 (q, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,66-3,61 (m, 2H), 3,54 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,29 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); EM ESI [M+H]⁺ 317,3, calc. para [C₁₇H₂₄N₄O₂+H]⁺ 317,20.
- 10

Ejemplos representativos:

A1: 4-amino-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona



- 15 A una disolución de 2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (2,42 g, 8,05 mmol) y 2-aminotifeno-3-carbonitrilo (1,0 g, 8,05 mmol) en THF anh. (40 ml) a 40 °C se le añadió LDA (40 ml, 1 M en THF/hexano, 40 mmol) gota a gota a lo largo de 15 min bajo Ar. Se agitó la disolución marrón resultante a 40 °C durante 2 h y, a continuación, se extinguió con NH₄Cl ac. (50 ml) a ta. Se diluyó la mezcla con H₂O (125 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un producto en bruto. Se trituró el producto en bruto con DCM (20 ml) seguido por MeOH (25 ml) para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (1,95 g, 64 %).
- 20

- 25 Se suspendió la base libre (1,95 g) en MeOH (50 ml) y se añadió HCl 1 M-Et₂O (13 ml) a ta. Se agitó la suspensión durante 15 min a ta y se concentró a vacío y se sometió a destilación azeotrópica con MeOH (2 x 25 ml) para dar la sal de HCl como un sólido de color marrón oscuro (2,28 g, 62 %); ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,69 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J=8,8$, 2,4 Hz, 1H), 7,30 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,34-3,18 (m, 2H), 3,01 (s, 3H); EM ESI [M + H]⁺ 381,2, calc. para [C₁₉H₂₀N₆OS+H]⁺ 381,1.

Ejemplo/ nombre según la IUPAC	Estructura	Rendimiento; descripción; sal
A2: 4-amino-3-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		64 mg (38%); sólido gris; 2HCl
Reactivos (método general A1): 2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (110 mg, 0,36 mmol), 2-amino-4-metiltifeno-3-carbonitrilo (50 mg, 0,36 mmol), LDA (1,62 ml, 1 M en THF/hexano, 1,62 mmol), THF anh. (5,0 ml)		
¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,72 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,41(dd, $J=8,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); EM calc.; EM ESI [M+H] ⁺ 395,3, calc. para [C ₂₀ H ₂₂ N ₆ OS+H] ⁺ 395,1		

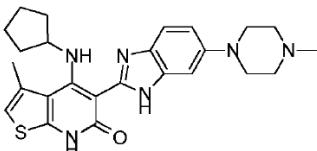
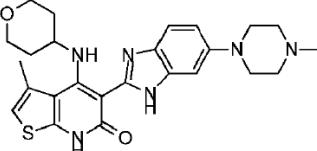
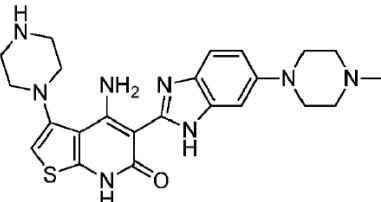
A3: 4-amino-2-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		18 mg (10%); sólido de color marrón claro; 2HCl
Reactivos (método general A1): 2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (110 mg, 0,36 mmol), 2-amino-5-metiltiofeno-3-carbonitrilo (50 mg, 0,36 mmol), LDA (1,80 ml, 1 M en THF/hexano, 1,80 mmol), THF anh. (5,0 ml)		
¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,68 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 3,96-3,93 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,25-3,19 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,52 (s, 3H); EM calc.; EM ESI [M+H] ⁺ 395,3, calc. para [C ₂₀ H ₂₂ N ₆ OS+H] ⁺ 395,1		
A4: 4-amino-5-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		0,51 g (51%); sólido de color marrón tostado claro; base libre
Reactivos (método general A1): se añadió LiHMDS (1,0 M en THF, 14,3 ml, 14,3 mmol) gota a gota a lo largo de 20 min a una disolución con agitación de 2-aminotiofeno-3-carbonitrilo (0,340 g, 2,73 mmol), 2-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (0,829 g, 2,86 mmol) en THF anh. (20 ml) a ta bajo Ar. Se calentó la reacción a 40°C durante 1 h, luego se enfrió hasta ta, se extinguió con NH ₄ Cl ac. sat., se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (el 0-7% de MeOH-CH ₂ Cl ₂). Se purificó una pequeña muestra mediante HPLC prep. para proporcionar la sal de TFA (un sólido de color amarillo claro). ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,18 (s, 1H), 7,59 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,36-7,24 (s a, 1H), 7,20 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,17-7,08 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 4H), 3,30-3,18 (m, 4H); tres protones intercambiables pueden atribuirse a dos picos muy anchos 13,47-12,46 (s a, 1H) y 9,30-7,67 (s a, 2H), EM ESI [M+H] ⁺ 368,2, calc. para [C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₂ S+H] ⁺ 368,1.		
A5: 4-amino-3-metoxi-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		55 mg (11%); sólido marrón; TFA
Reactivos (método general A1): 2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (302 mg, 1 mmol), 2-amino-4-metoxitiofeno-3-carbonitrilo (154 mg, 1 mmol), LDA (1,0 M en THF/hex, 5 ml, 5 mmol), THF (10 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,70 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J=1,6 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,38-3,28 (m, 2H), 3,25-3,14 (m, 2H), 2,87 (s, 3H); EM ESI [M+H] ⁺ 411,3, calc. para [C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 411,2.		
A6: 4-amino-3-etoxi-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		200 mg (61%); sólido de color marrón oscuro ; sal de 2HCl
Reactivos (método general A1): 2-amino-4-etoxitiofeno-3-carbonitrilo (111 mg, 0,66 mmol), 2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (200 mg, 0,66 mmol), LiHMDS (1 M en THF, 2,65 ml, 2,65 mmol). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,08 (q, J=6,8 Hz, 2H), 3,96 (d, J=11,5 Hz, 2H), 3,68 (d, J=11,8 Hz, 2H), 3,41-3,26 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,42 (t, J=6,8 Hz, 3H); EM ESI [M+H] ⁺ 425,3, calc. para [C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 425,2.		

A7: 5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		35 mg (43%); sólido marrón; TFA
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (0,11 g, 0,14 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-amino (0,035 g, 0,35 mmol), DCM (15 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 717,2, calc. para [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 717,21.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (0,10 g, 0,14 mmol), TFA (7 ml) y HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,65 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,19 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,02-3,83 (m, 4H), 3,74-3,60 (m, 2H), 3,58-3,46 (m, 1H), 3,43-3,33 (m, 2H), 3,29-3,09 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,85-1,69 (m, 2H); EM ESI [M+H] ⁺ 465,3, calc. para [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 465,2.		
A8: 4-(((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		18 mg (16%); sólido amarillo; 2HCl
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (0,17 g, 0,22 mmol), sal de HCl de (1r,3r)-3-aminociclobutanol (0,068 g, 0,55 mmol), DCM (10 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 703,2, calc. para [C ₃₂ H ₃₃ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 703,19.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de 4-(((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)amino)-7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (0,16 g, 0,22 mmol), TFA (7 ml) y HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,69 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,20 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 4,03-3,90 (m, 3H), 3,76-3,61 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,54-2,42 (m, 2H), 2,14-2,03 (m, 2H); EM ESI [M+H] ⁺ 451,3, calc. para [C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 451,2.		
A9: 4-(((1R*,3R*)-3-hidroxiciclopentil)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		15 mg (11%); sólido amarillo; 2HCl
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (0,17 g, 0,22 mmol), sal de HCl de (1R*,3R*)-3-aminociclopentanol (0,076 g, 0,55 mmol), DCM (10 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 717,2, calc. para [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 717,21.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de 4-(((1R*,3R*)-3-hidroxiciclopentil)amino)-7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (0,16 g, 0,22 mmol), TFA (7 ml) y HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,68 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 1H); EM ESI [M+H] ⁺ 465,2, calc. para [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 465,2.		

A10: (R)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetrahidrofurano-3-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		87 mg (53%); sólido amarillo; TFA
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (0,23 g, 0,30 mmol), (R)-tetrahidrofurano-3-amina (0,11 g, 0,90 mmol), DCM (12 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 703,2, calc. para [C ₃₂ H ₃₃ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 703,19.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de (R)-7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetrahidrofurano-3-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (0,21 g, 0,30 mmol), TFA (7 ml) y HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,61 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,17 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,92-3,75 (m, 5H), 3,65 (s a, 2H), 3,38-3,26 (m, 2H), 3,24-3,08 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H); EM ESI [M+H] ⁺ 451,2, calc. para [C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 451,2.		
A11: (S)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetrahidrofurano-3-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		61 mg (36%); sólido marrón; TFA
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (0,23 g, 0,30 mmol), (S)-tetrahidrofurano-3-amina (0,11 g, 0,90 mmol), DCM (12 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 703,2, calc. para [C ₃₂ H ₃₃ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 703,19.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de (S)-7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetrahidrofurano-3-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (0,21 g, 0,30 mmol), TFA (7 ml) y HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,63 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 5,8 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,19 (d, J= 5,8 Hz, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,95-3,76 (m, 5H), 3,66 (s a, 2H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,24-3,08 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H); EM ESI [M+H] ⁺ 451,2, calc. para [C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 451,18.		
A12: 4-(((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		101 mg (60%); sólido amarillo; TFA
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (0,23 g, 0,30 mmol), sal de HCl de (1s,3s)-3-aminociclobutanol (0,11 g, 0,90 mmol), DMF (8 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 703,1, calc. para [C ₃₂ H ₃₃ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 703,19.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de 4-(((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)amino)-7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (0,21 g, 0,30 mmol), TFA (7 ml) y HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,16 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,97-3,79 (m, 3H), 3,73-3,50 (m, 3H), 3,40-3,26 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,16-2,00 (m, 2H); EM ESI [M+H] ⁺ 451,2, calc. para [C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 451,2.		

A13: 4-(((1R*,3S*)-3-hidroxiciclopentil)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		96 mg (57%); sólido amarillo; TFA
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-4-ilo (0,23 g, 0,30 mmol), sal de HCl de (1S*,3R*)-3-aminociclopentanol (0,12 g, 0,90 mmol), DMF (8 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 717,2, calc. para [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 717,21.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de 4-(((1R*,3S*)-3-hidroxiciclopentil)amino)-7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (0,21 g, 0,30 mmol), TFA (7 ml) y HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,23-4,12 (m, 1H), 3,96-3,81 (m, 2H), 3,73-3,60 (m, 2H), 3,39-3,26 (m, 2H), 3,25-3,11 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,09-1,82 (m, 6H); EM ESI [M+H] ⁺ 465,2, calc. para [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 465,2.		
A14: 4-(((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		126 mg (58%); sólido naranja; 2 TFA
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (0,24 g, 0,31 mmol), (3R,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,93 mmol), DMF (5 ml). EM ESI [M-CF ₃ O ₂ S+2H] ⁺ 702,2, calc. para [C ₃₇ H ₄₄ FN ₇ O ₄ S+H] ⁺ 702,3.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de (3R,4R)-3-fluoro-4-((7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,26 g, 0,31 mmol), TFA (7 ml) y HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,57 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=1,8, 8,8 Hz, 1H), 5,13-4,87 (m, 2H), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,94-3,50 (m, 6H), 3,44-3,34 (m, 2H), 3,28-3,07 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,19-2,05 (m, 1H); EM ESI [M+H] ⁺ 482,2, calc. para [C ₂₄ H ₂₈ N ₇ OS+H] ⁺ 482,2.		
A15: 4-((3,3-difluoropiperidin-4-il)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		134 mg (59%); sólido amarillo; 2 TFA
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (0,24 g, 0,31 mmol), 4-amino-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,22 g, 0,93 mmol), DMF (5 ml). EM ESI [M-CF ₃ O ₂ S+H] ⁺ 719,2, calc. para [C ₃₇ H ₄₃ F ₂ N ₇ O ₄ S] ⁺ 719,31.		

<p>Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de 3,3-difluoro-4-((7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,26 g, 0,31 mmol), TFA (7 ml) y HCl conc. (1 ml). ^1H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,60-7,50 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,13 (dd, $J=1,8, 9,0$ Hz, 1H), 4,65-4,48 (m, 1H), 3,96-3,45 (m, 8H), 3,29-3,04 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,59-2,41 (m, 1H), 2,40-2,22 (m, 1H); EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500,2, calc. para $[\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_7\text{OS}+\text{H}]^+$ 500,2.</p>		
A16: (R)-4-((1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		40 mg (29%); sólido amarillo; base libre
<p>Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (en bruto, 0,30 mmol), (R)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (0,12 g, 1,2 mmol), DMF (7 ml). ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 719,2, calc. para $[\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 719,2</p>		
Etapa 2: Reactivos (método general D): (R)-4-((1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)-7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (en bruto, 0,30 mmol), TFA (5 ml), HCl (1 ml). ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,10 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,02-6,94 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,21 (s a, 4H), 2,69 (s a, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,23 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467,3, calc. para $[\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ 467,2		
A17: 4-((5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-il)amino)piperidin-1-carbaldehído		40 mg (27%); sólido amarillo; base libre
<p>Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (en bruto, 0,30 mmol), 4-aminopiperidin-1-carbaldehído (0,15 g, 1,2 mmol), DMF (7 ml). ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 744,1, calc. para $[\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 744,2</p>		
Etapa 2: Reactivos (método general D): 4-((7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-il)amino)piperidin-1-carbaldehído (en bruto, 0,30 mmol), TFA (5 ml), HCl (1 ml). ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,18-7,06 (m, 2H), 7,00-6,91 (m, 1H), 4,52-4,40 (m, 1H), 4,09-3,95 (m, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,52-3,38 (m, 2H), 3,20 (s a, 4H), 2,66 (s a, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,14 (s a, 2H), 1,91-1,69 (m, 2H); ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 492,2, calc. para $[\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ 492,2		
A18: 4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-5-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		15 mg (8%); sólido amarillo; base libre
<p>Etapa 1: Reactivos: (método general C): trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-morfolino-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (en bruto, 0,41 mmol), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,19 g, 1,6 mmol), DMF (7 ml). ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 717,1, calc. para $[\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 717,2</p>		

<p>Etapa 2: Reactivos (método general D): 7-(4-metoxibencil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-5-(5 y/o 6-morfolino-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (en bruto, 0,30 mmol), TFA (5 ml), HCl (1 ml). ^1H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52-7,43 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 1H), 4,38-4,23 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 4H), 3,19-3,10 (m, 4H), 2,98-2,87 (m, 2H), 2,59-2,44 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,26-2,14 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 2H); ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465,2, calc. para $[\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ 465,2</p>			
A19: 4-(ciclopentilamino)-3-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		59 mg sólido 2HCl	(36%); amarillo
<p>Etapa-01: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-3-metil-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (242 mg, 0,31 mmol), ciclopentilamina (80 mg, 0,93 mmol), DMF (4 ml); EM calc.; EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 715,2, calc. para $[\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 715,2</p>			
<p>Etapa-02: Reactivos (método general D): 4-(ciclopentilamino)-7-(4-metoxibencil)-3-metil-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (245 mg), TFA (6 ml), HCl conc. (1 ml). ^1H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,32 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,68-1,61 (m, 6H), 1,46-1,44 (m, 2H); EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463,2, calc. para $[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS} + \text{H}]^+$ 463,2</p>			
A20: 3-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		60 mg sólido 2HCl	(35%); amarillo
<p>Etapa-01: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-3-metil-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno-[2,3-b]piridin-4-ilo (242 mg, 0,31 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-amino (95 mg, 0,93 mmol), DMF (4 ml). EM calc.; EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 731,2, calc. para $[\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 731,2</p>			
<p>Etapa-02 : Reactivos (método general D): 7-(4-metoxibencil)-3-metil-5-(5 y/o 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (250 mg), TFA (4 ml), HCl conc. (1 ml). ^1H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J=9,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,01-3,98 (m, 2H), 3,81-3,78 (m, 2H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,31-3,23 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 1H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H); EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479,1, calc. para $[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ 479,2</p>			
A21: 4-amino-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(piperazin-1-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		74 mg sólido 2TFA	(82%); de color marrón tostado;
<p>Se trató 4-(4-amino-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (77,8 mg, 0,13 mmol) en DCM (20 ml) con TFA (2 ml) a ta. Se agitó la reacción 2,5 h antes de concentrarse a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. ^1H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J=9,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,02-3,85 (m, 2H), 3,74-3,61 (m a, 2H), 3,46-3,38 (m, 4H), 3,37-3,28 (m, 6H), 3,26-3,11 (m, 2H), 3,00 (s, 3H); EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465,4, calc. para $[\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{OS} + \text{H}]^+$ 465,2.</p>			

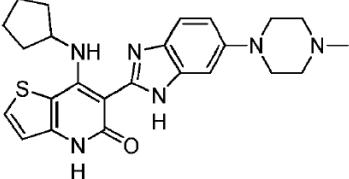
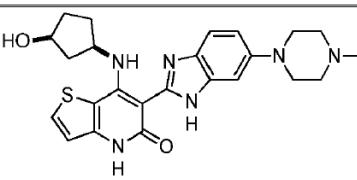
A22: 6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-((piridin-4-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		16 mg (9%); sólido amarillo; sal de TFA
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidro-tieno[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,3 mmol), piridin-4-ilmetanamina (0,09 ml, 0,89 mmol). EM ESI [M+H] ⁺ 724,2, calc. para [C ₃₄ H ₃₂ F ₃ N ₇ O ₄ S ₂ +H] ⁺ 724,2.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-((piridin-4-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona, TFA (4 ml), HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,77 (d, J=6,8 Hz, 2H), 8,05 (d, J=6,8 Hz, 2H), 7,84 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1H) 7,06 (d, J=5,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,75-3,59 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 2H), 3,21-3,05 (m, 2H), 3,00 (m, 3H). EM ESI [M+H] ⁺ 472,3, calc. para [C ₂₅ H ₂₅ N ₇ OS ₂ +H] ⁺ 472,2.		
Ejemplo/ nombre según la IUPAC	Estructura	Rendimiento; descripción; sal
A23: 4-amino-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona		43 mg (18%); sólido de color amarillo pálido; 2HCl
Reactivos (método general A1): 2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (160 mg, 0,52 mmol), 4-aminotofeno-3-carbonitrilo (65 mg, 0,52 mmol), LDA (2,6 ml, 1 M en THF/hexano, 2,35 mmol), THF anh. (6,0 ml)		
¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,39 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,30 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J=3,6 Hz, 1H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 2H), 3,01 (s, 3H); EM ESI [M+H] ⁺ 381,1, calc. para [C ₁₉ H ₂₀ N ₆ OS ₂ +H] ⁺ 381,1		
A24: 4-(ciclopentilamino)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona		11 mg (5%); sólido amarillo; 2HCl
Etapa-01: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 1-(4-metoxibencil)-3-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidrotieno[3,4-b]piridin-4-ilo (223 mg, 0,29 mmol), ciclopentilamina (73 ml, 0,72 mmol), DCM (10 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 701,2, calc. para [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₄ S ₂ +H] ⁺ 701,2		
Etapa-02: Reactivos (método general D): 4-(ciclopentilamino)-1-(4-metoxibencil)-3-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona (180 mg, 0,25 mmol), TFA (7 ml), HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,53 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=9,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J=3,2 Hz, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,71-1,69 (m, 6H), 1,38-1,37 (m, 2H), 1H combinado con H ₂ O; EM ESI [M+H] ⁺ 449,2, calc. para [C ₂₄ H ₂₆ N ₆ OS ₂ +H] ⁺ 449,2.		

A25: 3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona		12 mg (4%); sólido de color marrón oscuro; 2HCl
Etapa-01: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 1-(4-metoxibencil)-3-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidrotieno[3,4-b]piridin-4-ilo (380 mg, 0,49 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-amino (125 mg, 1,23 mmol), DCM (10 ml).EM ESI [M+H] ⁺ 717,2, calc. para [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 717,2		
Etapa-02: Reactivos (método general D): 1-(4-metoxibencil)-3-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona (110 mg, 0,15 mmol), TFA (4 ml), HCl conc. (0,5 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,50 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J=9,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J=3,2 Hz, 1H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 2H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,50-3,37 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,75-2,64 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 4H); EM ESI [M+H] ⁺ 465,2, calc. para [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 465,2		
A26: 3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((2-morfolinoetil)amino)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona		38 mg (26%); sólido amarillo; base libre
Etapa-01: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 1-(4-metoxibencil)-3-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidrotieno[3,4-b]piridin-4-ilo (229 mg, 0,30 mmol), 2-morfolinoetanamina (97 mg, 0,75 mmol), DCM (6 ml).EM ESI [M+H] ⁺ 746,2, calc. para [C ₃₄ H ₃₈ F ₃ N ₇ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 746,2		
Etapa-02: Reactivos (método general D): 1-(4-metoxibencil)-3-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((2-morfolinoetil)amino)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona (210 mg, 0,28 mmol), TFA (4 ml), HCl conc. (0,5 ml). ¹ H-RMN (base libre, 400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,37 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,98 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J=3,2 Hz, 1H), 4,05 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,75 (s a, 4H), 3,21 (s a, 4H), 2,85 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,68-2,64 (m, 8H), 2,38 (s, 3H); EM ESI [M+H] ⁺ 494,2, calc. para [C ₂₅ H ₃₁ N ₇ O ₂ S+H] ⁺ 494,2		
A27: 4-(ciclobutilamino)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona		30 mg (20%); sólido amarillo; 2HCl
Etapa-01: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 1-(4-metoxibencil)-3-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidrotieno[3,4-b]piridin-4-ilo (229 mg, 0,30 mmol), ciclobutilamina (53 mg, 0,75 mmol), DCM (6 ml) EM ESI [M+H] ⁺ 687,1, calc. para [C ₃₂ H ₃₃ F ₃ N ₆ O ₄ S ₂ +H] ⁺ 687,1		
Etapa-02: Reactivos (método general D): 4-(ciclobutilamino)-1-(4-metoxibencil)-3-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona (210 mg, 0,28 mmol), TFA (4 ml), HCl conc. (0,5 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,51 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J=3,2 Hz, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 1H); EM ESI [M+H] ⁺ 435,2, calc. para [C ₂₃ H ₂₆ N ₆ OS+H] ⁺ 435,2		

A28: 3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((piridin-2-ilmetil)amino)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona		15 mg (13%); sólido de color amarillo pálido; 2HCl
Etapa-01: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 1-(4-metoxibencil)-3-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidrotieno[3,4-b]piridin-4-ilo (168 mg, 0,22 mmol), 2-picolinamina (60 mg, 0,55 mmol), DCM (4 ml) EM ESI [M+H] ⁺ 724,1, calc. para [C ₃₄ H ₃₂ F ₃ N ₇ O ₄ S ₂ +H] ⁺ 724,2		
Etapa-02: Reactivos (método general D): 1-(4-metoxibencil)-3-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((piridin-2-ilmetil)amino)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona (65 mg, 0,09 mmol), TFA (3 ml), HCl conc. (0,5 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,62 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,49-8,43 (m, 2H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,85 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=9,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J=3,2 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,02 (s, 3H); EM ESI [M+H] ⁺ 472,2, calc. para [C ₂₅ H ₂₅ N ₇ OS ₂ +H] ⁺ 472,2		

Ejemplo/ nombre según la IUPAC	Estructura	Rendimiento; descripción; sal
A29: 7-hidroxi-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		6,6 mg (10%); sólido de color amarillo pálido; TFA
Etapa 1: Reactivos (método general A1): 1-(4-metoxibencil)-1H-tieno[3,2-d][1,3]oxazin-2,4-diona (0,75 g, 2,6 mmol), 2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (0,79 g, 2,6 mmol), KHMDS (13 ml, 13 mmol), THF (30 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 13,64 (s a, 1H), 12,64 (s a, 1H), 7,52 (s a., 1H), 7,40-7,29 (m, 1H), 7,21 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,04-6,88 (m, 3H), 6,84 (d, J=8,0 Hz, 2H), 5,35 (s a., 2H), 3,76 (s, 3H), 3,20 (s a, 4H), 2,62 (s a., 4H), 2,39 (s a, 3H); EM ESI [M+H] ⁺ 502,4, calc. para [C ₂₇ H ₂₇ N ₅ O ₃ S ₂ +H] ⁺ 502,18.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): 7-hidroxi-4-(4-metoxibencil)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (0,090 g, 0,18 mmol), TFA (7 ml) y HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,52-13,14 (m, 2H), 11,25 (s, 1H), 9,79 (s a, 1H), 7,81 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, J=9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,85-3,66 (m, 2H), 3,64-3,46 (m, 2H), 3,29-3,13 (m, 2H), 3,09-2,92 (m, 2H), 2,87 (s, 3H); EM ESI [M+H] ⁺ 382,3, calc. para [C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₂ S ₂ +H] ⁺ 382,45.		
A30: 7-amino-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		1,5 g (79%) sólido amarillo; base libre

<p>Se calentó una disolución de 3-aminotiofeno-2-carbonitrilo (951 mg, 7,67 mmol) y 2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (2,316 g, 7,67 mmol) en THF anhídrico (55 ml) hasta 40°C en un baño de aceite y se añadió LiHMDS (30,7 ml, 1,0 M en THF, 30,7 mmol) gota a gota a lo largo de 30 minutos. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 40°C durante 2 h, luego se enfrió hasta t.a y se extinguió con NH₄Cl ac. sat. en un baño de hielo. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se trituró el residuo con DCM y se filtró. Se trituró la torta de filtración de nuevo con MeOH, luego se filtró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo brillante (1,495 g, 79%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 10,73-10,47 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,90-7,78 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,09-7,25 (m, 1H), 7,00 (d, J=5,3 Hz, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 4H), 2,65-2,54 (m, 4H), 2,30 (s, 3H); EM ESI [M + H]⁺ 381,5, calc. para [C₁₉H₂₀N₆OS + H]⁺ 381,1.</p>		
A31: 7-amino-6-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		16 mg (13%); sólido blanco; HCl
<p>Se añadió LiHMDS (1,0 M en THF, 1,7 ml, 1,7 mmol) gota a gota a lo largo de 10 min a una disolución con agitación de 3-aminotiofeno-2-carbonitrilo (0,425 g, 0,34 mmol), 2-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (0,103 g, 0,36 mmol) en THF anh. (10 ml) a t.a bajo Ar. Se calentó la reacción a 40°C durante 1 h y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (el 0-10% de MeOH en CH₂Cl₂) seguido por HPLC prep. Se recristalizó adicionalmente el material a partir de EtOAc/hexanos y se trituró con MeOH. Se suspendió el sólido gris resultante (25 mg) en MeOH y se trató con HCl (1,0 M en Et₂O, 0,14 ml) a t.a. Se concentró la reacción a presión reducida Base libre: ¹H-RMN (400 MHz, DMF-d₇) δ 11,94 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,78 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,40 (s a, 4H). *probablemente hay tres protones intercambiables ocultos por un pico debido al H₂O y a la DMF-d₇; EM ESI [M+H]⁺ 368,2, calc. para [C₁₈H₁₇N₅O₂S+H]⁺ 368,1.</p>		
A32: 7-amino-2-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		124 mg (44%); sólido marrón; TFA
<p>Reactivos (método general A1): 3-amino-5-metiltiopheno-2-carbonitrilo (0,080 g, 0,58 mmol), 2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (0,18 g, 0,58 mmol), LDA (2,6 ml, 2,6 mmol), THF (5 ml). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,75 (s a., 1H), 9,84 (s a., 1H), 7,53 (s a., 1H), 7,24 (s a., 1H), 6,98 (s a., 1H), 6,77 (s a., 1H), 3,82-3,39 (m, 7H), 3,22 (s a., 2H), 3,08-2,76 (m, 5H), 2,56 (s a., 3H); EM ESI [M+H]⁺ 395,3, calc. para [C₂₀H₂₂N₆OS+H]⁺ 395,5.</p>		
A33: 7-amino-6-(6-(3r,5s)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		43 mg (18%); sólido amarillo; 2HCl
<p>Reactivos (método general A1): 2-(6-(3r,5s)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (165 mg, 0,5 mmol), 3-aminotiofeno-2-carbonitrilo (124 mg, 1 mmol), LDA (1,0 M en THF/hex, 2,5 ml, 2,5 mmol), THF (8 ml). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,10-3,04 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,56 (d, J=6,4 Hz, 6H); EM ESI [M+H]⁺ 409,3, calc. para [C₂₁H₂₄N₆OS+H]⁺ 409,17.</p>		

A34: 7-(ciclopentilamino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		77 mg (26%); sólido marrón; TFA
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidro-tieno[3,2-b]piridin-7-ilo (0,41 g, 0,54 mmol), ciclopentilamina (0,13 ml, 1,3 mmol), MeCN (10 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 701,3, calc. para [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₄ S ₂ +H] ⁺ 701,2.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de 7-(ciclopentilamino)-4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (0,38 g, 0,54 mmol), TFA (7 ml) y HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,99 (s a, 1H), 12,11 (s a, 1H), 11,87 (s, 1H), 9,65 (s a, 1H), 8,04 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,61-7,40 (m, 1H), 7,32-7,13 (m, 1H), 7,04 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,72-4,60 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,29-3,15 (m, 2H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,88 (d, J=3,5 Hz, 3H), 2,21-2,06 (m, 2H), 1,93-1,67 (m, 6H); EM ESI [M+H] ⁺ 449,3, calc. para [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ OS ₂ +H] ⁺ 449,2.		
A35: 6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		69 mg (52%); sólido amarillo; TFA
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidro-tieno[3,2-b]piridin-7-ilo (0,18 g, 0,23 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-amina (0,058 ml, 0,58 mmol), MeCN (5 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 717,3, calc. para [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 717,2.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (0,17 g, 0,23 mmol), TFA (7 ml) y HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,02 (s a, 1H), 12,18 (s a, 1H), 11,92 (s, 1H), 9,63 (s a, 1H), 8,04 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,30-7,14 (m, 1H), 7,04 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=8,3, 2,3 Hz, 1H), 4,49-4,34 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,81-3,74 (m, 2H), 3,57 (d, J=9,0 Hz, 4H), 3,31-3,15 (m, 2H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,88 (d, J=3,8 Hz, 3H), 2,13 (d, J=3,3 Hz, 2H), 1,81-1,64 (m, 2H); EM ESI [M+H] ⁺ 465,3, calc. para [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S ₂ +H] ⁺ 465,2.		
A36: 7-(((1R*,3S*)-3-hidroxiciclopentil)amino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		33 mg (28%); sólido amarillo; TFA
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (0,15 g, 0,20 mmol), (1S*,3R*)-3-aminociclopentanol (0,070 g, 0,50 mmol), DCM (10 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 717,3, calc. para [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 717,2.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de 7-(((1R*,3S*)-3-hidroxiciclopentil)amino)-4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (0,14 g, 0,20 mmol), TFA (7 ml) y HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,04 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,11 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,82-4,73 (m, 1H), 4,57-4,47 (m, 1H), 3,96-3,79 (m, 2H), 3,74-3,58 (m, 2H), 3,42-3,33 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,33-2,19 (m, 2H), 2,16-2,02 (m, 3H), 2,02-1,88 (m, 1H); EM ESI [M+H] ⁺ 465,2, calc. para [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S ₂ +H] ⁺ 465,2.		

A37: 7-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)amino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		10 mg (9%); sólido amarillo; base libre
Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,24 mmol), trans-4-aminociclohexanol (0,11 g, 0,96 mmol), MeCN (10 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 731,2 calc. para [C ₃₄ H ₃₇ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ + H] ⁺ 731,2.		
Etapa 2: (método general D): 7-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)amino)-4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (en bruto, 0,24 mmol), TFA (7 ml), HCl (1 ml); ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,88 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 7,08 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 4,32-4,21 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 4H), 2,86-2,74 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,24-2,36 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 2H); EM ESI [M+H] ⁺ 479,2, calc. para [C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 479,3.		
A38: 6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		24 mg (32%); sólido amarillo; base libre
Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,16 mmol), 4-aminometiltetrahidropirano (0,074 g, 0,64 mmol), MeCN (10 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 731,3, calc. para [C ₃₄ H ₃₇ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ + H] ⁺ 731,2.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (en bruto, 0,16 mmol), TFA (7 ml), HCl (1 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,93-7,83 (m, 1H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 1H), 4,10-3,97 (m, 2H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,26-3,16 (m, 4H), 2,77-2,65 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H); EM ESI [M+H] ⁺ 479,3, calc. para [C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 479,2.		
A39: 6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-(piperidin-4-ilamino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		17 mg (19%); sólido marrón; base libre
Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,20 mmol), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,16 g, 0,80 mmol), MeCN (10 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 816,2, calc. para [C ₃₈ H ₄₄ F ₃ N ₇ O ₆ S ₂ +H] ⁺ 816,2		

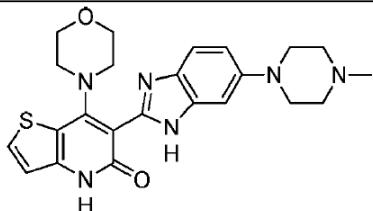
<p>Etapa 2: Reactivos (método general D): 4-((4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (en bruto, 0,20 mmol), TFA (6 ml), HCl (1 ml). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,83 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 1H), 7,25-7,11 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 6H), 2,91-2,79 (m, 2H), 2,73-2,61 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,26-2,17 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 2H); EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464,2, calc. para $[\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{OS} + \text{H}]^+$ 464,2.</p>		
A40: 7-(((1S,4S)-4-hidroxiciclohexil)amino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno-[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		35 mg (30%); sólido amarillo; base libre
<p>Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,24 mmol), cis-4-aminociclohexanol (0,11 g, 0,96 mmol), MeCN (10 ml). EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 731,2, calc. para $[\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 731,2</p>		
<p>Etapa 2: (método general D): 7-(((1S,4S)-4-hidroxiciclohexil)amino)-4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno-[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (en bruto, 0,24 mmol), TFA (5 ml), HCl (1 ml). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88-7,82 (m, 1H), 7,56-7,41 (m, 1H), 7,29-7,14 (m, 1H), 7,08 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 4H), 2,73-2,63 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,13-1,81 (m, 8H); EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479,2, calc. para $[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ 479,2</p>		
A41: 7-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)amino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno-[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		16 mg (23%); sólido amarillo; base libre
<p>Etapa 1: (método general C): trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluoro-metil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,20 mmol), (1S,2S)-2-aminociclohexanol (0,091 g, 0,80 mmol), DMF (7 ml). EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 731,2, calc. para $[\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 731,2</p>		
<p>Etapa 2: Reactivos (método general D): 7-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)amino)-4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno-[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (en bruto, 0,14 mmol), TFA (5 ml), HCl (1 ml). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,55-7,40 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,06 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,03-6,94 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 4H), 2,81-2,70 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,65-1,42 (m, 4H); EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479,3, calc. para $[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ 479,3</p>		
A42: 7-(((1S,2S)-2-hidroxiclopentil)amino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno-[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		20 mg (13%); sólido amarillo; base libre
<p>Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,32 mmol), (1S,2S)-2-aminociclopentanol (0,13 g, 1,3 mmol), DMF (7 ml). EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 717,2 calc. para $[\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 717,2</p>		

<p>Etapa 2: Reactivos (método general D): 7-(((1S,2S)-2-hidroxiclopentil)amino)-4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno-[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (en bruto, 0,32 mmol), TFA (5 ml), HCl (5 ml). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,84 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 7,07 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,03-6,93 (m, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 4H), 2,76-2,64 (m, 4H), 2,45-2,32 (m, 4H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H); EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465,2 calc. para $[\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ 465,2</p>		
A43: 6-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-(piperidin-4-ilamino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		11 mg (12%); sólido marrón; base libre
<p>Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-morfolino-1-((trifluoro-metil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,20 mmol), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,16 g, 0,8 mmol), DMF (7 ml). EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 803,2, calc. para $[\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_7\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 803,2.</p>		
Etapa 2: Reactivos (método general D): 4-((4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-morfolino-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo)-amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (en bruto, 0,20 mmol), TFA (5 ml), HCl (1 ml). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,84 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 1H), 7,23-7,13 (m, 1H), 7,08 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,04-6,95 (m, 1H), 4,54-4,43 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 4H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 2H); EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451,3, calc. para $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ 451,2.		
A44: 7-(((1S,2R)-2-hidroxiclohexil)amino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		20 mg (21%); sólido amarillo; base libre
<p>Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,20 mmol), (1R,2S)-2-aminociclohexanol (0,091 g, 0,80 mmol), DMF (7 ml). EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 731,2, calc. para $[\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 731,2.</p>		
Etapa 2: Reactivos (método general D): 7-(((1S,2R)-2-hidroxiclohexil)amino)-4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno-[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (en bruto, 0,20 mmol), TFA (5 ml), HCl (1 ml). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,56-7,40 (m, 1H), 7,29-7,13 (m, 1H), 7,07 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,03-6,94 (m, 1H), 4,56-4,46 (m, 1H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,27-3,13 (m, 4H), 2,79-2,64 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,14-1,95 (m, 2H), 1,91-1,74 (m, 4H), 1,60-1,44 (m, 2H); EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479,2, calc. para $[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ 479,2.		
A45: 7-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		33 mg (30%); sólido marrón; base libre
<p>Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-morfolino-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,20 mmol), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,16 g, 0,8 mmol), DMF (7 ml). EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 717,2, calc. para $[\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 717,2.</p>		

<p>Etapa 2: Reactivos (método general D): 4-(4-metoxibencil)-7-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-(5 y/o 6-morfolino-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (en bruto, 0,24 mmol), TFA (5 ml), HCl (1 ml). ^1H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91-7,84 (m, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,08 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,05-6,94 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 4H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,61-2,43 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31-2,16 (m, 2H), 2,01-1,87 (m, 2H); EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465,2, calc. para $[\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ 465,2.</p>		
A46: 7-(((1R,2S)-2-hidroxiciclohexil)amino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		12 mg (4%); sólido amarillo; base libre
<p>Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,20 mmol), (1S,2R)-2-aminociclohexanol (0,091 g, 0,80 mmol), DMF (7 ml). EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 731,2, calc. para $[\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 731,2.</p>		
<p>Etapa 2: Reactivos (método general D): 7-(((1R,2S)-2-hidroxiciclohexil)amino)-4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno-[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (en bruto, 0,20 mmol), TFA (5 ml), HCl (1 ml). ^1H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,55- 7,38 (m, 1H), 7,29-7,10 (m, 1H), 7,05 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,01-6,93 (m, 1H), 4,55-4,43 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,22 (s a, 4H), 2,70 (s a, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,14-1,96 (m, 3H), 1,92-1,73 (m, 5H); EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479,2, calc. para $[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ 479,2</p>		
A47: 7-(ciclopentilamino)-6-(6-(3r,5s)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		21 mg (18%); sólido marrón; TFA
<p>Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-5-oxo-6-(1-((trifluorometil)sulfonil)-5 y/o 6-(3r,5s)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,2 mmol), ciclopentilamina (0,1 ml), DMF (6 ml). EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 729,2, calc. para $[\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 729,2.</p>		
<p>Etapa 2: Reactivos (método general D): 7-(ciclopentilamino)-4-(4-metoxibencil)-6-(1-((trifluorometil)sulfonil)-5 y/o 6-(3s,5r)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (en bruto, 0,2 mmol), TFA (6 ml) y HCl conc. (0,5 ml). ^1H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,09 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,05-2,88 (m, 5H), 2,22-2,13 (m, 2H), 1,94-1,70 (m, 6H), 5,10 (d, $J=6,0$ Hz, 6H); EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477,3, calc. para $[\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{OS} + \text{H}]^+$ 477,2.</p>		
A48: 7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-6-(6-(3r,5s)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		19 mg (16%); sólido amarillo; TFA
<p>Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-5-oxo-5 y/o 6-(1-((trifluorometil)sulfonil)-6-((3r,5s)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,5-dihidrotieno-[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,2 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-amina (0,1 ml), DMF (6 ml). EM ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 745,1, calc. para $[\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$ 745,2.</p>		

Etapa 2: Reactivos (método general D): 4-(4-metoxibencil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-(5 y/o 6-(1-((trifluorometil)sulfonil)-6-((3s,5r)-rel-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiено[3,2-b]piridin-5(4H)-она (en bruto, 0,2 mmol) TFA (6 ml) y HCl conc. (0,5 ml). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,95-3,87 (m, 2H), 3,63-3,53 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,52 (d, J=6,4 Hz, 6H); EM ESI [M+H]⁺ 493,3, calc. para [C₂₆H₃₂N₆O₂S+H]⁺ 493,2.

A49: 6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-morfolinotieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

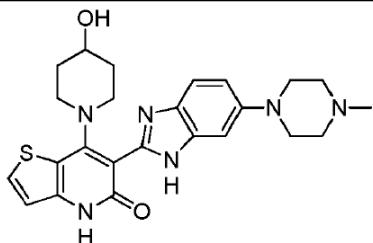


134 mg (79%); sólido amarillo; sal de TFA

Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,3 mmol), morfolina (0,08 ml, 0,897 mmol). EM ESI [M+H]⁺ 703,2, calc. para [C₃₂H₃₃F₃N₆O₅S₂+H]⁺ 703,2.

Etapa 2: Reactivos (método general D): 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-morfolinotieno[3,2-b]piridin-5(4H)-она (en bruto, 0,3 mmol), TFA (5 ml), HCl conc. (1 ml). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 9,98 (s a, 1H), 8,17 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=9,2, 1,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J=5,6 Hz, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 4H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 4H), 3,28-3,13 (m, 2H), 3,11-2,99 (m, 2H), 2,89 (s, 3H); EM ESI [M+H]⁺ 451,3, calc. para [C₂₃H₂₆N₆O₂S+H]⁺ 451,2.

A50: 7-(4-hidroxipiperidin-1-il)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiено[3,2-b]piridin-5(4H)-она

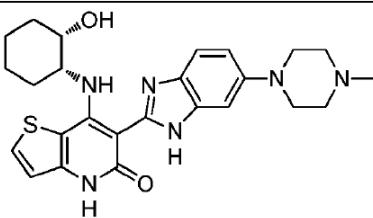


126 mg (73%); sólido amarillo; sal de TFA

Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,30 mmol), piperidin-4-ol (91 mg, 0,897 mmol), TFA (4 ml), HCl conc. (1 ml). EM ESI [M+H]⁺ 717,2, calc. para [C₃₃H₃₅F₃N₆O₅S₂+H]⁺ 717,2.

Etapa 2: Reactivos (método general D): 7-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiено[3,2-b]piridin-5(4H)-она (en bruto, 0,3 mmol), TFA (5 ml), HCl conc. (1 ml). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,26 (s a, 1H), 12,33 (s, 1H), 10,04 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,70 (d, J=7,28 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,23 (s a, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,98-3,83 (m, 2H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,66-3,39 (m, 3H), 3,25-3,10 (m, 4H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,54-1,39 (m, 2H); EM ESI [M+H]⁺ 465,3, calc. para [C₂₄H₂₈N₆O₂S+H]⁺ 465,2.

A51: 7-(((1R,2S)-2-hidroxiciclohexil)amino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiено[3,2-b]piridin-5(4H)-она

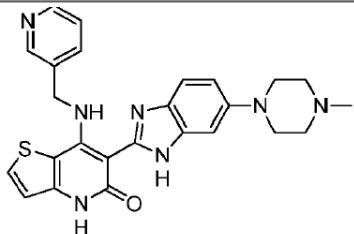


15 mg (15%); sólido amarillo; base libre

Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,20 mmol), (1S,2R)-2-aminociclohexanol (0,091 g, 0,80 mmol), DMF (7 ml). EM ESI [M+H]⁺ 731,2; calc. para [C₃₄H₃₇F₃N₆O₅S₂ + H]⁺ 731,2.

Etapa 2: Reactivos (método general D): 7-(((1R,2S)-2-hidroxiciclohexil)amino)-4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno-[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (en bruto, 0,20 mmol), TFA (5 ml), HCl (1 ml). ¹H-RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7,82 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,55-7,38 (m, 1H), 7,29-7,10 (m, 1H), 7,05 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,01-6,93 (m, 1H), 4,55-4,43 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,22 (s a, 4H), 2,70 (s a, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,14-1,96 (m, 3H), 1,92-1,73 (m, 5H); EM ESI [M+H]⁺ 479,2; calc. para [C₂₅H₃₀N₆O₂S+H]⁺ 479,2.

A52: 6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-((piridin-3-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

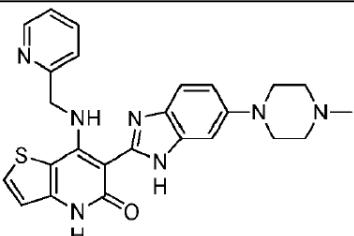


57 mg (27%); sólido amarillo; sal de TFA

Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,3 mmol), piridin-3-ilmetanamina (0,09 ml, 0,90 mmol). EM ESI [M+H]⁺ 724,2, calc. para [C₃₄H₃₂F₃N₇O₄S₂+H]⁺ 724,2.

Etapa 2: Reactivos (método general D): 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-((piridin-3-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (en bruto, 0,3 mmol), TFA (4 ml), HCl conc. (1 ml). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,92-8,81 (m, 1H), 8,78-8,67 (m, 1H), 8,56-8,45 (m, 1H), 8,00-7,85 (m, 2H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,91-3,77 (m, 2H), 3,73-3,57 (m, 2H), 3,41-3,22 (m, 2H), 3,20-3,07 (m, 2H), 3,01 (s, 3H); EM ESI [M+H]⁺ 472,3, calc. para [C₂₅H₂₅N₇OS+H]⁺ 472,2.

A53: 6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-((piridin-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona



100 mg (48%); sólido amarillo; sal de TFA

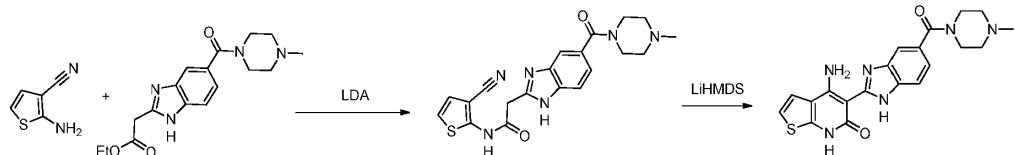
Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,3 mmol), piridin-2-ilmetanamina (0,09 ml, 0,897 mmol). EM ESI [M+H]⁺ 724,2, calc. para [C₃₄H₃₂F₃N₇O₄S₂+H]⁺ 724,2.

Etapa 2: Reactivos (método general D): 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-((piridin-2-ilmetil)amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (en bruto, 0,3 mmol), TFA (4 ml), HCl conc. (1 ml). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,67 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,05 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,08 (d, J=5,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,95-3,84 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 2H), 3,01 (m, 3H). EM ESI [M+H]⁺ 472,3, calc. para [C₂₅H₂₅N₇OS+H]⁺ 472,2.

Ejemplo/ nombre según la IUPAC	Estructura	Rendimiento; descripción; sal
A54: 4-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		113 mg (53%); sólido amarillo; 2 TFA
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (0,23 g, 0,30 mmol), (3S,4S)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,90 mmol), DMF (5 ml). EM ESI [M-CF ₃ O ₂ S+2H] ⁺ 702,2, calc. para [C ₃₇ H ₄₄ FN ₇ O ₄ S+H] ⁺ 702,32.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de (3S,4S)-3-fluoro-4-((7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,23 g, 0,30 mmol), TFA (7 ml) y HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,12-5,07 (m, 1H), 5,03-4,99 (m, 2H), 4,41 (s a, 1H), 3,90-3,56 (m, 6H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,23-3,09 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,52-2,41 (m, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H); EM ESI [M+H] ⁺ 482,2, calc. para [C ₂₄ H ₂₈ FN ₇ OS+H] ⁺ 482,2.		
A55: 4-((3R*,4S*)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		114 mg (54%); sólido marrón; 2 TFA
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (0,23 g, 0,30 mmol), (3R*,4S*)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,90 mmol), DMF (5 ml). EM ESI [M-CF ₃ O ₂ S+2H] ⁺ 702,2, calc. para [C ₃₇ H ₄₄ FN ₇ O ₄ S+H] ⁺ 702,32.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de (3R*,4S*)-3-fluoro-4-((7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,23 g, 0,30 mmol), TFA (7 ml) y HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,57 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=2,1, 8,9 Hz, 1H), 5,19 (d, J=46,7 Hz, 1H), 4,43-4,27 (m, 1H), 3,78 (d, J = 12,6 Hz, 3H), 3,72-3,57 (m, 2H), 3,49 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 3,41 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,23 (d, J=3,5 Hz, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,42-2,23 (m, 2H); EM ESI [M+H] ⁺ 482,2, calc. para [C ₂₄ H ₂₈ FN ₇ OS+H] ⁺ 482,2.		
A56: 4-amino-5-(5-fluoro-6-morfolino-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)-tieno-[2,3b]-piridin-6(7H)-ona		40 mg (16%); sólido de color marrón claro; HCl
Reactivos (método general A1): 2-(5-fluoro-6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (186 mg, 0,60 mmol), 2-amino-2-cianotiofeno (75 mg, 0,60 mmol), LDA (3,0 ml, 1 M en THF/hex, 3,0 mmol) THF anh. (6,0 ml); ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,58 (d, J=11,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,21 (d, J=6,0 Hz, 1H), 3,97 - 3,94 (m, 4H), 3,30 - 3,27 (m, 4H); EM ESI [M+H] ⁺ 386,2, calc. para [C ₁₈ H ₁₆ FN ₂ O ₂ S+H] ⁺ 386,1.		

A57: 4-(((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno-[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		36 mg (25%); sólido amarillo; base libre
Etapa 1: (método general C) trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (en bruto, 0,30 mmol), (1R,2S)-2-aminociclohexanol (0,14 g, 1,2 mmol), DMF (7 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 731,2, calc. para [C ₃₄ H ₃₇ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ + H] ⁺ calc. 731,2		
Etapa 2: (método general D) 4-(((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)-7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (en bruto, 0,30 mmol), TFA (5 ml), HCl (1 ml); ¹ H-RMN (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,53 (d, J=5,99 Hz, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,20 (s a., 1H), 7,12 (d, J=5,99 Hz, 1H), 6,97 - 7,04 (m, 1H), 4,38 - 4,47 (m, 1H), 4,04 - 4,11 (m, 1H), 3,19 - 3,28 (m, 4H), 2,65 - 2,75 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,08 - 2,17 (m, 1H), 2,00 - 2,08 (m, 1H), 1,75 - 1,90 (m, 4H), 1,46 - 1,61 (m, 2H); EM ESI [M+H] ⁺ 479,2, calc. para [C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₂ S + H] ⁺ 479,2.		
A58: 4-(((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		23 mg (17%); sólido amarillo; base libre
Etapa 1: (método general C) trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (en bruto, 0,30 mmol), (1R,2S)-2-aminociclopentanol (0,10 g, 1,2 mmol), DMF (7 ml). EM ESI [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ + H] ⁺ calc. 717,2, observado 717,2		
Etapa 2: (método general D) 4-(((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)-7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (en bruto, 0,30 mmol), TFA (5 ml), HCl (1 ml); ¹ H-RMN (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7,55 (d, J=5,99 Hz, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 1H), 7,12 - 7,25 (m, 1H), 7,09 (d, J=5,87 Hz, 1H), 6,94 - 7,01 (m, 1H), 4,43 - 4,51 (m, 1H), 4,32 - 4,39 (m, 1H), 3,16 - 3,26 (m, 4H), 2,62 - 2,74 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,17 - 2,26 (m, 1H), 1,89 - 2,15 (m, 4H), 1,69 - 1,81 (m, 1H); EM ESI [M+H] ⁺ 465,2, calc. para [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S + H] ⁺ 465,2		
A59: 4-amino-5-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-benzo-[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		28 mg (7%); sólido marrón; TFA
Reactivos (método general A2): 2-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (255 mg, 0,8 mmol), 2-aminotofeno-3-carbonitrilo (100 mg, 0,8 mmol), LDA (1,0 M en THF/hex, 4 ml, 4 mmol), THF (10 ml), 45°C, 2 h. Se obtuvieron 82 mg de una mezcla de producto no ciclado y ciclado que se volvió a ciclar con KOBu ^t (1,0 M en THF, 1,0 ml, 1 mmol) en THF (10 ml), ta, 30 min luego a 35°C, 1 h; ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 6,23 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, J=9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,00-3,30 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 2H); EM ESI [M+H] ⁺ 395,5, calc. para [C ₂₀ H ₂₂ N ₆ OS+H] ⁺ 395,2		

Se prepararon los siguientes compuestos según el método general A3.

A60: 4-amino-5-(5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiено[2,3-b]piridin-6(7H)-она

Se añadió LDA (1,0 M en THF/hexanos, 2,3 ml, 2,3 mmol) gota a gota a lo largo de 15 min a ta a una suspensión con agitación de 2-(6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (0,150 g, 0,45 mmol) y 2-aminotiofen-3-carbonitrilo (0,056 g, 0,45 mmol) en THF anh. (20 ml) bajo Ar. La adición se realizó inicialmente a ta y después de 5 minutos a 35 °C. Se continuó el calentamiento a 35 °C durante 1 h antes de enfriar la mezcla de reacción hasta ta, se extinguío con NH₄Cl ac. y se concentró a presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC proporcionó N-(3-cianotiofen-2-il)-2-(5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetamida*TFA como un sólido de color marrón claro (82 mg, 35 %). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,09 - 7,14 (m, 2H), 3,25 - 3,81 (m, 8H), 2,97 (s, 3H).

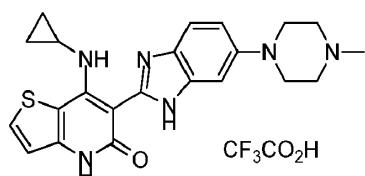
Etapa 2. Se filtró el producto de la reacción anterior a través de PoraPak (2 g, usando MeOH, luego NH₃ 2 M en MeOH) y se secó. Se trató una disolución en THF anh. (12 ml) del material (0,055 g, 0,13 mmol) bajo Ar con LiHMDS (1,0 M en THF, 0,7 ml, 0,7 mmol) a lo largo de 3 min a ta., se agitó durante 10 min y se calentó a 45 °C durante 95 min. A continuación se enfrió la reacción hasta ta, se extinguió con NH₄Cl ac., se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. La filtración a través de PoraPak (2 g) y la trituración con CH₂Cl₂ proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro 3,6 mg (3 %). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 - 7,77 (m, 2H), 7,51 (d, J=5,80 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=8,30, 1,30 Hz, 1H), 7,14 (d, J=5,80 Hz, 1H), 3,53 - 3,92 (m, 4H), 2,48 - 2,70 (m, 4H), 2,43 (s, 3H). EM ESI [M + H]⁺ 409,2, calc. para [C₂₀H₂₀N₆O₂S + H]⁺ 409,2.

Ejemplo/ nombre según la IUPAC	Estructura	Rendimiento; descripción; sal
A61: 4-amino-5-(6-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		19 mg (7%); sólido de color marrón tostado anaranjado; TFA
Reactivos (método A3): Etapa 1: 2-(5-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (0,17 g, 0,53 mmol), 2-aminotifeno-3-carbonitrilo (72 mg, 0,53 mmol), LDA (1,0 M en THF/hexanos, 1,7 ml, 1,7 mmol) en THF anh. (12 ml). Etapa 2: LiHMDS (1,0 M en THF, 1,7 ml, 1,7 mmol) en THF anh. (20 ml).		
¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,48 (d, J=5,77 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,12 (d, J=5,77 Hz, 1H), 3,58 - 3,59 (m, 2H), 3,43-3,23 (m., 4H), 3,07 - 3,22 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). EM ESI [M+H] ⁺ 395,1, calc. para [C ₂₀ H ₂₂ N ₆ OS +H] ⁺ 395,2.		

A62: 4-amino-5-(5-(morfolin-4-carbonil)-1H-benzo-[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		6,5 mg (2%); sólido blanco; base libre
Reactivos (método A3): Etapa 1: 2-(6-(morfolin-4-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (0,22 g, 0,70 mmol) y 2-aminotifeno-3-carbonitrilo (84 mg, 0,70 mmol), LiHMDS (1,0 M en THF, 3,5 ml, 3,5 mmol) en THF anh. (24 ml). Etapa 2: LiHMDS (1,0 M en THF, 1,2 ml, 1,2 mmol) en THF anh. (20 ml).		

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,63 - 7,76 (m, 2H), 7,48 - 7,52 (m, 1H), 7,31 (dd, J=8,30, 1,50 Hz, 1H), 7,14 (d, J=5,77 Hz, 1H), 3,58 - 3,88 (m, 8H). EM ESI [M+H]⁺ 396,2, calc. para [C₁₉H₁₇N₅O₃S +H]⁺ 396,1

A63: 2,2,2-trifluoroacetato de 7-(ciclopropilamino)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

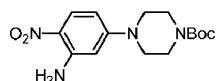


5

A una suspensión de 7-hidroxi-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (58 mg, 0,152 mmol) en DCM anhidro (1 ml) se le añadió Tf₂O (0,55 ml, 0,916 mmol) gota a gota a ta. Se agitó la mezcla de reacción resultante a ta durante la noche antes de la adición de ciclopropanamina (100 mg, 1,83 mmol) a 0 °C gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 40 °C durante la noche y se diluyó con DCM seguido por el lavado con NaHCO₃ sat. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se disolvió el residuo en MeOH y se hizo pasar a través de PoraPak seguido por la eliminación del disolvente a presión

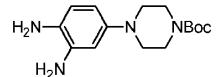
reducida. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC prep. para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (5 mg, 6 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J=5,5 Hz, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,09-3,03 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,04-0,96 (m, 2H), 0,93-0,89 (m, 2H); EM ESI [M + H]⁺ 421,2 , calc. para [C₂₂H₂₄N₆OS+H]⁺ 421,2.

5

A64: 4-amino-5-(6-(piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona*4-(3-amino-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo*

Se agitó una mezcla de 5-cloro-2-nitroanilina (2,5 g, 14,48 mmol), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,24 g, 17,38 mmol) y K₂CO₃ (4,0 g, 28,96 mmol) en DMSO (100 ml) a 100 °C durante 3 días. A continuación se añadió H₂O (150 ml) con agitación, se filtró por succión, se aclaró con H₂O y se secó para dar el compuesto del título como un sólido marrón (2,6 g, 57 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J=9,79 Hz, 1H), 6,27 (dd, J=9,66, 2,64 Hz, 1H), 6,21 - 6,11 (m, 2H), 5,95 (d, J=2,51 Hz, 1H), 3,61 - 3,54 (m, 4H), 3,40 - 3,34 (m, 4H), 1,50 (s, 9H); EM ESI [M+H]⁺ 323,2, calc. para [C₁₅H₂₂N₄O₄+H]⁺ 323,2.

10

4-(3,4-diaminofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

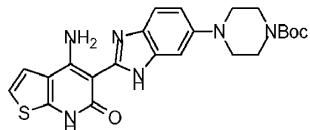
A una suspensión de 4-(3-amino-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,6 g, 8,04 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (130 mg, 5 % en peso). Se hidrogenó la mezcla resultante bajo un globo de H₂/O/N. Se filtró la mezcla de reacción resultante, se concentró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón oscuro (2,29 g, 97 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,66 (d, J=8,28 Hz, 1H), 6,39 (d, J=2,51 Hz, 1H), 6,34 (dd, J=8,28, 2,51 Hz, 1H), 3,60 - 3,53 (m, 4H), 3,46 - 3,23 (m, 4H), 3,02- 2,95 (m, 4H), 1,49 (s, 9H); EM ESI [M+H]⁺ 293,1, calc. para [C₁₅H₂₂N₄O₂+H]⁺ 293,2.

20

4-(2-(2-etoxy-2-oxoethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 4-(3,4-diaminofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,34 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadió clorhidrato de 3-etoxy-3-iminopropionato de etilo (190 mg, 0,68 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 60 °C durante 3 h. Después de eliminar los disolventes, se diluyó con DCM (10 ml), se ajustó a pH ≈ 8 con NaHCO₃ sat. y se separó. Se extrajo la acuosa con DCM (10 ml x 2) y se secaron los extractos combinados sobre NaSO₄, luego se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente: el 100 % de EtOAc, luego el 0-20 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color naranja oscuro (116 mg, 87 %). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 4,22 (q, J=7,11 Hz, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,61 (s a., 4H), 3,11 (s a., 4H), 1,50 (s, 9H), 1,28 (t, J=7,15 Hz, 3H); EM ESI [M+H]⁺ 389,2, calc. para [C₂₀H₂₈N₄O₄+H]⁺ 389,2.

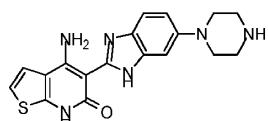
25

4-(2-(4-amino-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

30

Según el método general A, se usaron una disolución de 2-amino-4-etoxitiofeno-3-carbonitrilo (64 mg, 0,52 mmol), 4-(2-(2-etoxy-2-oxoethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,52 mmol), LiHMDS (1 M en THF, 2,0 ml, 2,06 mmol) para generar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (88 mg, 35 %). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,72 - 12,61 (m, 1H), 12,13 - 12,02 (m, 1H), 10,72 - 10,55 (m, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 1H), 7,57 (d, J=5,62 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,24 - 7,10 (m, 2H), 6,93 - 6,87 (m, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 4H), 3,07 - 3,00 (m, 4H), 1,45 - 1,40 (m, 9H); EM ESI [M+H]⁺ 467,2, calc. para [C₂₃H₂₆N₆O₃S+H]⁺ 467,2.

35

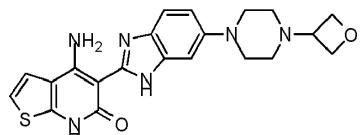
4-amino-5-(6-(piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona

Se agitó una mezcla de 4-(2-(4-amino-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (83 mg, 0,178 mmol) en TFA (1 ml) a ta durante 2 h antes de concentrarse. Se disolvió el

residuo en MeOH (20 ml) y se hizo pasar a través de PoraPak, luego se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (45 mg, 69 %). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,65 - 12,58 (m, 1H), 10,77 - 10,61 (m, 1H), 8,03 - 7,94 (m, 1H), 7,59 (d, $J=5,77$ Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 6,92 - 6,86 (m, 1H), 3,09 - 3,01 (m, 4H), 2,94 - 2,88 (m, 4H); no puede detectarse fácilmente la señal debida al NH₂. EM ESI [M+H]⁺ 367,2, calc. para [C₁₈H₁₈N₆OS+H]⁺ 367,1.

5

A65: 4-amino-5-(6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona



Se agitó una mezcla de 4-amino-5-(6-(piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona (45 mg, 0,123 mmol), oxetan-3-ona (8,8 mg, 0,123 mmol) y NaBH(OAc)₃ (120 mg, 0,552 mmol) en DCE (2 ml) a ta durante la noche, luego se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó mediante HPLC prep. para dar el compuesto del título como sal de TFA como un sólido amarillo (50 mg, 76 %). ^1H -RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (d, $J=9,03$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=5,77$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J=8,91$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J=6,02$ Hz, 1H), 4,98 - 4,87 (m, 4H), 4,54 - 4,45 (m, 1H), 3,63 - 3,40 (m, 8H); EM ESI [M+H]⁺ 423,2, calc. para [C₂₁H₂₂N₆O₂S+H]⁺ 423,2.

10

Ejemplo/ nombre según la IUPAC	Estructura	Rendimiento; descripción; sal
A66: 4-(((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		35 mg (23%); sólido marrón; 2HCl
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5 y 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (0,22 g, 0,29 mmol), (1S,2S)-2-aminociclopenta-1-ol (0,12 g, 1,2 mmol), DMF (5 ml). EM ESI [M-CF ₃ O ₂ S+2H] ⁺ 585,4, calc. para [C ₃₂ H ₃₆ N ₆ O ₃ S+H] ⁺ 585,3.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2-(4-(((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)-7-(4-metoxibencil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-5-il)-5 y 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo (en bruto, 0,28 mmol), TFA (5 ml) y HCl conc. (1 ml). ^1H -RMN (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7,75 - 7,60 (m, 2H), 7,41 (s a, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 1H), 4,02 - 3,89 (m, 2H), 3,73 - 3,61 (m, 2H), 3,28 - 3,14 (m, 5H), 3,00 (s a., 3H), 1,99 - 1,84 (m, 2H), 1,76 - 1,46 (m, 3H), 1,43 - 1,31 (m, 1H); EM ESI [M+H] ⁺ 465,3, calc. para [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 465,2.		

A67: 4-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		45 mg (29%); sólido marrón; 2HCl
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencilo)-5-(5 y 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(trifluorometil)sulfonilo)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (0,22 g, 0,29 mmol), (1R,2R)-2-aminociclopenta-1-ol (0,12 g, 1,2 mmol), DMF (5 ml). EM ESI [M-CF ₃ O ₂ S+2H] ⁺ 585,4, calc. para [C ₃₂ H ₃₆ N ₆ O ₃ S+H] ⁺ 585,3.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)-7-(4-metoxibencilo)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-5-ilo)-5 y 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo (en bruto, 0,28 mmol), TFA (5 ml) y HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7,76 - 7,62 (m, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 4,02 - 3,89 (m, 2H), 3,74 - 3,62 (m, 2H), 3,27 - 3,17 (m, 5H), 3,00 (s a., 3H), 2,00 - 1,83 (m, 2H), 1,74 - 1,47 (m, 3H), 1,45 - 1,32 (m, 1H); EM ESI [M+H] ⁺ 465,3, calc. para [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 465,2.		
A68: 7-amino-6-(5-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona		91 mg (32%); sólido marrón; 2HCl
Reactivos (método general A1): 3-amino-2-cianotiofeno (75 mg, 0,6 mmol), 2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (193 mg, 0,6 mmol), LDA (3 ml, 3 mmol), THF (8 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,01 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J=11,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J=5,3 Hz, 1H), 3,71-3,68 (m, 4H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,23-3,31 (m, 2H), 3,03 (s, 3H); EM ESI [M+H] ⁺ 399,2, calc. para [C ₁₉ H ₁₉ FN ₆ OS +H] ⁺ 399,4.		
A69: 4-amino-5-(7-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		49 mg (13%); sólido marrón; 2HCl
Reactivos (método general A1): 2-amino-3-cianotiofeno (100 mg, 0,8 mmol), 2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (258 mg, 0,8 mmol), LDA (4 ml, 4 mmol), THF (10 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,57-7,51 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,20 (d, J= 5,8 Hz, 1H), 3,69-3,36 (m, 4H), 3,47 - 3,37 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,03 (s, 3H); EM ESI [M+H] ⁺ 399,2, calc. para [C ₁₉ H ₁₉ FN ₆ OS +H] ⁺ 399,4.		
A70: 4-(((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona		40 mg (22%); sólido amarillo; 2HCl
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencilo)-5-(5 y/o 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(trifluorometil)sulfonilo)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (0,26 g, 0,34 mmol), (1R,2S)-2-aminociclohexan-1-ol (0,1 g, 0,85 mmol), DMF (5 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 731,3, calc. para [C ₃₄ H ₃₇ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 731,2.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de 4-(((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)-1-(4-metoxibencilo)-3-(5 y 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(trifluorometil)sulfonilo)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona (220 mg en bruto), TFA (5 ml) y HCl conc. (2 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,43 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J=9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J=3,0 Hz, 1H), 4,03-3,94 (m, 3H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 3H), 3,31-3,19 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,87-1,57 (m, 5H), 1,35-1,17 (m, 2H); EM ESI [M+H] ⁺ 479,4, calc. para [C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 479,2.		

A71: (R)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetrahidrofurano-3-il)amino)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona		6 mg (3%); sólido amarillo; 2HCl
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (0,19 g, 0,26 mmol), (R)-3-aminotetrahidrofurano (0,06 g, 0,64 mmol), DMF (5 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 703,3, calc. para [C ₃₂ H ₃₃ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 703,2.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de (R)-3-(5 y 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetrahidrofurano-3-il)amino)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona (en bruto, 165 mg), TFA (4 ml) y HCl conc. (1,5 ml). ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,54 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J= 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J=2,01 Hz, 1H), 7,00 (d, J=3,3 Hz, 1H), 4,02-3,91 (m, 3H), 3,85 (dd, J= 9,5, 3,3 Hz, 1H), 3,78-3,54 (m, 5H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,11-1,94 (m, 2H); EM ESI [M+H] ⁺ 451,3, calc. para [C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 451,2.		
A72: 4-(((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)-5-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		19 mg (7%); sólido marrón; 2HCl
Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 4-(4-metoxibencil)-6-(5 y 6-morfolino-1-((trifluoro-metil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo (en bruto, 0,51 mmol), (1R,2S)-2-aminocyclohexanol (0,23 g, 2,1 mmol), DMF (6 ml). EM ESI [M-CF ₃ O ₂ S+2H] ⁺ 586,5, calc. para [C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₄ S+H] ⁺ 586,2.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)-7-(4-metoxibencil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-5-ilo)-5 y 6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo (0,38, 0,51 mmol), TFA (5 ml) y HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 4,09 - 3,96 (m, 5H), 3,60 - 3,44 (m, 5H), 1,98 - 1,52 (m, 6H), 1,48 - 1,22 (m, 2H); EM ESI [M+H] ⁺ 466,4, calc. para [C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₃ S+H] ⁺ 466,2.		
A73: 5-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		8 mg (6%); sólido marrón; TFA
Etapa 1: Reactivos (método general C): trifluorometanosulfonato de 5-(5 y (6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1-((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (en bruto, 0,23 mmol), (1R,2S)-2-aminocyclohexanol (0,26 g, 0,23 mmol), DMF (1 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 746,5, calc. para [C ₃₅ H ₃₈ F ₃ N ₅ O ₆ S ₂ +H] ⁺ 746,2.		
Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de 5-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)-7-(4-metoxibencil)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona y trifluorometanosulfonato de 5-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-2-(4-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)-7-(4-metoxibencil)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-5-ilo)-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo (0,094 g, 0,13 mmol), TFA (3 ml) y HCl conc. (1 ml). ¹ H-RMN (400MHz, CD ₃ OD) δ 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,40 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,10 - 4,04 (m, 1H), 4,04 - 3,89 (m, 3H), 3,67 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,98 - 2,86 (m, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,86 - 1,68 (m, 3H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,39 - 1,33 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 6H); EM ESI [M+H] ⁺ 494,5, calc. para [C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₃ S+H] ⁺ 494,2.		

A74: 4-((2-metoxietil)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		55 mg (33%); sólido de color amarillo oscuro; TFA
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (en bruto, 0,30 mmol), 2-metoxietanamina (0,10 ml, 1,2 mmol), DMF (4 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 691,4, calc. para [C ₃₁ H ₃₃ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 691,2.		
A75: 4-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona		22 mg (16%); sólido amarillo; 2HCl
Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y/o 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (0,19 g, 0,26 mmol), (1R,2R)-2-aminociclopentanol (0,06 g, 0,64 mmol), DMF (5 ml). EM ESI [M+H] ⁺ 717,2, calc. para [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 717,2.		
A76: 4-amino-5-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		49 mg (31%); sólido amarillo verdoso; TFA
Reactivos (método general A2): 2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetato de etilo (0,10 g, 0,32 mmol), 2-aminotofeno-3-carbonitrilo (0,32 g, 0,32 mmol), LDA (1,0 M en THF/hex, 1,1 ml, 1,1 mmol), THF (1 ml), 45°C, 1,5 h. Se obtuvieron 50 mg de una mezcla de producto no ciclado y ciclado que se volvió a ciclar con KOBu ^t (1,0 M en THF, 1,3 ml, 1,3 mmol) en THF (10 ml), 45°C, 2 h; ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,69 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,03 - 3,92 (m, 2H), 3,71 - 3,61 (m, 2H), 2,92 - 2,77 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 6H); EM ESI [M+H] ⁺ 396,3, calc. para [C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₂ S+H] ⁺ 396,1.		
A77: (R)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona		66 mg (38%); sólido amarillo; TFA

Etapa 1: Reactivos (método general C): una mezcla de trifluorometanosulfonato de 7-(4-metoxibencil)-5-(5 y 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-ilo (en bruto, 0,30 mmol), (R)-tetrahidro-2H-piran-3-amina (en bruto en DCM, 1,5 mmol), DMF (5 ml). EM ESI [M+H]⁺ 717,4, calc. para [C₃₃H₃₅F₃N₆O₅S₂+H]⁺ 717,2.

Etapa 2: Reactivos (método general D): una mezcla de trifluorometanosulfonato de (R)-2-(7-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-5-il)-5 y 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo (en bruto, 0,30 mmol), TFA y HCl conc. ¹H-RMN (400MHz, CD₃OD) δ 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 2H), 7,21 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,00 - 3,80 (m, 3H), 3,75 - 3,59 (m, 3H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 3,29 - 3,11 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,14 - 1,96 (m, 1H), 1,83 - 1,66 (m, 2H), 1,42 - 1,25 (m, 1H); EM ESI [M+H]⁺ 465,3, calc. para [C₂₄H₂₈N₆O₂S+H]⁺ 465,2.

Ejemplo B: ensayo de inhibición de HPK1

Se adquirió HPK1 activa (MAP4K1) como fusión de GST N-terminal de HPK1 humana (aa 1-346) de Invitrogen (n.^º de cat. PV6355). Se midió la actividad de HPK1 usando un sistema de detección indirecto mediante ELISA. Se

- 5 incubó GST-HPK1 (0,6 nM) en presencia de ATP 12 μM (Sigma n.^º de cat. A7699), MOPS 5 mM (pH 7,2), β-glicerol-fosfato 2,5 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 0,4 mM, EGTA 1 mM, DTT 0,05 mM en una placa de microtitulación de 96 pocillos recubierta previamente con 0,5 μg/pocillo de proteína básica de mielina bovina (MBP) (Millipore, n.^º de cat.13-110). Se dejó avanzar la reacción durante 30 min, seguido por 5 lavados de la placa con tampón de lavado (solución salina tamponada con fosfato complementada con Tween 20 al 0,2 %) e incubación durante 30 min con una dilución 1:3000 de anticuerpo polyclonal de conejo anti-fosfo-treonina (Cell Signaling, n.^º de cat. 9381). Se lavó la placa 5 veces con tampón de lavado, se incubó durante 30 min en presencia de conjugado de anticuerpo de cabra anti-peroxidasa del rábano de conejo (BioRad, n.^º de cat. 1721019, concentración 1:3000), se lavó 5 veces adicionales con tampón de lavado y se incubó en presencia de sustrato TMB (Sigma, n.^º de cat. T0440). Se dejó continuar la reacción colorimétrica durante 5 min, seguido por la adición de disolución de parada (H₂SO₄ 0,5 N), y se cuantificó mediante detección a 450 nm con un lector de microplacas monocromático (Molecular Devices, M5).

Se determinó la inhibición por parte de los compuestos o bien a una concentración fija (10 μM) o bien a una concentración variable de inhibidor (normalmente de 50 μM a 0,1 μM en una titulación de la respuesta a la dosis de 10 puntos). Se incubaron previamente los compuestos en presencia de enzima durante 15 min antes de la adición de ATP y se cuantificó la actividad restante usando el ensayo de actividad descrito anteriormente. Se determinó el % de inhibición de un compuesto usando la siguiente fórmula; % de inhibición = 100 x (1 - (valor experimental - valor de fondo)/(control de alta actividad - valor de fondo)). Se determinó el valor de Cl₅₀ usando un ajuste de la curva logístico de 4 puntos no lineal (XLfit4, IDBS) con la fórmula; (A+(B/(1+((x/C)^D))), en la que A = valor de fondo, B = rango, C = punto de inflexión, D = parámetro de ajuste de la curva.

Ejemplo C: ensayo de inhibición de FLT3

25 Se determinaron la inhibición de FLT3 y LCK por parte de los compuestos usando un kit de ensayo de cinasas Z'-LYTE basado en FRET con péptido tirosina 2 como sustrato (Invitrogen, n.^º de cat. PV3191). Se realizó el ensayo de cinasa FLT3 según las especificaciones sugeridas por el fabricante con una concentración de ATP de 940 μM y FLT3 1 nM (Invitrogen, n.^º de cat. PV3182), y ATP 180 μM y LCK 25 nM (Invitrogen, n.^º de cat. P3043) para la reacción de la cinasa LCK. Se determinaron los valores del % de inhibición según las instrucciones del fabricante y se obtuvieron los valores de Cl₅₀ usando un ajuste de la curva logístico de 4 puntos no lineal (XLfit4, IDBS).

En la tabla 1 a continuación se proporcionan los intervalos de los valores de Cl₅₀ para los compuestos de ejemplo. Los intervalos de Cl₅₀ se indican como "A", "B" y "C" para valores menores de o iguales a 0,05 μM; aquellos mayores de 0,05 μM y menores de o iguales a 0,5 μM; y aquellos mayores de 0,5 μM, respectivamente.

ES 2 872 555 T3

Tabla 1: datos de inhibición de HPK1, Lck y Flt3

Ejemplo	Intervalo de IC_{50}		
	HPK1	Lck	Flt3
A1	A	B	A
A2	A	B	A
A3	C	-	-

ES 2 872 555 T3

A4	A	B	A
A5	C	C	-
A6	B	-	-
A7	A	B	A
A8	A	B	A
A9	A	A	A
A10	A	B	A
A11	A		
A12	A	-	-
A13	A	B	A
A14	A	A	A
A15	A	A	A
A16	A	-	-
A17	A	A	A
A18	A	B	A
A19	B		
A20	C		
A21	A	C	B
A22	A	B	A
A23	A	A	A
A24	A	A	A
A25	A	-	-
A26	A	-	-
A27	A	A	A
A28	A	-	-
A29	A	B	-
A30	A	A	A
A31	A	B	A
A32	C	A	-

ES 2 872 555 T3

A33	A	B	A
A34	A	A	A
A35	A	A	A
A36	A	A	A
A37	A	A	A
A38	A	A	A
A39	A	A	A
A40	A	A	A
A41	A	A	A
A42	A	A	A
A43	A	B	A
A44	A	A	A
A45	A	A	A
A46	A	B	A
A47	A	-	-
A48	A	A	A
A49	C	-	-
A50	C	C	-
A51	A	-	-
A52	A	A	A
A53	A	A	A
A54	A	B	A
A55	A	B	A
A56	A	-	-
A57	A	B	A
A58	A	B	A
A59	-	-	-
A60	B	B	-
A61	A	B	A

A62	B	-	-
A63	A	-	-
A64	A	B	A
A65	A	B	A
A66	A	A	A
A67	A	B	A
A68	A	A	A
A69	-	B	A
A70	-	A	A
A71	A	A	A
A72	A	C	A
A73	B	-	-
A74	A	-	-
A75	A	-	-
A76	A	-	-
A77	A	-	-

Ejemplo D: ensayos de fosforilación *in vitro*

- Se obtuvieron células Jurkat E6.1 de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC, Manassas, VA) y se mantuvieron según las instrucciones del proveedor. Se lavaron las células tres veces y se privaron de nutrientes en medio RPMI 1640 complementado con suero fetal de ternero al 0,5 % durante 18 h a 37 °C. Se trataron previamente las células privadas de suero con la concentración de inhibidor indicada durante 4 horas antes de la estimulación con 10 µg/ml de anticuerpo anti-α-CD3 (BioLegend, Inc., San Diego, CA) durante 10 min a 37 °C. Se lavaron las células una vez en solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4) que contenía pirofosfato de sodio 10 mm, fluoruro de sodio 10 mm, EDTA 10 mm y ortovanadato de sodio 1 mm. Se prepararon lisados de proteínas usando tampón de lisis helado de ensayo de radioinmunoprecipitación (RIPA). Se cargó un total de 100 µg de lisado celular en geles de Bis-Tris (Life Technologies, Carlsbad, CA) con marcador de peso molecular de intervalo completo como referencia de tamaño y se resolvieron mediante electroforesis en SDS-PAGE. Se transfirieron las proteínas a una membrana de PVDF (Millipore, Billerica, MA), se bloquearon y se sondaron con anticuerpos para fosfo-SLP-76 (Ser376) (anticuerpo políclonal de conejo #13177; Cell Signaling Technology Inc., Danvers, MA), SLP-76 (anticuerpo políclonal de conejo #4958; Cell Signaling Technology Inc., Danvers, MA), fosfo-ERK (anticuerpo monoclonal de ratón sc-7383; Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, CA) y ERK1/2 (anticuerpo políclonal de conejo 06-182; Millipore, Billerica, MA). Se diluyeron 1:15.000 los anticuerpos secundarios y se incubaron durante 1 h a ta. Se visualizaron las bandas de las proteínas y se cuantificaron usando un dispositivo de obtención de imágenes en el infrarrojo cercano Odyssey (LI-COR, Lincoln, NE).
- La tabla 2 a continuación enumera los efectos de compuestos representativos de la presente invención contra la fosforilación en serina 376 de SLP-76 y la fosforilación en T202/Y204 de ERK1/2 en células Jurkat E6.1 estimuladas con α-CD3.

Tabla 2. Efectos de inhibidores de HPK1 contra la fosforilación en serina 376 de SLP-76 y la fosforilación en T202/Y204 de ERK1/2 en células Jurkat E6.1 estimuladas con α -CD3.

Ejemplo de compuesto	Inhibición sustancial* de la aparición de fosforilación en S376 de SLP-76 (μ M)	Inhibición de la aparición de fosforilación de T202/Y204 en ERK1/2 (μ M)
A1	0,3-1,0	> 3,0
A30	0,3-1,0	> 3,0
A43	0,1-0,3	> 3,0
A18	0,3-1,0	> 3,0
A10	1,0-3,0	> 3,0
A57	0,3-1,0	> 3,0
A23	0,3-1,0	> 3,0
A58	0,1-0,3	> 3,0
A34	1,0-3,0	3,0
A21	>3,0	>3,0
A37	0,1-0,3	1,0-3,0

*>75% de inhibición tal como se estima mediante análisis por inmunotransferencia

Ejemplo E: modelo de xenoinjerto de la línea celular CT26 singénica.

Se obtuvo la línea celular CT26 WT, que es una línea celular de carcinoma de colon indiferenciada, derivada de ratón, inducida por N-nitroso-N-metiluretano (NNMU), de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC CRL-2638, 5 Manassas, VA, DC, EE.UU.). Se hicieron crecer las células en medio de Roswell Park Memorial Institute, habitualmente denominado medio RPMI 1640, que contenía 4,5 g/l de glucosa, 0,11 g/l de piruvato de sodio, 1,5 g/l de bicarbonato de sodio, L-glutamina y 2,385 g/l de HEPES más suero fetal bovino al 10 %. Se adquirieron ratones BALB/c hembra de seis a ocho semanas de edad de Jackson Laboratories y se recibieron y aclimataron en el centro de recursos animales MaRS-TMDT durante 1 semana antes del inicio del experimento. Se alimentaron los ratones a voluntad con agua esterilizada en autoclave y dieta de laboratorio para roedores (Harlan Teklad LM-485) que consistía en el 19 % de proteína en bruto, el 5 % de grasa en bruto y el 5 % de fibra en bruto. Se alojaron los ratones en jaulas con microaisladores y se mantuvieron en un entorno con un ciclo de 12 h de luz a 20-22 °C y el 40-60 % de humedad. El día de la implantación, se recogieron células CT26 y se resuspendieron con RPMI1640 libre de suero hasta una concentración de 1×10^7 /ml, y a cada ratón se le inyectó por vía subcutánea un volumen de 0,1 ml que 10 contenía 1×10^6 células CT26 en el flanco trasero derecho. Después de 6 d, se habían formado tumores palpables 15 con un volumen promedio de $\sim 65 \text{ mm}^3$ (calculado usando la fórmula: volumen tumoral = ancho² x longitud / 2). En este momento, se separaron los animales en cinco grupos de ocho animales por grupo, de tal manera que cada grupo contenía animales que portaban tumores de tamaño promedio similar, y se inició el tratamiento. Para la dosificación, se disolvió el ejemplo A1 en agua hasta una concentración de 7,5 mg/ml o 15 mg/ml para la dosificación de las dosis de 75 mg/kg y 150 mg/kg, respectivamente. Como control positivo y para investigar la actividad combinatoria del ejemplo A1, se usó una rata que se dosificó con anticuerpo IgG2b anti-PD1 (BioXcell (NH, EE.UU.)). Se trataron los cinco grupos con: i) 10 ml/kg de agua QD durante 21 d administrados mediante alimentación por sonda oral (v.o.) más 150 μ g de anticuerpo de control de isotipo IgG2b de rata dosificado mediante inyección intraperitoneal (i.p.) el día 0, 3, 6 y 10 (el grupo de control); ii) 150 μ g de anticuerpo anti-PD-1 dosificado mediante inyección intraperitoneal (i.p.) el día 0, 3, 6 y 10; iii) 75 mg/kg del ejemplo A1 QD durante 21 días administrado por v.o.; iv) 150 mg/kg del ejemplo A1 QD durante 21 días administrado por v.o. v) 150 mg/kg del ejemplo A1 QD durante 21 días administrado por v.o. más 150 μ g de anticuerpo anti-PD-1 dosificado mediante inyección intraperitoneal (i.p.) el día 0, 3, 6 y 10. Se evaluó la toxicidad mediante mediciones del peso corporal y 25 observaciones clínicas. Se tomaron mediciones del tumor y los pesos corporales tres veces a la semana. Se calculó el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) mediante la fórmula:

30

$$\% \text{ de TGI} = 100 \times [1 - (TV_{f,\text{tratado}} - TV_{i,\text{tratado}}) / (TV_{f,\text{control}} - TV_{i,\text{control}})]$$

La inhibición del crecimiento tumoral en el día 21 se muestra en la figura 2. Se observó un efecto dependiente de la dosis en respuesta al tratamiento con el ejemplo A1, inhibiendo con 75 mg/kg y 150 mg/kg QD el crecimiento tumoral en un 44 % y 64 %, respectivamente. Aunque el anticuerpo anti-PD-1 solo dio como resultado una TGI promedio del 5 34 %, cuando se combinó con 150 mg/kg QD del ejemplo A1, la TGI aumentó hasta el 86 %.

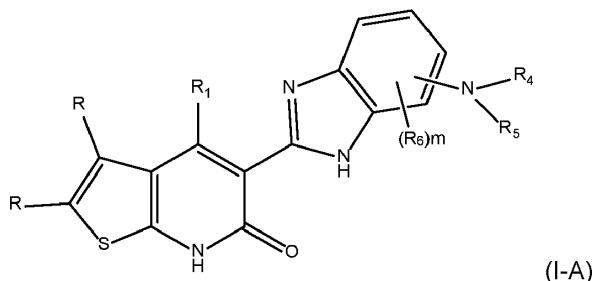
Según los Protocolos de Uso de Animales (AUP) de la University Health Network (UHN), los ratones en experimentos de eficacia deben sacrificarse cuando el tamaño tumoral supera los 1500 mm³ o si el peso corporal del animal disminuye o si los animales muestran signos clínicos que requieren la terminación por motivos compasivos. En este estudio, el compuesto se toleró bien, ganando peso todos los animales a lo largo del transcurso del estudio, 10 y no se sacrificó ningún animal debido a signos clínicos. Se usó un tamaño tumoral de <1500 mm³ en el día 21 como valor de corte para representar la supervivencia. Usando este valor de corte, en el día 21 no sobrevivió ningún animal en el grupo de control, 1 de 8 animales (12,5 %) sobrevivieron en el grupo de anticuerpo anti-PD-1, 2 de 8 animales (25 %) sobrevivieron en el grupo de 75 mg/kg/día del ejemplo A1, 3 de 8 animales (37,5 %) sobrevivieron en el grupo de 150 mg/kg/día del ejemplo A1 y 7 de 8 animales (87,5 %) sobrevivieron en el grupo de 150 mg/kg/día 15 del ejemplo A1 y anticuerpo anti-PD-1. Estos resultados demuestran que los compuestos de la invención, tal como se ejemplifica mediante el compuesto A1, tienen actividad antitumoral *in vivo* y pueden combinarse eficazmente con otros enfoques inmunomoduladores.

Ejemplo F: modelo de progresión de la enfermedad por EAE

Se obtuvieron ratones C57/BL6 de Jackson Laboratories. El comité institucional de uso y atención de animales de la 20 University Health Network aprobó todos los procedimientos con animales. A los ratones se les inmuniózó por vía subcutánea (s.c.) con péptido MOG35-55 emulsionado en adyuvante completo de Freund (CFA) complementado con *Mycobacterium tuberculosis*. Los días 0 y 2 después de la inmunización, a los ratones se les inyectó por vía intraperitoneal (i.p.) toxina tosferínica. Se monitorizaron los signos clínicos de EAE diariamente, según los siguientes criterios: 0, sin enfermedad; 1, tono de la cola disminuido; 2, debilidad de las patas traseras o parálisis parcial; 25 3, parálisis completa de las patas traseras; 4, parálisis de las patas delanteras y traseras; 5, muerte, o sacrificio debido a un estado moribundo. Para el tratamiento con el compuesto durante la inducción de EAE, a los ratones se les dosificó por vía oral (v.o.) 50 mg/kg de A30 (n=4) o agua (control de vehículo; n=5) cada día (QD). Los datos son la puntuación media ± EEM. Los resultados de la prueba se muestran en la figura 3.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I-A):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

5 R es H, -F, -Cl, -Br, -OH, -alquilo (C₁-C₄), -haloalquilo (C₁-C₄), -alcoxilo (C₁-C₄)-OH o heterociclico monocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de -F, -Cl, -Br, -OH, -alquilo (C₁-C₄), -haloalquilo (C₁-C₄) o -alcoxilo (C₁-C₄);

R₁ es -NR^aR^b o -OR^{a1};

10 R^a en cada aparición es independientemente -H, -alquilo (C₁-C₆), -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₃-C₇), -(CH₂)_n-heterociclico monocíclico de 3-7 miembros, -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₆-C₁₂) en puente, -(CH₂)_n-heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; o -(CH₂)_n-heterociclico en puente de 6-12 miembros, en el que el -alquilo (C₁-C₆), -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₃-C₇), -(CH₂)_n-heterociclico monocíclico de 3-7 miembros, -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₆-C₁₂) en puente, -(CH₂)_n-heteroarilo de 5-10 miembros o -(CH₂)_n-heterociclico en puente de 6-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, oxo, -alquilo (C₁-C₄), -haloalquilo (C₁-C₄), -alcoxilo (C₁-C₄), -haloalcoxilo (C₁-C₄), -alquilen (C₁-C₄)-OH o -alquilen (C₁-C₄)-NH₂;

15 R^b en cada aparición es independientemente -H o -alquilo (C₁-C₆); o

R^a y R^b, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman -heterociclico (C₃-C₁₀);

20 R^{a1} en cada aparición es independientemente -H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterociclico de 3-10 miembros, arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo de 3-10 miembros;

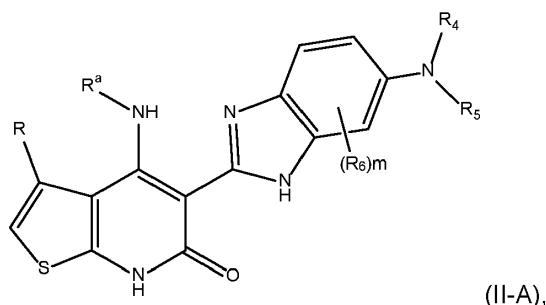
25 R₄ y R₅, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman heterociclico monocíclico de 4-7 miembros o heterociclico en puente de 6-12 miembros, en el que el heterociclico monocíclico de 4-7 miembros o heterociclico en puente de 6-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, oxo, -alquilo (C₁-C₄), -haloalquilo (C₁-C₄), -alcoxilo (C₁-C₄), -haloalcoxilo (C₁-C₄), -alquilen (C₁-C₄)-OH o -alquilen (C₁-C₄)-NH₂;

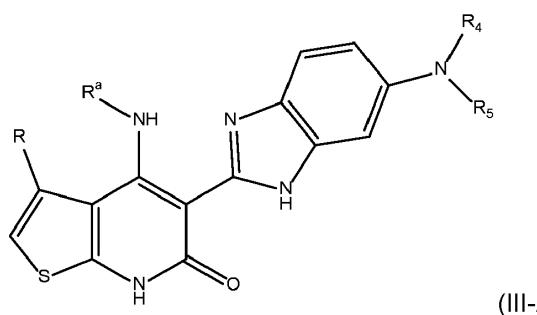
R₆ en cada aparición es independientemente -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, -alquilo (C₁-C₆), -haloalquilo (C₁-C₆), -alquenilo (C₂-C₆), -alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), -alcoxilo (C₁-C₆), -haloalcoxilo (C₁-C₆), -alquilen (C₁-C₆)-OH o -alquilen (C₁-C₆)-NH₂;

m es 0, 1, 2 o 3; y

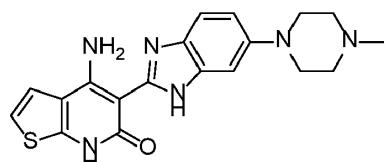
30 n es 0, 1 o 2.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula (II-A) o (III-A):





3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R₄ y R₅, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman -N-alquil-piperazinilo o morfolinilo, en el que el piperazinilo o morfolinilo está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de -F, -Cl, -Br, -OH, -alquilo (C₁-C₄), -haloalquilo (C₁-C₄) o -alcoxilo (C₁-C₄).
5
4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^a en cada aparición es independientemente -H, -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₃-C₆), -(CH₂)_n-heterociclico monocíclico de 3-6 miembros, en el que el -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₃-C₆) o -(CH₂)_n-heterociclico monocíclico de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, -alquilo (C₁-C₄) o -alcoxilo (C₁-C₄); y n es 0 o 1.
10
5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R es H, -alquilo (C₁-C₄), -alcoxilo (C₁-C₄), N-piperazinilo.
15
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R es H.
7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₄ y R₅, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman -N-metil-piperazinilo o morfolinilo, ambos de los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o dos metilo.
20
8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^a en cada aparición es independientemente -H; -cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido con -OH; -(CH₂)_n-tetrahidro-2H-pirano; morfolinilo; piperidinilo opcionalmente sustituido con -F, -OH o metilo; o tetrahidrofurano; y n es 0 o 1.
25
9. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:



10. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
25
11. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en medicina.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.
30
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer en combinación con un segundo tratamiento contra el cáncer, tal como un agente quimioterápico, un agente terapéutico dirigido, radiación o cirugía.
35
14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer en combinación con un agente immunomodulador, tal como un inhibidor del punto de control, tal como anticuerpo anti-PD-1, anticuerpo anti-CTLA4 o anticuerpo anti-PD-L1, o un inhibidor de la oxidación del triptófano, tal como inhibidor de IDO1, IDO2 o TDO2.

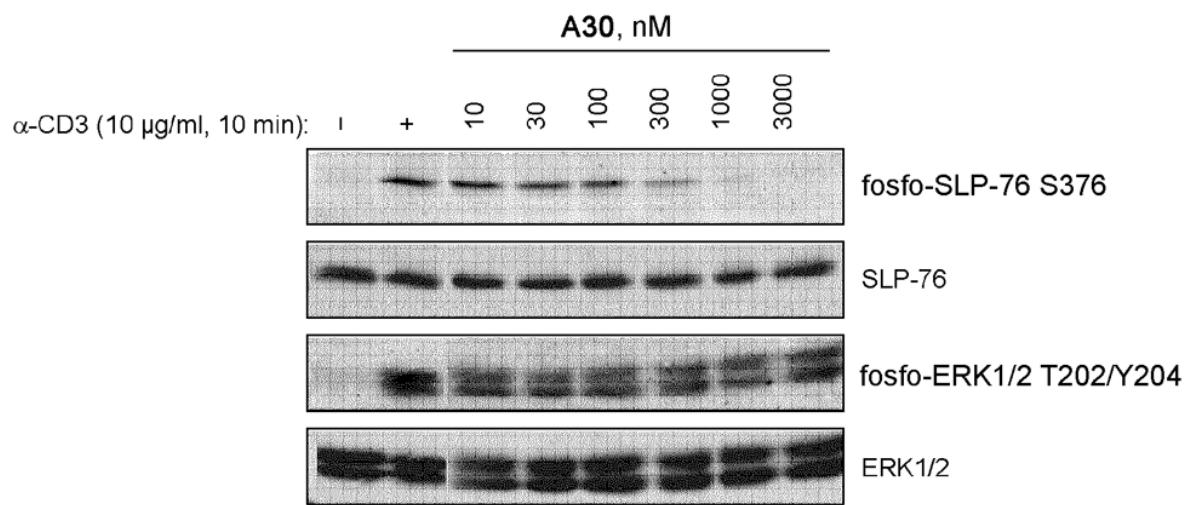
Figura 1

Figura 2

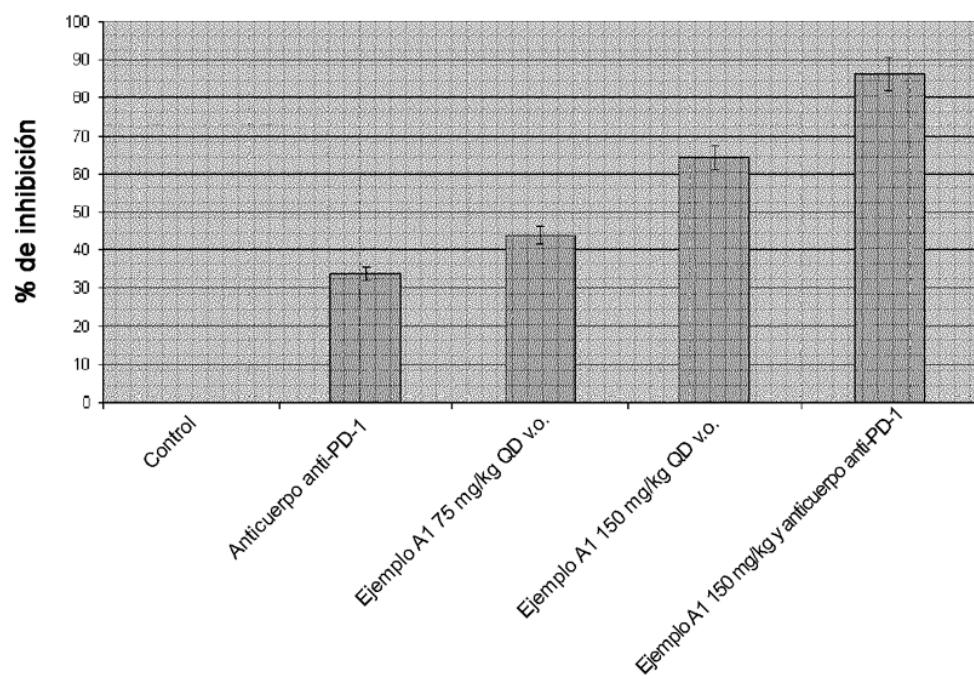


Figura 3