



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 443**

51 Int. Cl.:
C07D 333/38 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04768043 .4**
96 Fecha de presentación : **12.08.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1660474**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

54 Título: **Tiofenos sustituidos y sus usos.**

30 Prioridad: **15.08.2003 US 495580 P**
28.05.2004 US 576416 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

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

72 Inventor/es: **Ashwell, Susan;**
Gero, Thomas;
Ioannidis, Stephanos;
Janetka, James;
Lyne, Paul;
Oza, Vibha;
Springer, Stephanie;
Su, Mei y
Yu, Dingwei

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 314 443 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

Tiofenos sustituidos y sus usos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos tiofenos sustituidos, a sus composiciones farmacéuticas y utilización. Además, la presente invención se refiere a la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de cánceres.

10 **Antecedentes de la invención**

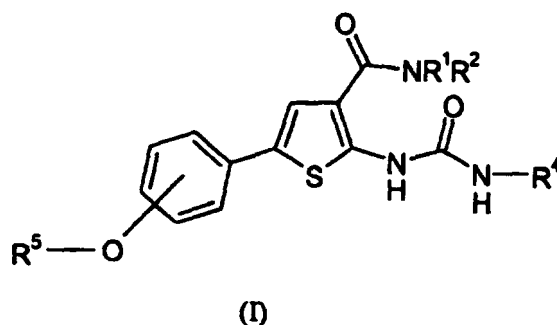
La quimioterapia y la exposición a radiación son actualmente las opciones principales para el tratamiento del cáncer, pero la utilidad de estos dos métodos está muy limitada por los efectos adversos en el tejido normal y el desarrollo frecuente de resistencia de las células tumorales. Por lo tanto, es deseable mejorar la eficacia de dichos tratamientos de manera que no se incremente la toxicidad asociada con ellos. Una vía para conseguir esto es mediante la utilización de agentes de sensibilización específicos tales como los descritos en la presente memoria.

Una célula individual se replica haciendo una copia exacta de sus cromosomas y segregando estos en células separadas. Este ciclo de replicación del ADN, separación y división de cromosomas está regulado por mecanismos presentes en la célula que mantienen el orden de las etapas y garantizan que cada etapa se lleva a cabo de manera precisa. En estos procesos están implicados los puntos de control del ciclo celular (Hartwell *et al.*, Science, Nov 3, 1989, 246(4930):629-34) en los que las células pueden pararse para garantizar que los mecanismos de reparación del ADN tengan tiempo para operar antes de continuar a través del ciclo hacia la mitosis. Existen dos puntos de control como estos en el ciclo celular - el punto de control G1/S que está regulado por p53 y el punto de control G2/M que está monitorizado por la quinasa del punto de control 1 (CHK1) que es una Ser/Thr quinasa.

La parada del ciclo celular inducida por estos puntos de control es un mecanismo por el que las células pueden reparar el daño que resulta de radio o quimioterapia, su anulación por agentes nuevos incrementaría la sensibilidad de las células tumorales a las terapias dañinas para el ADN. Además, la anulación específica en tumores del punto de control G1/S por mutaciones en p53 en la mayoría de los tumores puede explotarse para proporcionar agentes selectivos de tumores. Un método para diseñar los quimiosensibilizantes que anulen el punto de control G2/M es desarrollar inhibidores de la quinasa reguladora clave de G2/M CHK1 y se ha mostrado que este método funciona en varios estudios de prueba de concepto. (Koniaras *et al.*, Oncogene, 2001, 20:7453; Luo *et al.*, Neoplasia, 2001, 3:411; Busby *et al.*, Cancer Res., 2000, 60:2108; Jackson *et al.*, Cancer Res., 2000, 60:566).

35 **Compendio de la invención**

En la presente memoria, se proporcionan compuestos nuevos de fórmula estructural (1) o una sal aceptable farmacéuticamente de estos:



55 en la que:

60 R¹ es un heterociclilo sustituido opcionalmente; en el que dichos sustituyentes opcionales son 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, alquilhidroxilo, carbonilo, -CH(OH)CH₃, -CH₂NH-alquilo-OH, alquilo-(OH)CH₃, -CH₂-fenil-(OCH₃)₂, -Ofenilo, -OCOalquilo, -NHCHO, -Nalquilo, -N-(alquilo)-CHO, -NH-CO-amino, -N-(alquilo)-CO-amino, -NH-COalquilo, -N-(alquilo)-COalquilo, -carboxi, -amidino, -CO-amino, -CO-alquilo, -CO₂alquilo, mercapto, -Salquilo, -SCH₂furano, -SO(alquilo), -SO₂(alquilo), -SO₂-amino-alquilsulfonilamino, fenilo, anisol, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, halofenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -alquilo-NH-cicloalquilo, -alquilo-NH-heterociclilo, -alquilo-NH-alquilo-OH, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -alquilo-NH-alquilo-heterociclilo, -alquilo-arilo, -metil-fenilo, alquilo-policiclilo, alquilo-amino, -CH₂NH-alquilo-heterociclilo, -CH₂NHCH₂CH(CH₃)₂, -O(alquilo)O-vecinal, -OC(haloalquilo)O-vecinal, -CH₂O(alquilo)O-vecinal, -S(alquilo)S-vecinal y -O(alquilo)S-;

ES 2 314 443 T3

R² se selecciona de H, alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente o heterociclilo sustituido opcionalmente;

o R¹ y R² y el N al que están unidos en combinación forman un heterociclilo sustituido opcionalmente;

5 R⁴ se selecciona de H, OH, carbociclilo sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente o alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente;

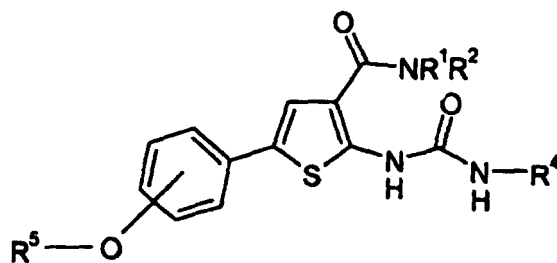
R⁵ se selecciona de H, carbociclilo sustituido opcionalmente o alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente;

10 en la que, si no se especifica más, dichos sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de halógeno, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, alquiloC₁₋₆, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, alquilhidroxilo, carbonilo, -CH(OH)CH₃, -CH₂NH-alquil-OH, alquil-(OH)CH₃, -CH₂-fenil-(OCH₃)₂, -Ofenilo, -OCOalquilo, -NHCHO, -N-(alquil)-CHO, -Nalquilo, -NH-CO-amino, -N-(alquil)-CO-amino, -NH-COalquilo, -N-(alquil)-COalquilo, -carboxi, -amidino, -CO-amino, -CO-alquilo, -CO₂alquilo, mercapto, -Salquilo, -SCH₂furanoilo, -SO (alquilo), -SO₂(alquilo), -SO₂-amino, -alquilsulfonilamino, fenilo, anisol, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, halo-
15 fenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -alquil-NH-cicloalquilo, -alquil-NH-heterociclilo, -alquil-NH-alquil-OH, -N (CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -alquil-NH-alquil-heterociclilo, -alquil-arilo, -metil-fenilo, alquil-policiclilo, alquil-amino, -CH₂NH-alquil-heterociclilo y -CH₂NHCH₂CH(CH₃)₂; y en la que, si no se especifica más y dicho sustituyente está unido a un anillo, los susfituyentes también pueden seleccionarse de: -O(alquilo)O-vecinal, -OC(haloalquil)O-
20 vecinal, -CH₂O(alquilo)O-vecinal, -S(alquilo)S-vecinal y -O(alquilo)S-

La invención también abarca los estereoisómeros, enantiómeros y sales aceptables farmacéuticamente de los compuestos de fórmula I, composiciones y formulaciones farmacéuticas que los contienen, sus utilizaciones para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades y condiciones bien solos o en combinación con otros compuestos o sustancias activos terapéuticamente, procesos e intermedios utilizados para prepararlos, sus utilizaciones como medicamentos, sus utilizaciones en la fabricación de medicamentos y sus utilizaciones para la fabricación de un medicamento para propósitos diagnósticos y analíticos.

Descripción detallada de la invención

30 En la presente memoria, se proporcionan compuestos nuevos de fórmula estructural (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de estos:



(I)

en la que:

50 R¹ es un heterociclilo sustituido opcionalmente; en el que dichos sustituyentes opcionales son 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, alquilhidroxilo, carbonilo, -CH(OH)CH₃, -CH₂NH-alquil-OH, alquil-(OH)CH₃, -CH₂-fenil-(OCH₃)₂, -Ofenilo, -OCOalquilo, -NHCHO, -Nalquilo, -N-(alquil)-CHO, -NH-CO-amino, -N-(alquil)-CO-amino, -NH-COalquilo, -N-(alquil)-COalquilo, -carboxi, -amidino, -CO-amino, -CO-alquilo, -CO₂alquilo, mercapto, -Salquilo, -SCH₂furanoilo, -SO(alquilo), -SO₂(alquilo), -SO₂-amino, -alquilsulfonilamino, fenilo, anisol, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, halo-
55 fenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -alquil-NH-cicloalquilo, -alquil-NH-heterociclilo, -alquil-NH-alquil-OH, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -alquil-NH-alquil-heterociclilo, -alquil-arilo, -metil-fenilo, alquil-policiclilo, alquil-amino, -CH₂NH-alquil-heterociclilo, -CH₂NHCH₂CH(CH₃)₂, -O(alquilo)O-vecinal, -OC(haloalquil)O-vecinal, -CH₂O(alquilo)O-vecinal, -S(alquilo)S-vecinal y -O(alquilo)S-

60 R² se selecciona de H, alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente o heterociclilo sustituido opcionalmente;

o R¹ y R² y el N al que están unidos en combinación forman un heterociclilo sustituido opcionalmente;

65 R⁴ se selecciona de H, OH, carbociclilo sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente o alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente;

R⁵ se selecciona de H, carbociclilo sustituido opcionalmente o alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente;

ES 2 314 443 T3

en la que, si no se especifica más, dichos sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de halógeno, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, alquiloC₁₋₆, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, alquilhidroxilo, carbonilo, -CH(OH)CH₃, -CH₂NH-alquil-OH, alquil-(OH)CH₃, -CH₂-fenil-(OCH₃)₂, -Ofenilo, -OCOalquilo, -NHCHO, -N-(alquil)-CHO, -Nalquilo, -NH-CO-amino, -N-(alquil)-CO-amino, -NH-COalquilo, -N-(alquil)-COalquilo, -carboxi, -amidino, -CO-amino, -CO-alquilo, -CO₂alquilo, mercapto, -Salquilo, -SCH₂furanilo, -SO (alquilo), -SO₂(alquilo), -SO₂-amino, -alquilsulfonilamino, fenilo, anisol, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, halofenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -alquil-NH-cicloalquilo, -alquil-NH-heterociclilo, -alquil-NH-alquil-OH, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -alquil-NH-alquil-heterociclilo, -alquil-arilo, -metil-fenilo, alquil-policiclilo, alquil-amino, -CH₂NH-alquil-heterociclilo y -CH₂NHCH₂CH(CH₃)₂;

y en la que, si no se especifica más y dicho sustituyente está unido a un anillo, los sustituyentes también pueden seleccionarse de: -O(alquil)O-vecinal, -OC(haloalquil)O-vecinal, -CH₂O(alquil)O-vecinal, -S(alquil)S-vecinal y -O(alquil)S-.

Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente en la que R¹ es un heterociclilo sustituido opcionalmente; en la que dichos sustituyentes opcionales son 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, alquilhidroxilo, carbonilo, -CH(OH)CH₃, -CH₂NH-alquil-OH, alquil-(OH)CH₃, -CH₂-fenil-(OCH₃)₂, -Ofenilo, -OCOalquilo, -NHCHO, -Nalquilo, -N-(alquil)-CHO, -NH-CO-amino, -N-(alquil)-CO-amino, -NH-COalquilo, -N-(alquil)-COalquilo, -carboxi, -amidino, -CO-amino, -CO-alquilo, -CO₂alquilo, mercapto, -Salquilo, -SCH₂furanilo, -SO(alquilo), -SO₂(alquilo), -SO₂-amino, -alquilsulfonilamino, fenilo, anisol, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, halofenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -alquil-NH-cicloalquilo, -alquil-NH-heterociclilo, -alquil-NH-alquil-OH, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -alquil-NH-alquil-heterociclilo, -alquil-arilo, -metil-fenilo, alquil-policiclilo, alquil-amino, -CH₂NH-alquil-heterociclilo, -CH₂NHCH₂CH(CH₃)₂, -O(alquil)O-vecinal, -OC(haloalquil)O-vecinal, -CH₂O(alquil)O-vecinal, -S(alquil)S-vecinal y -O(alquil)S-.

Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente en la que R¹ es un heterociclilo sustituido opcionalmente en la que 1, 2, ó 3 sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, alquilhidroxilo, carbonilo, -CH(OH)CH₃, -CH₂NH-alquil-OH, alquil-(OH)CH₃, -CH₂-fenil-(OCH₃)₂, -Ofenilo, -OCOalquilo, -NHCHO, -Nalquilo, -N-(alquil)-CHO, -NH-CO-amino, -N-(alquil)-CO-amino, -NH-COalquilo, -N-(alquil)-COalquilo, -carboxi, -amidino, -CO-amino, -CO-alquilo, -CO₂alquilo, mercapto, -Salquilo, -SCH₂furanilo, -SO(alquilo), -SO₂(alquilo), -SO₂-amino, -alquilsulfonilamino, fenilo, anisol, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, halofenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -alquil-NH-cicloalquilo, -alquil-NH-heterociclilo, -alquil-NH-alquil-OH, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -alquil-NH-alquil-heterociclilo, -alquil-arilo, -metil-fenilo, alquil-policiclilo, alquil-amino, -CH₂NH-alquil-heterociclilo, -CH₂NHCH₂CH(CH₃)₂, -O(alquil)O-vecinal, -OC(haloalquil)O-vecinal, -CH₂O(alquil)O-vecinal, -S(alquil)S-vecinal y -O(alquil)S-.

Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente en la que R¹ es un heterociclilo sustituido opcionalmente en la que 1, 2, ó 3 sustituyentes se seleccionan independientemente de: -OH, C(=O)OC(CH₃)₃, NH₂, alquiloC₁₋₆, metoxibenceno o dimetoxibenceno.

Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente en la que R¹ es un heterociclilo en la que el heterociclilo se selecciona de piperidinilo, piridinilo, pirrolidinilo, piracinilo, azepanilo, azetidino, azabicyclicocinilo, furanilo o tienilo.

Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente en la que R² es H.

Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente en la que R⁴ es H.

Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente en la que R⁵ es H o un alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente;

en la que dichos sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de halógeno, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, alquiloC₁₋₆, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, alquilhidroxilo, carbonilo, -CH(OH)CH₃, -CH₂NH-alquil-OH, alquil-(OH)CH₃, -CH₂-fenil-(OCH₃)₂, -Ofenilo, -OCOalquilo, -NHCHO, -Nalquilo, -NH-CO-amino, -N-(alquil)-CO-amino, -NH-COalquilo, -N-(alquil)-COalquilo, -carboxi, -amidino, -CO-amino, -CO-alquilo, -CO₂alquilo, mercapto, -Salquilo, -SCH₂furanilo, -SO(alquilo), -SO₂(alquilo), -SO₂-amino, -alquilsulfonilamino, fenilo, anisol, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, halofenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -alquil-NH-cicloalquilo, -alquil-NH-heterociclilo, -alquil-NH-alquil-OH, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -alquil-NH-alquil-heterociclilo, -alquil-arilo, -metil-fenilo, alquil-policiclilo, alquil-amino, -CH₂NH-alquil-heterociclilo y -CH₂NHCH₂CH(CH₃)₂.

Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente en la que R⁵ es H o un alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente en la que 1, 2 ó 3 sustituyentes se seleccionan independientemente de: NH₂, NHCH₃, N(CH₂CH₃)₂, N(CH₃)₂, OCH₃, OH, -alquiloC₁₋₆, morfolino, piperidinilo o pirrolidinilo.

ES 2 314 443 T3

Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente en la que R⁵ es H o un alquiloC₁₋₃ sustituido opcionalmente;

5 en la que dichos sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de halógeno, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, alquiloC₁₋₆, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, alquilhidroxilo, carbonilo, -CH(OH)CH₃, -CH₂NH-alquil-OH, alquil-(OH)CH₃, -CH₂-fenil-(OCH₃)₂, -Ofenilo, -OCOalquilo, -NHCHO, -N-(alquil)-CHO, -Nalquilo, -NH-CO-amino, -N-(alquil)-CO-amino, -NH-COalquilo, -N-(alquil)-COalquilo, -carboxi, -amidino, -CO-amino, -CO-alquilo, -CO₂alquilo, mercapto, -Salquilo, -SCH₂furano, -SO(alquilo), -SO₂(alquilo), -SO₂-amino, -alquilsulfonilamino, fenilo, anisol, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, halofenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -alquil-NH-cicloalquilo, -alquil-NH-heterociclilo, -alquil-NH-alquil-OH, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -alquil-NH-alquil-heterociclilo, -alquil-arilo, -metil-fenilo, alquil-policiclilo, alquil-amino, -CH₂NH-alquil-heterociclilo y -CH₂NHCH₂CH(CH₃)₂.

15 Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente en la que R⁵ es H o un alquiloC₁₋₃ sustituido opcionalmente en la que 1, 2 ó 3 sustituyentes se seleccionan independientemente de: NH₂, NHCH₃, N(CH₂CH₃)₂, N(CH₃)₂, OCH₃, OH, -alquiloC₁₋₆, morfolino, piperidinilo o pirrolidinilo.

20 Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente en la que

R¹ es un heterociclilo sustituido opcionalmente; en la que dichos sustituyentes opcionales son 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, alquilhidroxilo, carbonilo, -CH(OH)CH₃, -CH₂NH-alquil-OH, alquil-(OH)CH₃, -CH₂-fenil-(OCH₃)₂, -Ofenilo, -OCOalquilo, -NHCHO, -alquilo, -N-(alquil)-CHO, -NH-CO-amino, -N-(alquil)-CO-amino, -NH-COalquilo, -N-(alquil)-COalquilo, -carboxi, -amidino, -CO-amino, -CO-alquilo, -CO₂alquilo, mercapto, -Salquilo, -SCH₂furano, -SO(alquilo), -SO₂(alquilo), -SO₂-amino, -alquilsulfonilamino, fenilo, anisol, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, halofenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -alquil-NH-cicloalquilo, -alquil-NH-heterociclilo, -alquil-NH-alquil-OH, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -alquil-NH-alquil-heterociclilo, -alquil-arilo, -metil-fenilo, alquil-policiclilo, alquil-amino, -CH₂NH-alquil-heterociclilo, -CH₂NHCH₂CH(CH₃)₂, -O(alquil)O-vecinal, -OC(haloalquil)O-vecinal, -CH₂O(alquil)O-vecinal, -S(alquil)S-vecinal y -O(alquil)S-;

R² es H;

35 R⁴ es H;

R⁵ es H o un alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente;

40 en la que, si no se especifica más, dichos sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de halógeno, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, alquiloC₁₋₆, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, alquilhidroxilo, carbonilo, -CH(OH)CH₃, -CH₂NH-alquil-OH, alquil-(OH)CH₃, -CH₂-fenil-(OCH₃)₂, -Ofenilo, -OCOalquilo, -NHCHO, -N-(alquil)-CHO, -Nalquilo, -NH-CO-amino, -N-(alquil)-CO-amino, -NH-COalquilo, -N-(alquil)-COalquilo, -carboxi, -amidino, -CO-amino, -CO-alquilo, -CO₂alquilo, mercapto, -Salquilo, -SCH₂furano, -SO(alquilo), -SO₂(alquilo), -SO₂-amino, -alquilsulfonilamino, fenilo, anisol, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, halofenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -alquil-NH-cicloalquilo, -alquil-NH-heterociclilo, -alquil-NH-alquil-OH, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -alquil-NH-alquil-heterociclilo, -alquil-arilo, -metil-fenilo, alquil-policiclilo, alquil-amino, -CH₂NH-alquil-heterociclilo y -CH₂NHCH₂CH(CH₃)₂;

50 Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente en la que:

R¹ es un heterociclilo sustituido opcionalmente en la que el sustituyente se selecciona de uno o más de los siguientes: -NH₂, alquiloC₁₋₆ o -C(=O)OC(CH₃)₃;

55 R² es H;

R⁴ es H;

60 R⁵ es H o un alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente en la que el sustituyente se selecciona de uno o más de los siguientes: -alquiloC₁₋₆ o -N(alquiloC₁₋₃)₂.

Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente en la que:

65 R¹ es un heterociclilo sustituido opcionalmente en la que el sustituyente se selecciona de uno o más de los siguientes: -NH₂, alquiloC₁₋₆ o -C(=O)OC(CH₃)₃;

R² es H;

ES 2 314 443 T3

R⁴ es H;

R⁵ es H o un alquiloC₁₋₃ sustituido opcionalmente en la que 1, 2 ó 3 sustituyentes se seleccionan independientemente de: NH₂, NHCH₃, N(CH₂CH₃)₂, N(CH₃)₂, OCH₃, OH, -alquiloC₁₋₆, morfolino, piperidinilo o pirrolidinilo.

Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente en la que:

R¹ es un heterociclilo;

R² es H;

R⁴ es H;

R⁵ es H o un alquiloC₁₋₆.

Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente en la que:

R¹ es un heterociclilo de 6 miembros que contiene al menos un N en el anillo;

R² es H;

R⁴ es H;

R⁵ es un alquiloC₁₋₃.

Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) seleccionados de los siguientes:

3-[[2-[(aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-3-tienil)carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piperidin-3-iltiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piperidin-3-iltiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;

3-[[2-[(aminocarbonil)amino]-5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-3-tienil)carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3R)-azepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida;

N-(3-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-2-tienil)urea;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piridin-3-iltiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)tiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3S)-1-metilazepán-3-il]tiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-pirrolidin-3-iltiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piridin-3-iltiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-pirrolidin-3-iltiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3R)-piperidin-3-ilinetil]tiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;

ES 2 314 443 T3

- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3S)-azepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
5 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3R)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)tiofeno-3-carboxamida;
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-pirrolidin-3-iltiofeno-3-carboxamida;
10 2-[(aminocarbonil)amino]-N-(1-etilpiperidin-3-il)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3S)-1-etilazepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
15 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-hidroxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida;
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-hidroxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida;
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-metoxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida;
20 (3S)-3-({[2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil}amino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-piperidin-3-iltiofeno-3-carboxamida;
25 2-[(aminocarbonil)amino]-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
3-({[2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
30 2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]-N-(2-piridin-4-iletil)tiofeno-3-carboxamida;
2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]-N-(2-piridin-4-iletil)tiofeno-3-carboxamida;
2-[(aminocarbonil)amino]-N-azetidín-3-il-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
35 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]tiofeno-3-carboxamida;
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-piridin-4-iltiofeno-3-carboxamida;
40 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(2-piperacín-1-iletil)tiofeno-3-carboxamida;
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(2-piperidin-1-iletil)tiofeno-3-carboxamida;
2-[(aminocarbonil)amino]-N-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-il-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
45 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)tiofeno-3-carboxamida;
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(2-metoxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida;
50 (3R)-3-({[2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
3-({[2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil}amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo;
55 N-[3-(1,4-diazepán-1-ilcarbonil)-5-(4-metoxifenil)-2-tienil]urea;
2-[(aminocarbonil)amino]-N-{2-[(2-furilmetil)tio]etil}-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
60 N-(3-[4-aminopiperidin-1-il]carbonil)-5-{3-[2-(diethylamino)etoxi]fenil}-2-tienil)urea;
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3R)-piperidin-3-ilmetil]tiofeno-3-carboxamida;
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
65 4-({[2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-metoxifenil)-3-tienil]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;

ES 2 314 443 T3

- 4-({[2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-[(3R)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
- (3S)-3-{{[2-[(aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-3-tienil]carbonil}amino} piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3S)-azepán-3-il]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil} tiofeno-3-carboxamida;
- (3R)-3-{{[2-[(aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-3-tienil]carbonil}amino} piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- N-[3-{{(3S)-3-aminoazepán-1-il]carbonil}-5-(4-metoxifenil)-2-tienil]urea;
- 5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
- 5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
- 5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piperidin-4-il-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}tiofeno-3-carboxamida;
- N-[(3S)-azepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piperidin-3-il-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}tiofeno-3-carboxamida;
- N-(2-aminoetil)-5-(4-metoxifenil)-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-pipexidin-3-il-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 5-(4-metoxifenil)-N-piperidin-4-il-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 3-{{[5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}-3-tienil]carbonil}amino} piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piperidin-4-il-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 5-(4-metoxifenil)-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
- N-[3-(1,4-diazepán-1-ilcarbonil)-5-(4-metoxifenil)-2-tienil]-N'-piracin-2-ilurea;
- N-[3-[(3-aminopirrolidin-1-il)carbonil]-5-(4-metoxifenil)-2-tienil]-N'-piracin-2-ilurea;
- 4-{{[5-(4-metoxifenil)-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}-3-tienil]carbonil}amino} piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 3-{{[S-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}-3-tienil]carbonil}amino} piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 5-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(3-hidroxi-urea)-tiofeno-3-carboxílico;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3S)-azepán-3-il]-5-(3-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(2-hidroxifenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-metoxifenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-[2-(benciloxi)fenil]-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida.

ES 2 314 443 T3

Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de estos para utilizarse como un medicamento.

Una realización de la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos asociados con el cáncer.

Una realización de la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I o una sal aceptable farmacéuticamente de éste en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (células no pequeñas), tumores cerebrales malignos, sarcomas, melanoma y linfoma.

Una realización de la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste y un agente antitumoral en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

Una realización de la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste y un agente dañino para el ADN en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

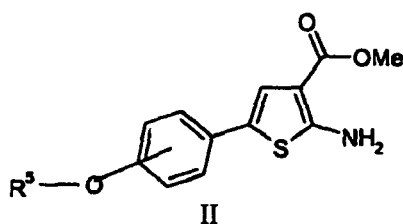
Una realización de la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste en la fabricación del medicamento para el tratamiento de infecciones asociadas con el cáncer.

Una realización de la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico de infecciones asociadas con cáncer.

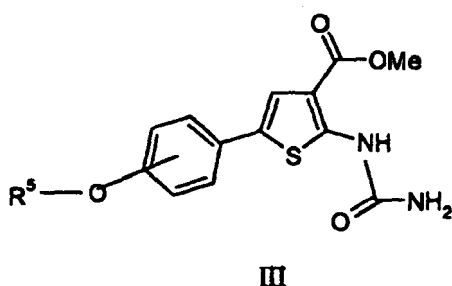
Una realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente.

Una realización de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste, que comprende:

- (a) la reacción de un 2-aminotiofeno mostrado a continuación como fórmula II

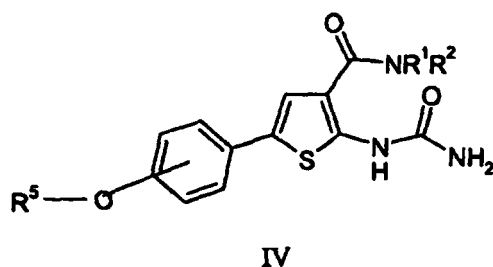


en la que el hidrógeno en la posición 2-amino se desplaza para formar una amida, mostrada como fórmula III a continuación

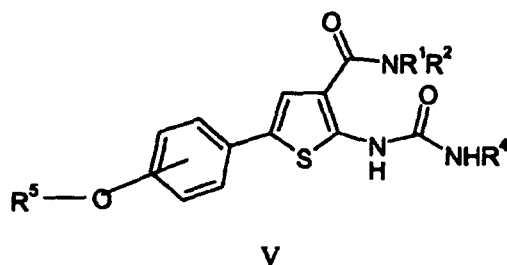


ES 2 314 443 T3

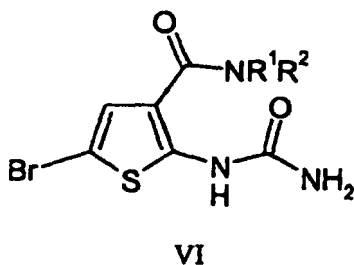
en la que el éster metílico se convierte en una amida utilizando la amina deseada junto con un complejo organometálico aluminato, para proporcionar el producto mostrado como fórmula IV a continuación:



en la que la amida se convierte en varias ureas secundarias sustituidas por la reacción con varios isocianatos para rendir el producto mostrado como fórmula V a continuación:



Una realización de la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (VI) a continuación o una sal aceptable farmacéuticamente en la fabricación de un compuesto de fórmula (I).



Se pretende que las definiciones mostradas en esta solicitud aclaren los términos utilizados a lo largo de esta solicitud. El término "en la presente memoria" significa la solicitud completa.

50

55

60

65

Tal y como se utiliza en esta solicitud, el término "sustituido opcionalmente", tal y como se utiliza en la presente memoria, significa que la sustitución es opcional y, por lo tanto, es posible que el átomo designado no esté sustituido. En el caso en el que se desee una sustitución, dicha sustitución significa que cualquier número de hidrógenos en el átomo designado está reemplazado por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Por ejemplo, cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), se han reemplazado 2 hidrógenos en el átomo. Los ejemplos de dichos sustituyentes son los siguientes: halógeno, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo_{C1-6}, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, alquilhidroxi, carbonilo, -CH(OH)CH₃, -CH₂NH-alquilo-OH, alquilo-(OH)CH₃, -CH₂-fenilo-(OCH₃)₂, -Ofenilo, -OCOalquilo, -NHCHO, -N-(alquilo)-CHO, -Nalquilo, -NH-CO-amino, -N-(alquilo)-CO-amino, -NH-COalquilo, -N-(alquilo)-COalquilo, -carboxi, -amidino, -CO-amino, -CO-alquilo, -CO₂alquilo, mercapto, -Salquilo, -SCH₂furano, -SO(alquilo), -SO₂(alquilo), -SO₂-amino, -alquilsulfonilamino, fenilo, anisol, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -alquilo-NH-cicloalquilo, -alquilo-NH-heterociclilo, -alquilo-NH-alquilo-OH, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -alquilo-NH-alquilo-heterociclilo, -alquilo-arilo, -metil-fenilo, alquilo-policiclilo, alquilo-amino, -CH₂NH-alquilo-heterociclilo y -CH₂NHCH₂CH(CH₃)₂.

Si la selección está unida a un anillo, los sustituyentes también podrían seleccionarse de: -O(alquilo)O-vecinal, -OC(haloalquilo)O-vecinal, -CH₂O(alquilo)O-vecinal, -S(alquilo)S-vecinal y -O(alquilo)S-.

ES 2 314 443 T3

En la presente invención varios compuestos pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención tiene en cuenta todos estos compuestos, incluyendo isómeros cis y trans, enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de estos y otras mezclas de estos, como incluidos en el ámbito de esta invención. En un sustituyente pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales tales como un grupo alquilo. Se pretende que todos dichos isómeros, así como las mezclas de estos, estén incluidos en esta invención. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas activas ópticamente o racémicas. Es muy conocido en la técnica cómo preparar formas activas ópticamente, tales como mediante resolución de las formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida activos ópticamente. Cuando se requiera, la separación del material racémico puede lograrse mediante métodos conocidos en la técnica. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y semejantes también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente memoria y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a no ser que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica específica.

Cuando un enlace con un sustituyente se muestra cruzando un enlace que conecta dos átomos en un anillo, dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando se lista un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si dichas combinaciones resultan en compuestos estables.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, “alquilo”, o “alquileno” utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se pretende que incluya grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen de 1 a 12 átomos de carbono o, si se proporciona un número específico de átomos de carbono, se pretende ese número específico. Por ejemplo, “alquilo C₁₋₆” denota alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo. Tal y como se utiliza en la presente memoria, “alquiloC₁₋₃”, tanto si es un sustituyente terminal como un grupo alquileno que une dos sustituyentes, se entiende que incluye específicamente metilo, etilo y propilo tanto de cadena ramificada como lineal.

Tal y como se utiliza en la presente memoria “alquilhidroxi” representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tal y como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono con uno o más grupos hidroxilo unidos. Un ejemplo de dicho alquilhidroxi sería -CH₂OH.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término “carbociclilo” se pretende que incluya estructuras de anillo tanto alicíclicas como aromáticas en las que el anillo cerrado está compuesto por átomos de carbono. Estos pueden incluir sistemas policíclicos fusionados o con estructuras puente. Los carbociclicos pueden tener de 3 a 10 átomos de carbono en su estructura de anillo y frecuentemente tienen 3, 4, 5 y 6 carbonos en la estructura del anillo. Por ejemplo, “carbocicliloC₃₋₆” denota grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentadieno o fenilo.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término “cicloalquilo”, se pretende que incluya grupos de anillo saturados, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Estos pueden incluir sistemas policíclicos fusionados o con estructuras puente. Los cicloalquilos preferidos tienen de 3 a 10 átomos de carbono en su estructura de anillo y más preferiblemente tienen 3, 4, 5 y 6 carbonos en la estructura del anillo. Por ejemplo, “cicloalquilo C₃₋₆” denota grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, “alquenilo”, o “alquenileno” se pretende que incluya de 2 a 12 átomos hidrocarbonados con configuración lineal o ramificada con uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden estar en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Los ejemplos de “alqueniloC₃₋₆” incluyen, pero no están limitados a, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, hexenilo.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, “alquinilo”, o “alquinileno” se pretende que incluya de 2 a 12 cadenas hidrocarbonadas con configuración lineal o ramificada con uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden estar en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Los ejemplos de alquinilo incluyen, pero no están limitados a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término “alquilcicloalquilo” se pretende que signifique un alquilo unido al átomo de la fórmula modificado con un cicloalquilo. Los ejemplos de alquilcicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, cicloheptiletilo, ciclopropilpropilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilpropilo, cicloheptilpropilo.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, “cicloalquenilo” se refiere a grupos hidrocarbilo que contienen un anillo que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono en el anillo y que tienen de 3 a 12 átomos de carbono.

ES 2 314 443 T3

Tal y como se utiliza en la presente memoria, “cicloalquilino” se refiere a grupos hidrocarbilo que contienen un anillo que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono en el anillo y que tienen de 7 a 12 átomos de carbono.

5 Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término “aralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (un grupo aromático o heteroaromático).

Tal y como se utiliza en la presente memoria, “aromático” se refiere a grupos hidrocarbilo que tienen uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tienen carácter aromático (ejemplo, $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprenden hasta aproximadamente 14 átomos de carbono.

10 El término “arilo” tal y como se utiliza en la presente memoria incluye grupos aromáticos de un anillo con 5, 6 y 7 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, furano, imidazol, isoxazol, nicotínico, isonicotínico, oxazol, fenilo, pirazol, piracina, piridacina, piridina, pirimidina, tiazol, tiofeno, triazol y semejantes. Los grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura del anillo también pueden referirse como “heteroarilo” o “heteroaromáticos”. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con los sustituyentes descritos anteriormente. El término “arilo” también incluye sistemas de anillo policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos (los anillos son “anillos fusionados”) en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos y/o heterociclicos. Los términos orto, meta y para se aplican a los bencenos disustituídos en 1,2, 1,3 y 1,4, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y ortodimetilbenceno son sinónimos.

25 Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término “heterociclico” o “heterocíclico” o “heterociclo” se refiere a estructuras monovalentes o divalentes que contienen anillo que tienen uno o más heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, como parte de la estructura del anillo y que comprenden de 3 a 20 átomos en los anillos, más preferiblemente anillos de 3 a 7 miembros. Los grupos heterocíclicos pueden ser saturados o insaturados, que contienen uno o más dobles enlaces y los grupos heterocíclicos pueden contener más de un anillo como en el caso de los sistemas policíclicos. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o un heteroátomo si el compuesto resultante es estable. Si se indica específicamente, el nitrógeno en el heterociclico puede estar opcionalmente cuaternizado. Se entiende que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclico excede de 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí.

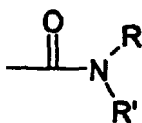
35 Los ejemplos de heterociclicos incluyen, pero no están limitados a, 1H-indazol, 2-pirrolidino, 2H, 6H-1, 5,2-ditiacinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4-piperidino, 4aH-carbazol, 4H-quinolincinilo, 6H-1, 2,5-tiadiacinilo, acridinilo, azabicyclo, azetidina, azepán, aziridina, azocinilo, bencimidazolilo, benzodioxol, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolono, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, b-carbolinilo, cromano, cromoeno, cinnolinilo, diazepán, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiacinilo, dioxolan, furilo, 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, homopiperidinilo, imidazolidina, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolicinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromano, isoindazolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxirano, oxazolidinoperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsacinilo, fenacinilo, fenotiacinilo, fenoxatiinilo, fenoxacinilo, ftalacinilo, piperacinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidono, 4-piperidono, purinilo, piranilo, pirrolidinilo, pirrolina, pirrolidina, piracinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo; pirazolilo, piridacinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, N-óxido-piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, piridina, quinazolínico, quinolinilo, 4H-quinolincinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolinilo, tiofan, tiotetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiacinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, tiorano, triacinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, xantenilo.

55 Los términos “policiclico” o “grupo policíclico” se refieren a dos o más anillos (por ejemplo cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos y/o heterociclicos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, por ejemplo, los anillos son “anillos fusionados”. Los anillos que están unidos a través de átomos no adyacentes se denominan anillos “con estructuras puente”. Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido con los sustituyentes descritos anteriormente, como por ejemplo halógeno, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, carbonilo, carboxilo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclico, un resto aromático o heteroaromático, $-CF_3$, $-CN$, o semejantes. Los ejemplos de dichos heterociclicos con estructuras puente incluyen quinuclidina, diazabicyclo[2.2.1]heptano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, piperacina sustituida.

65 Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término “amina” o “amino” se refiere a grupos de la fórmula general $-NRR'$, en la que R y R' están representados independientemente por, pero no están limitados a, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo. El ejemplo de grupo amino incluye, pero no está limitado a, NH_2 , metilamina, etilamina, dimetilamina, dietilamina, propilamina, bencilamina y semejantes.

ES 2 314 443 T3

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término “amido” está reconocido en la técnica como un carbonilo sustituido con amino e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:

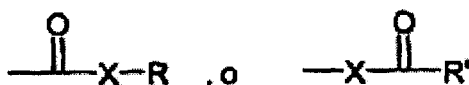


en la que R y R' están representados cada uno independientemente por, pero no están limitados a, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo o heteroaralquilo o R y R' pueden formar un anillo.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, “alcoxi” o “alquiloxi” representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, t-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi y propargiloxi. De manera similar, “alquiltio” o “tioalcoxi” representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre.

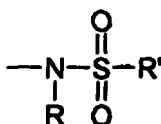
Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término “acilo” se refiere a grupos de la fórmula general-C(=O)-R, en la que R es hidrógeno, radical hidrocarbilo. Los ejemplos de grupos acilo incluyen, pero no están limitados a, acetilo, propionilo, benzoilo, fenil acetilo.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término “carbonilo” está reconocido en la técnica e incluye los restos que pueden representarse por la fórmula general:



en la que X es un enlace o representa un oxígeno o azufre y R representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}''$ o una sal aceptable farmacéuticamente, R' representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}''$, en el que m es un número entero menor que o igual a diez y R'' es alquilo, cicloalquilo, alquenilo, arilo o heteroarilo. Cuando X es un oxígeno y R y R' no es hidrógeno, la fórmula representa un “éster”. Cuando X es un oxígeno y R es como se ha definido anteriormente, el resto se refiere en la presente memoria como un grupo carboxilo y particularmente cuando R' es un hidrógeno, la fórmula representa un “ácido carboxílico”. Cuando X es oxígeno y R' es un hidrógeno, la fórmula representa un “formato”. En general, cuando el átomo de oxígeno de la fórmula anterior está reemplazado por azufre, la fórmula representa un grupo “tiolcarbonilo”. Cuando X es un azufre y R y R' no es hidrógeno, la fórmula representa un “tioléster”. Cuando X es azufre y R es hidrógeno, la fórmula representa un “ácido tiolcarboxílico”. Cuando X es azufre y R' es hidrógeno, la fórmula representa un “tiolformato”. Por otra parte, cuando X es un enlace y R no es un hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo “cetona”. Cuando X es un enlace y R es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo “aldehído”.

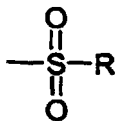
Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término “sulfonilamino” está reconocido en la técnica y se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general:



en la que R y R' están representados cada uno independientemente por, pero no están limitados a, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo o heteroaralquilo.

ES 2 314 443 T3

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término “sulfonilo” está reconocido en la técnica y se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general:



en la que R está representado por, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenido, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, “halo” o “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. “Contraión” se utiliza para representar una especie pequeña cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, sulfato, tosilato, bencenosulfonato y semejantes.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, “haloalquilo” se pretende que incluya grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más halógenos (por ejemplo--C_vF_w en el que v=1 a 3 y w=1 a (2v+1)). Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. “Haloalcoxi” se pretende que signifique un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno; por ejemplo trifluorometoxi, pentafluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y semejantes. “Haloalquiltio” se pretende que signifique un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, la expresión “grupo protector” significa sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo frente a transformaciones químicas no deseadas. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, silil éteres de alcoholes y acetales y cetales de aldehídos y cetonas respectivamente. El campo de la química de los grupos protectores se ha revisado (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3a ed.; Wiley: Nueva York, 1999).

Tal y como se utiliza en la presente memoria, “aceptable farmacéuticamente” se utiliza en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico, son adecuados para utilizarse en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesiva u otros problemas o complicaciones, en proporción a una relación beneficio/riesgo razonable.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, “sales aceptables farmacéuticamente” se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto de partida se modifica haciendo sales con ácidos o bases de éste. Los ejemplos de sales aceptables farmacéuticamente incluyen, pero no están limitados a, sales con ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y semejantes. Las sales aceptables farmacéuticamente incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto de partida formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales convencionales no tóxicas incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, fosfórico y semejantes; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como láctico, maleico, cítrico, benzoico, metanosulfónico y semejantes.

Las sales aceptables farmacéuticamente de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto de partida que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; generalmente se utilizan medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

Tal y como se utiliza en la presente memoria “compuesto estable” y “estructura estable” se quiere que indiquen un compuesto que es suficientemente robusto como para resistir el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

El tratamiento anticanceroso definido en la presente memoria puede aplicarse como una única terapia o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía o radioterapia o quimioterapia convencional. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las categorías siguientes de agentes antitumorales:

- (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos/dañinos para el ADN y combinaciones estos, como se utilizan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfámda, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo

ES 2 314 443 T3

antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiaurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes citodiferenciadores (por ejemplo ácido retinoico todo-trans, ácido retinoico 13-cis y fenretinida);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores descendentes de receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, niloutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa tales como finasteride;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de las metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función de factores de crecimiento, por ejemplo dichos inhibidores incluyen anticuerpos frente a factores de crecimiento, anticuerpos frente a receptores de factores de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesilo transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento del endotelio vascular (por ejemplo el anticuerpo frente al factor de crecimiento del endotelio vascular bevacizumab [AvastinTM], compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patentes Internacionales publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);

(vi) agentes del daño vascular tales como Combretastatina A4 y compuestos descritos en las Solicitudes de Patentes Internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) métodos de terapia génica, que incluyen por ejemplo propuestas para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, métodos de GDEPT (tratamiento de profármacos enzimáticos dirigidos a los genes) tales como las que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima bacteriana nitrorreductasa y métodos para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia génica de multirresistencia a fármacos; y

(ix) métodos de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo métodos *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, métodos para disminuir la anergia de células T, métodos que utilizan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, métodos que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas y métodos que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos.

Dicho tratamiento conjunto se puede conseguir por medio de la dosificación simultánea, secuencial o independiente de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos combinados emplean los compuestos de esta invención.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, bucal, vaginal, rectal, inhalación, insuflación, sublingual, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones.

La dosificación dependerá de la ruta de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y peso del paciente y otros factores normalmente considerados por el médico asistente, cuando se determina el régimen individual y nivel de dosificación como el más apropiado para un paciente particular.

ES 2 314 443 T3

Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para utilizarse en terapia de infección es una cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente en un animal de sangre caliente, particularmente un ser humano, los síntomas de infección, para retardar la progresión de la infección o para reducir en los pacientes con síntomas de infección el riesgo de empeorar.

5

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, los vehículos inertes, aceptables farmacéuticamente pueden ser bien sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios.

10 Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos; también puede ser un material encapsulante.

15 En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que está mezclado con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

20 Para preparar composiciones en supositorios, se funde primero una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao y el ingrediente activo se dispersa en ella mediante, por ejemplo, agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

25 Los vehículos adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y semejantes.

30 Algunos de los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales con varios ácidos y bases inorgánicos y orgánicos y dichas sales también están dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, dichas sales convencionales no tóxicas incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, fosfórico y semejantes; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como láctico, maleico, cítrico, benzoico, metano-sulfónico, trifluoroacetato y semejantes.

35 En una realización, un compuesto de la fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos, incluyendo a los seres humanos, se formula normalmente según la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

40 Además de los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta invención también puede contener, o coadministrarse (simultáneamente o secuencialmente) con, uno o más agentes farmacológicos valiosos para tratar una o más de las condiciones patológicas referidas en la presente memoria.

45 El término composición se pretende que incluya la formulación del componente activo o una sal aceptable farmacéuticamente con un vehículo aceptable farmacéuticamente. Por ejemplo, esta invención puede formularse por medios conocidos en la técnica en la forma, por ejemplo, de comprimidos, cápsulas, disoluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, cremas, pomadas, geles, pulverizadores nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles o nebulizadores para inhalación y para utilización parenteral (incluyendo intravenosa, intramuscular o infusión) disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles o emulsiones estériles.

50 Las composiciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Las disoluciones estériles en agua o agua-propilenglicol de los compuestos activos pueden mencionarse como un ejemplo de preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral. Las composiciones líquidas también pueden formularse en disolución en disoluciones acuosas de polietilenglicol. Las disoluciones acuosas para administración oral pueden prepararse resolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, agentes aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados como se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas sintéticas y naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

60 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la composición está dividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo, comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una cápsula, sobre o comprimido en sí misma o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas envasadas.

65 Se ha mostrado que los compuestos de fórmula (I) inhiben la actividad de la quinasa del punto de control *in vitro*. Se ha mostrado que los inhibidores de la quinasa del punto de control permiten que las células progresen inapropiadamente a la metafase de la mitosis dando lugar a la apoptosis de las células afectadas y, por lo tanto, tienen efectos

ES 2 314 443 T3

antiproliferativos. Por lo tanto, se cree que los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula (I) y sus sales sean activos frente a enfermedades neoplásicas tales como carcinoma del cerebro, mama, ovario, pulmón, colon, próstata, piel u otros tejidos, así como leucemias y linfomas, tumores del sistema nervioso central y periférico y otros tipos de tumores tales como melanoma, sarcomas, fibrosarcoma y osteosarcoma. Además, también se espera que los compuestos de fórmula (I) sean útiles para el tratamiento de otras enfermedades proliferativas. Se espera que los compuestos de fórmula (I) se usen lo más probablemente en combinación con un intervalo amplio de agentes dañinos para el ADN pero que también podrían utilizarse como un agente único.

En general, se ha identificado en uno o los dos ensayos descritos a continuación que los compuestos de fórmula (I) tienen un valor CI_{50} de 100 micromolar o menos. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 2 tiene un valor CI_{50} de 10 nM.

Ensayo de la Quinasa 1 del Punto de Control: Este ensayo *in vitro* mide la inhibición de la quinasa CHK1 por los compuestos. El dominio de la quinasa se expresa en baculovirus y se purifica por la etiqueta GST. La proteína purificada y el sustrato peptídico biotinilado (Cdc25C) se utilizan entonces en un Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA) en 384 pocillos automatizado. Específicamente, el péptido, la enzima y el tampón de la reacción se mezclan y se alicuotan en una placa de 384 pocillos que contiene series de dilución de los compuestos y controles.

Se añaden ATP frío y caliente para iniciar la reacción. Después de 2 horas, se añaden una suspensión de lechos SPA, CsC12 y EDTA para parar la reacción y para capturar el péptido biotinilado. Las placas se cuentan en un Topcount. Los datos se analizan y se determinan las CI_{50} para los compuestos individuales.

Ensayo de Anulación: Este ensayo celular mide la capacidad de los inhibidores de CHK1 para anular el punto de control G2/M inducido por daño en el ADN. Los compuestos activos frente a la enzima ($< 2 \mu\text{M}$) se ensayan en el ensayo celular. Brevemente, células HT29 (línea celular de cáncer de colon, sin p53) se plaquean en placas de 96 pocillos en el día 1. Al día siguiente, las células se tratan con camptotecina durante 2 horas para inducir daños en el ADN. Después de 2 horas, la camptotecina se elimina y las células se tratan durante 18 horas adicionales con el compuesto de ensayo y nocodazol, un tóxico del huso acromático que atrapa a las células en mitosis anulando el punto de control. Las células se fijan con formaldehído, se tiñen para la presencia de fosfohistona H3, un marcador específico para la mitosis, y se marcan con marcador Hoechst de manera que puede medirse el número de células. Las placas se escanean utilizando el protocolo del Índice Mitótico en el Array Scan (Cellomics). Como control positivo para la anulación, se utiliza cafeína 4 mM. Los compuestos se ensayan en una respuesta de 12 dosis en triplicado. Los datos se analizan y se determinan las CE_{50} para los compuestos individuales.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas muy conocidas para el experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse utilizando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química de la síntesis orgánica o variaciones de estos según aprecien los expertos en la técnica. Dichos métodos incluyen, pero no están limitados a, los descritos a continuación.

Los compuestos nuevos de esta invención pueden prepararse utilizando las reacciones y técnicas descritas en la presente memoria. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se realizan. También, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección de disolvente, atmósfera de la reacción, temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de aplicación, se eligen para ser las condiciones estándar para esa reacción, que deberían ser reconocidas fácilmente por el experto en la técnica. El experto en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en varias partes de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Dichas restricciones a los sustituyentes, que no son compatibles con las condiciones de la reacción, serán muy evidentes para un experto en la técnica y deben utilizarse entonces métodos alternativos.

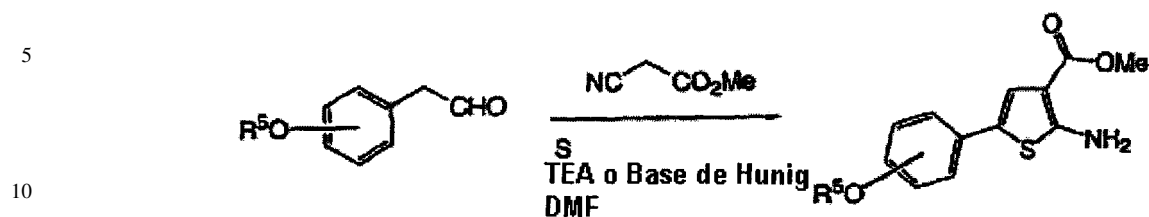
Los materiales de partida para los ejemplos contenidos en la presente memoria están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente por métodos estándar a partir de materiales conocidos. Por ejemplo, las reacciones siguientes son ilustraciones aunque no limitaciones de la preparación de algunos de los materiales de partida y ejemplos utilizados en la presente memoria.

Los procedimientos generales para obtener los compuestos de la invención son los siguientes:

El primero de estos procedimientos comienza a partir de un intermedio común. Este intermedio con núcleo 2-aminotiofeno se produce por una síntesis de Gewald en un recipiente a partir de la reacción de cianometilacetato con varios benzaldehídos y azufre elemental en condiciones básicas mostrado a continuación en el Esquema I.

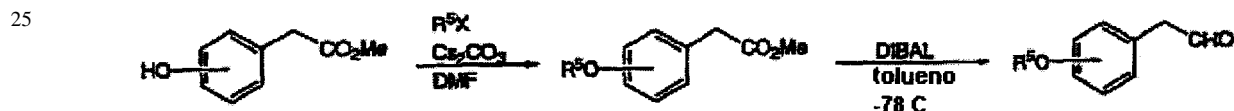
65

Esquema I



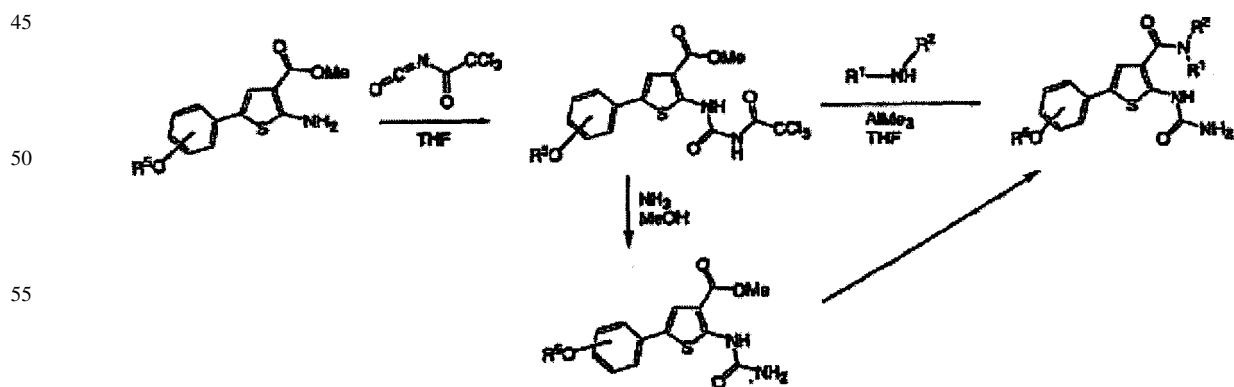
Si no están disponibles comercialmente, los benzaldehídos correspondientes podrían sintetizarse utilizando alguna o todas las transformaciones descritas en el Esquema II.

Esquema II



Los compuestos de Fórmula (I) pueden sintetizarse a partir de los métodos sintéticos generales descritos a continuación en los Esquemas III-IX. El primer método general mostrado en el Esquema III implica la formación de una amida Weinreb a partir de la reacción de urea protegida con tricloroacetilo o urea libre con un complejo organometálico amino aluminato.

Esquema III



Un método alternativo para la generación de compuestos similares se describe en el Esquema IV. Esta ruta general utiliza el mismo éster 2-aminiofeno de partida del Esquema III pero la formación del enlace amida se efectúa a partir de la reacción de los ácidos carboxílicos correspondientes con varias aminas. Pueden utilizarse varios agentes de acoplamiento para efectuar esta transformación incluyendo EDCI, DIC, BOP y HATU en métodos de acoplamiento

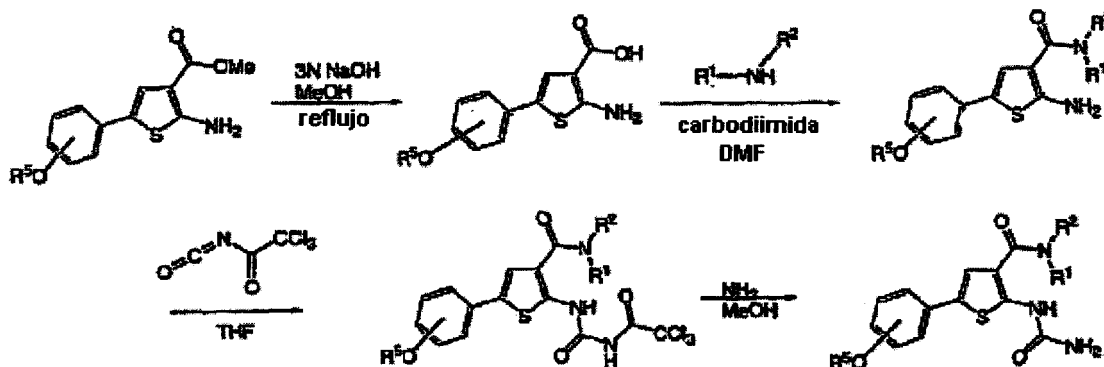
ES 2 314 443 T3

estándar muy familiares para los que practican y son expertos en la técnica de la síntesis orgánica. La generación de la urea principal final se realiza utilizando una reacción sencilla en dos etapas con tricloroacetilisocianato seguida de escisión con amoníaco en metanol.

5

Esquema IV

10



15

20

25

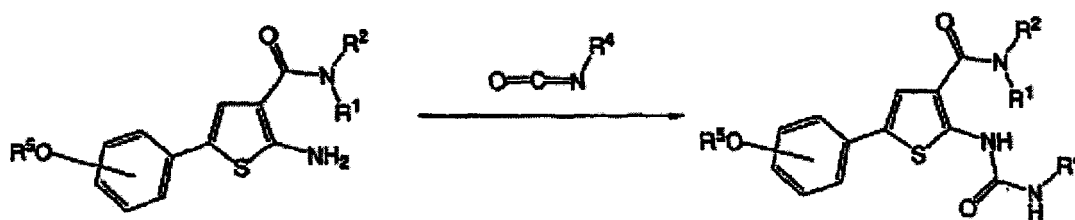
Como se muestra en los Esquemas V-VII siguientes, el producto amida formado antes de la generación de urea en el Esquema IV puede utilizarse como un intermedio común para la formación de varias ureas sustituidas en las que R^4 no es hidrógeno. La reacción con isocianatos, acil azidas (en particular piracina acil azidas) o carbonildiimidazol y aminas (en particular hidrocloreuro de hidroxilamina), da lugar a la creación de varias ureas secundarias sustituidas en las que R^4 se selecciona de OH, carbociclilo sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente o alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente.

30

35

Esquema V

40

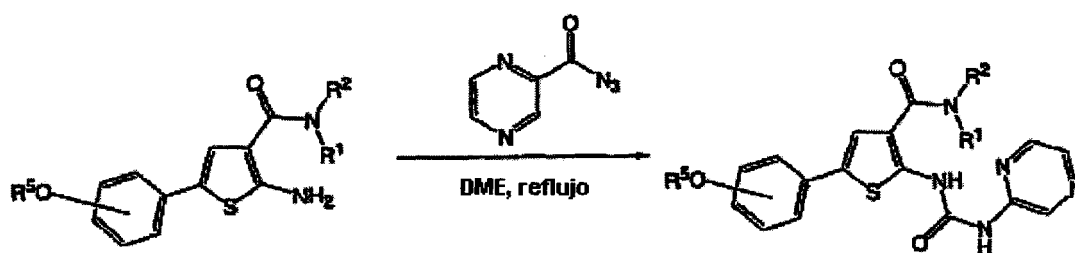


45

50

Esquema VI

55

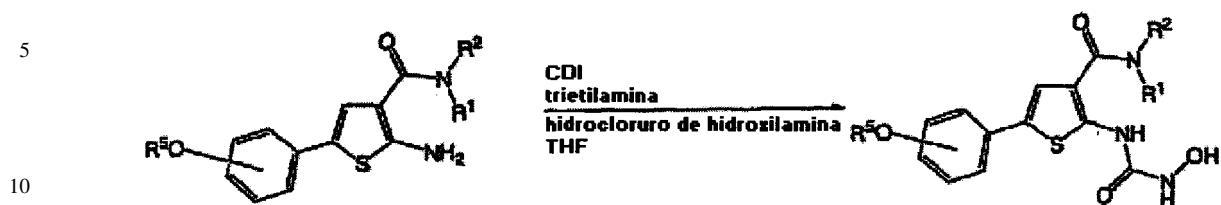


60

65

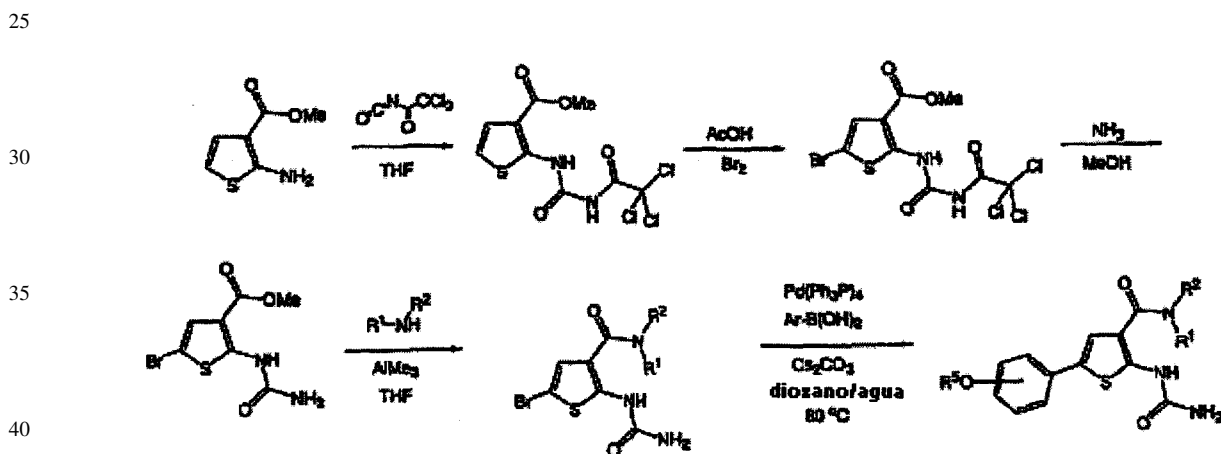
ES 2 314 443 T3

Esquema VII



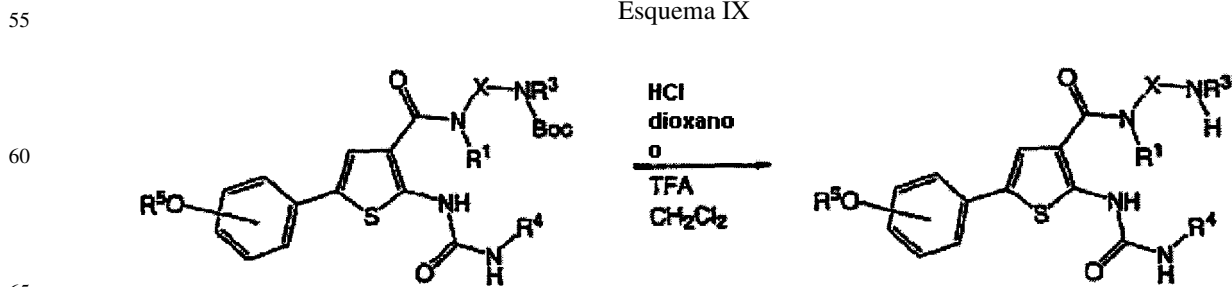
15 Un proceso general adicional presentado en esta invención implica una mejora en la construcción de los compuestos generales con la fórmula (I). El método, que emplea un Acoplamiento de Suzuki de un intermedio 5-bromotiofeno como su transformación clave, se muestra en el Esquema VIII. Este método permite una diversidad incrementada mucho después en la síntesis y puede ser análogo a métodos combinatorios de síntesis orgánica. El éster metílico del ácido 2-aminotiofeno-3-carboxílico disponible comercialmente se protege como la tricloroacetil urea, seguido de brominación selectiva en la posición 5 con bromo en ácido acético. La eliminación del grupo protector con amoniaco en metanol, seguido de amidación de Weinreb rinde el intermedio común. Entonces se emplean las condiciones estándar de la reacción de Suzuki para generar finalmente los compuestos diana.

Esquema VIII



45 Si el compuesto final generado a partir de cualquiera de los métodos o esquemas mencionados anteriormente tiene un grupo protector en nitrógeno (en particular un carbamato) u oxígeno (en particular un éter o éster) presente en cualquier lugar de la molécula, pueden utilizarse métodos estándar de eliminación para generar los compuestos finales. En el Esquema IX se muestra el método general utilizado para la desprotección de un carbamato de terc-butoxicarbonilo para rendir el producto amina secundaria (R²=XNHR³) como la sal hidrocloreto o trifluoroacetato correspondiente. La escisión de éteres metílicos a fenoles (no mostrado) se efectúa por reacción con tribromuro de boro en cloruro de metileno. Estos dos métodos son muy familiares para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica.

Esquema IX



Ejemplos

TABLA 1

Nombre IUPAC	Ej.	LCMS (M+1, detección ES o APCI)	¹ H RMN (d ₆ -DMSO a no ser que se indique otra cosa)	Método de Síntesis (Esquema)
3-[[2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-3-tienil]carbonil]amino] piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, trifluoroacetato	1	560	MeOD; 7,55(d, 2H), 7,45(s, 1H), 7,05(d, 2H), 4,35(m, 2H), 3,90(m, 3H), 3,60(m, 2H), 3,30(m, 4H), 2,95(dd, 2H), 2,10(m, 1H), 1,80(m, 1H), 1,50(m, 2H), 1,40(s, 9H), 1,35(t, 6H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-piperidin-3-iltiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato	2	460		III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-[3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-piperidin-3-iltiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato	3	460		III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	4	375	1,76-1,49 (m, 2H), 1,93 (brs, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,16 (s, 1H), 3,22 (brd, 1H), 3,31 (brd, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,11 (brs, 1H), 6,97 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,45 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,58 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), J=7,33 Hz), 8,65 (brs, 2H), 10,81 (s, 1H)	III
3-[[2-[(aminocarbonil)amino]-5-[3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-3-tienil]carbonil]amino] piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, trifluoroacetato	5	560	MeOD; 7,65(d, 1H), 7:30(dd, 2H), 7,20(s, 1H), 6,90(d, 1H), 4,35(m, 2H), 3,90(m, 2H), 3,60(m, 2H), 3,30(m, 4H), 3,00(m, 2H), 2,10(m, 1H), 1,80(m, 1H), 1,50(m, 2H), 1,45(s, 9H), 1,40(t, 6H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida	6	460	MeOD; 7,52(d, 2H), 7,49(s, 1H), 7,01(d, 2H), 4,35(m, 2H), 3,60(m, 2H), 3,48(m, 1H), 3,42(m, 2H), 3,33(q, 4H), 3,13(m, 2H), 2,14(m, 2H), 1,85(m, 2H), 1,35(t, 6H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3R)-azepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	7	389	CDCI3; 11,30(br s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,05(d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,85(d, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,20(m, 1H), 3,80(s, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 1,80(m, 2H), 1,70(m, 3H), 1,50 (m, 1H)	III
N-(3-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-2-tienil]urea, trifluoroacetato	8	460	MeOD; 7,43(d, 2H), 6,93(d, 2H), 6,92(s, 1H), 4,33(m, 2H), 4,27(dd, 2H), 3,52(dd, 2H), 3,32(m, 1H), 3,24(q, 4H), 3,02(m, 2H), 1,99(m, 1H), 1,95(m, 1H), 1,47(m, 2H), 1,27(t, 6H)	III

ES 2 314 443 T3

Nombre IUPAC	Ej.	LCMS (M+1, detección ES o APCI)	¹ H RMN (d ₆ -DMSO a no ser que se indique otra cosa)	Método de Síntesis (Esquema)
2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]tiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato (sal)	9	483	MeOD; 7,61 (m, 1H), 7,57(s, 1H), 7,49(m, 1H), 7,47(d, 2H), 7,23(t, 1H), 7,03(dd, 1H), 6,93(d, 2H), 4,52(s, 2H), 4,27(dd, 2H), 4,31 (dd, 2H), 3,24(q, 4H), 1,27(t, 6H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-[3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato	10	460	MeOD; 7,62(s, 1H), 7,29(dd, 1H), 7,24(m, 1H), 7,13(m, 1H), 6,87(m, 1H), 4,35(dd, 2H), 3,59(dd, 2H), 3,46(m, 1H), 3,40(m, 2H), 3,31(q, 4H), 3,10(m, 2H), 2,16(m, 2H), 1,83(m, 2H), 1,34(t, 6H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-N-(2-aminoetil)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	11	335	MeOD; 7,38(d, 2H), 7,36(s, 1H), 6,82(d, 2H), 3,70(s, 3H), 3,57(dd, 2H), 3,10(dd, 2H),	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida	12	375	1,70 (m, 2H), 1,99 (d, 2H, J=12,88 Hz), 3,01 (q, 2H, J=11,03 Hz), 3,35 (d, 2H, J=12,38 Hz), 3,76 (s, 3H), 4,01 (brs, 1H), 6,97 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,45 (d, 2H, J=8,84 Hz), 7,63 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=7,07 Hz), 8,43 (d, 1H, J=9,10 Hz); 8,65-(d, 1H, J=8,59 Hz), 10,91 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-[3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-piridin-3-iltiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato	13	454	MeOD; 9,51(s, 1H), 8,75(d, 1H), 8:51 (m, 1H), 7,97(s, 1H), 7,93(m, 1H), 7,35(t, 1H), 7,29(m, 2H), 6,93(m, 1H), 4,45(dd, 2H), 3,67(dd, 2H), 3,39(q, 4H), 1,42(t, 6H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)tiofeno-3-carboxamida	14	389	1,76 (q, 2H), 2,04 (d, 2H, J=12,38 Hz), 2,77 (brd, 3H), 3,08 (q, 2H), 3,48 (d, 2H, J=11,62 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,45 (d, 2H, J=8,84 Hz), 7,63 (s, 1H), 8,07 (d, H, J=7,33 Hz), 9,62 (brs, 1H), 10,91 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3S)-1-metilazepán-3-il]tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreuro	15	403	CDCI3; 11,35(br s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,15(d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90(d, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,20(m, 1H), 3,80(s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,40(m, 1H), 2,45(s, 3H), 1,50-2,00 (m, 6H)	m
2-[(aminocarbonil)amino]-5-[3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]tiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato (sal)	16	483	MeOD; 7,84(s, 1H), 7,75(m, 1H), 7,63(dd, 1H), 7,35(t, 2H), 7,32(m, 1H), 7,22(m, 1H), 7,16(dd, 1H), 6,92(m, 1H), 4,65(s, 2H), 4,41(dd, 2H), 3,63(dd, 2H),	III

ES 2 314 443 T3

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

Nombre IUPAC	Ej.	LCMS (M+1, detección ES o APCI)	¹ H RMN (d ₆ -DMSO a no ser que se indique otra cosa)	Método de Síntesis (Esquema)
			3,37(q, 4H), 1,40(t, 6H)	
2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-pirrolidin-3-iltiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato	17	446	MeOD; 7,46(d, 2H), 7,16(s, 1H), 6,95(d, 2H), 4,28(dd, 2H), 3,89(m, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,53(dd, 2H), 3,28(q, 4H), 2,30(m, 1H), 2,06(m, 1H), 1,29(t, 6H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-piridin-3-iltiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato	18	454	MeOD; 9,59(s, 1H), 8,75(d, 1H), 8,56(d, 1H), 8,00(m, 2H), 7,71(s, 1H), 7,59(d, 2H), 7,07(d, 2H), 4,41 (dd, 2H), 3,65(dd,2H), 3,38(q, 4H), 1,40(t, 6H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreuro	19	389	CDCl ₃ ; 11,25(br s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,15(s, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,90(m, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,25(m, 1H), 3,80(s, 3H), 2,40-2,80 (m, 4H), 2,30(s, 3H), 2,20(m, 1H), 1,50-1,90 (m, 3H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-[3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-pirrolidin-3-iltiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato	20	446	MeOD; 7,40(s, 1H), 7,35(dd, 1H), 7,27(dd, 1H), 7,20(s, 1H), 6,93(m, 1H), 4,42(dd, 2H), 4,01 (m, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,65(dd, 2H), 3,37(q, 4H), 2,44(m, 1H), 2,18(m, 1H), 1,40(t, 6H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3R)-piperidin-3-ilmetil]tiofeno-3-carboxamida	21	389	1,22 (dd, 1H, J ₁ =12,38 Hz, J ₂ =2,53 Hz), 1,57 (d, 1H, J=13,14 Hz), 1,78 (brt, 2H), 1,95 (brs, 1H), 2,60 (q, 1H, J=11,37), 2,78 (q, 1H, J=10,61Hz), 3,09 (m, 1H), 3,25 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,97 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,44 (d, 2H, J=8,84 Hz), 7,58 (s, 1H), 8,24 (brs, 1H), 8,30 (brt, 1H), 8,57 (brs, 1H), 10,92 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	22	361		III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	23	361		III
2-[(aminocarbonil)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	24	363	MeOD; 7,37(d, 2H), 7,35(s, 1H), 6,80(d, 2H), 3,69(s, 3H), 3,64(m, 2H), 3,29(m, 2H), 2,91 (s, 6H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-N-[2-(dietilamino)etil]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	25	391		III
2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3S)-azepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreuro	26	389	δ 10,9, s, 1H; δ 9,58, br s, 1H; δ 9,29, br s, 1H; δ 8,39, d, 1H; δ 7,82, s, 1H; δ 7,48, d, 2H; δ 6,96, d, 2H; δ 4,36, m,	III

ES 2 314 443 T3

Nombre IUPAC	Ej.	LCMS (M+1, detección ES o APCI)	¹ H RMN (d ₆ -DMSO a no ser que se indique otra cosa)	Método de Síntesis (Esquema)
			1H; δ 3,77, s, 3H; δ 3,29, m, 1H; δ 3,20, m, 2H; δ 3,07, m, 1H; δ 1,98, m, 1H; 81,84, m, 4H; δ 1,59, m, 1H	
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3R)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	27	375	1,52 (m, 2H), 1,76 (brs, 1H), 1,89 (brs, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,99 (t, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,95 (brs, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 10,90 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)tiofeno-3-carboxamida	28	389	1,06 (m, 2H), 1,62 (d, 3H, J=10,11Hz), 2,95 (d, 2H, J=12,13 Hz), 3,11 (t, 2H, J=5,68 Hz), 3,76 (s, 3H), 6,90 (d, 1H, J=8,59 Hz), 6,96 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,44 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,61 (s, 1H), 8,14 (t, 1H, J=5,43 Hz), 10,99 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-pirrolidin-3-iltiofeno-3-carboxamida	29	361	2,02 (brt, 2H, J=5,81Hz), 2,22 (dd, 2H, J1=13,52 Hz, J2=6,69 Hz), 3,21 (dd, 1H, J1=13,77 Hz, J2=6,95 Hz), 3,68 (brs, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,86 (brs, 1H), 6,96 (brm, 2H), 7,28 (brs, 1H), 7,50 (d, 2H, J=8,84 Hz), 8,16 (brs, 1H), 10,31 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-N-(1-etilpiperidin-3-il)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreuro	30	403	11,0(s, 1H), 7,80(d, 1H), 7,65(s, 1H), 7,45(d, 2H), 6,95(d, 2H), 6,90(br s, 2H), 3,90(m, 1H), 3,75(s, 3H), 2,85(dd, 2H), 2,30(m, 2H), 1,80(m, 3H), 1,70(m, 1H), 1,50(m, 1H), 13,0(m, 1H), 1,0(t, 3H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3S)-1-etilazepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreuro	31	417	11,0(s, 1H), 7,75(d, 1H), 7,65(s, 1H), 7,45(d, 2H), 6,95(d, 2H), 6,90(br s, 2H), 4,05(m, 1H), 3,75(s, 3H), 2,75(m, 1H), 2,40-2,70(m, 5H), 1,85(m, 1H), 1,40-1,75(m, 5H), 0,95(t, 3H)	
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-hidroxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida	32	361		III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-hidroxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida	33	361		III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-metoxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida	34	375		III
(3S)-3-([(2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo	35	481		III

ES 2 314 443 T3

	Nombre IUPAC	Ej.	LCMS (M+1, detección ES o APCI)	¹ H RMN (d ₆ -DMSO a no ser que se indique otra cosa)	Método de Síntesis (Esquema)
5					
10	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-piperidin-3-iltiofeno-3-carboxamida	36	375		III
15	2-[(aminocarbonil)amino]-N-(1- bencilpiperidin-4-il)-5-(4-metoxifenil)tiofeno- 3-carboxamida	37	465	1,75 (m, 2H), 2,08 (d, 2H, J=13,39 Hz), 3,10 (m, 2H), 3,43 (d, 2H, J=11,62 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,31 (d, 2H, J=4,55 Hz), 6,97 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,45 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,49 (brs, 5H, J=2,27 Hz), 7,61 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=6,82 Hz), 9,65 (brs, 1H), 10,89 (s, 1H)	III
20					
25	3-({[2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4- metoxifenil)-3-tienil]carbonil} amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	38	475	1,39 (s, 9H), 1,46-1,97 (bm, 4H), 2,72 (t, 2H), 3,16 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,96 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,85 (brs, 1H), 8,77 (d, 1H), 10,95 (s, 1H)	III
30	2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-(2-piperidin- 1-iletioxi)fenil]-N-(2-piridin-4-iletil)tiofeno-3- carboxamida	39	494		III
35	2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-(2-piperidin- 1-iletioxi)fenil]-N-(2-piridin-4-iletil)tiofeno-3- carboxamida	40	451		III
40	2-[(aminocarbonil)amino]-N-azetidín-3-il-5- (4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	41	347		III
45	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]tiofeno-3- carboxamida	42	375	1,71 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 3,33-3,11 (m, 2H), 3,62-3,45 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,97 (d, 2H, J=8,84 Hz), 7,45 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,47 (t, 1H, J=5,81Hz), 8,52 (brs, 1H), 9,15 (brs, 1H), 10,79 (s, 1H)	III
50	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-piridin-4-iltiofeno-3-carboxamida	43	369	3,78 (s, 3H), 7,01 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,70 (brs, 2H), 10,62 (s, 1H), 10,68 (brs, 1H)	III
55	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-(2-piperacín-1-iletil)tiofeno-3-carboxamida	44	404	2,06 (m, 4H), 2,34 (brs, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,97 (d, 2H, J=8,84 Hz), 7,44 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,55 (s, 1H), 8,10 (t, 1H, J=5,68 Hz), 10,95 (s, 1H)	III
60	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-(2-piperidin-1-iletil)tiofeno-3-carboxamida	45	403	1,37 (s, 2H), 1,48 (s, 4H), 2,37 (brs, 4H), 2,42 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,94 (brs, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (t, 2H), 8,11 (t, 1H), 10,96 (s, 1H)	III
65	2-[(aminocarbonil)amino]-N-1-	46	401		III

ES 2 314 443 T3

Nombre IUPAC	Ej.	LCMS (M+1, detección ES o APCI)	¹ H RMN (d ₆ -DMSO a no ser que se indique otra cosa)	Método de Síntesis (Esquema)
azabiciclo[2.2.2]oct-3-il-5-(4- metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida				
2-[(aminocarbonil)amino]-N-(2-hidroxietyl)-5- (4-hidroxifenil)tiofeno-3-carboxamida	48	322	3,06(t, 1H), 3,5(m, 2H), 6,54(bs, 1H), 6,78-6,97(m, 4H), 7,33(m, 2H), 7,49(s, 1H), 8,34(m, 1H), 9,56(s, 1H), 10,94(s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-N-(trans-4- hidroxiciclohexil)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3- carboxamida	49	390	1,10-1,45 (dq, 4H), 1,85 (t, 4H), 3,40 (brs, 1H), 3,71 (brm, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,56 (brs, 1H), 6,90 (brs, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 11,03 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-hidroxifenil)- N-(2-piridin-4-iletíl)tiofeno-3-carboxamida	50	383	3,17 (t, 2H, J=6,44 Hz), 3,64 (m, 2H), 6,77 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,31 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,97 (d, 2H, J=6,32 Hz), 8,27 (s, 1H), 8,83 (d, 2H, J=6,06 Hz), 10,79 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-(2-piperacín-1-iletíl)tiofeno-3-carboxamida	52	525	1,34-1,58 (m, 2H), 1,75 (t, 2H, J=14,02 Hz), 1,98 (brs, 1H), 2,01 (d, 1H), 2,80 (m, 3H), 3,48 (d, 2H, J=8,59 Hz), 3,73 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 6,63 (dd, 2H, J1=8,34 Hz, J2=4,80 Hz), 6,90 (brs, 1H), 6,95 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,21 (t, 2H), 7,45 (d, 2H, J=8,84 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J=7,58 Hz), 11,00 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-(2-piridin-4-iletíl)tiofeno-3-carboxamida	54	397	3,12 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,97 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,78 (d, 2H), 10,84 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-hidroxifenil)- N-(2-piridin-3-iletíl)tiofeno-3-carboxamida	55	383	3,17 (t, 2H, J=6,44 Hz), 3,64 (m, 2H), 6,77 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,31 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,97 (d, 2H, J=6,32 Hz), 8,27 (s, 1H), 8,83 (d, 2H, J=6,06 Hz), 10,79 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-(2-piridin-3-iletíl)tiofeno-3-carboxamida	56	397	2,99 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,97 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,85 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)tiofeno-3- carboxamida	58	431	1,44 (s, 12H), 1,63 (t, 2H), 1,95 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,34 (brs, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 9,06 (bd, 1H), 10,92 (s, 1H)	III

ES 2 314 443 T3

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

Nombre IUPAC	Ej.	LCMS (M+1, detección ES o APCI)	¹ H RMN (d ₆ -DMSO a no ser que se indique otra cosa)	Método de Síntesis (Esquema)
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(2-metoxifenil)- N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida	59	375		III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)tiofeno-3- carboxamida	60	376	1,52(m, 1H), 1,77(m, 3H), 3,25(m,2H), 3,72(m, 1H), 3,71 (s,3H), 3,93(m, 2H), 6,91 (bd,4H,J=8,84Hz), 7,39(d,2H,J=8,59Hz), 7,59(s,1H), 8,17(bs, 1H), 10,91 (s, 1H)	III
(3R)-3-([2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4- metoxifenil)-3-tienil]carbonil] amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	62	475	1,38 (s, 9H), 1,47-1,99 (brn, 6H), 3,56 (brn, 2H), 3,74 (brn, 1H), 3,76 (s, 3H), 6,96 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,45 (d, 2H, J=8,84 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,85 (brs, 1H), 8,77 (d, 1H, J=7,58 Hz), 10,96 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-(piridin-3-ilmetil)tiofeno-3-carboxamida	63	383	3,76 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,72 (dt, 1H), 8,46 (bdd, 1H), 8,56 (bd, 1H), 8,77 (t, 1H)	III
3-([2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4- metoxifenil)-3-tienil]carbonil]amino)azetidín- 1-carboxilato de terc-butilo	64	447	1,39 (s, 9H), 3,77 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 4,13 (t, 2H, J=7,83 Hz), 4,61 (m, 1H), 6,97 (d, 2H, J=8,84 Hz), 7,45 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,60 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J=6,82 Hz), 10,82 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-(piridin-4-ilmetil)tiofeno-3-carboxamida	65	383		III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-(3-metoxipropil)tiofeno-3-carboxamida	67	364	1,76 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,96 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 8,15 (brs, 1H), 10,97 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-[2-(2-tienil)etil]tiofeno-3-carboxamida	68	402		III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-(2-tienilmetil)tiofeno-3-carboxamida	69	388	3,76 (s, 3H), 4,62 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 8,79 (t, 1H), 10,92 (s, 1H)	III
N-[3-(1,4-diazepán-1-ilcarbonil)-5-(4- metoxifenil)-2-tienil]urea	70	375	7,50 d J=8,8 Hz 2H, 7,09 s 1H, 6,95 d J=8,8 Hz 2H, 3,86 s 3H, 1,23-1,35 m 6H,	III
2-[(aminocarbonil)amino]-N-(2-metoxietil)-5- (4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	71	350	3,27 (s, 3H), 3,37-3,51 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,97 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,15-8,26 (m, 1H), 10,95 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-hidroxifenil)- N-(2-tienilmetil)tiofeno-3-carboxamida	72	374	4,61 (d, 2H, J=5,81Hz), 6,77 (d, 2H, J=8,59 Hz), 6,96 (dd, 2H, J1=5,05 Hz,	III

ES 2 314 443 T3

Nombre IUPAC	Ej.	LCMS (M+1, detección ES o APCI)	¹ H RMN (d ₆ -DMSO a no ser que se indique otra cosa)	Método de Síntesis (Esquema)
			J2=3,54 Hz), 7,02 (d, 1H, J=3,03 Hz), 7,32 (d, 2H, J=8,34 Hz), 7,38 (d, 1H, J=5,05 Hz), 7,53 (s, 1H), 8,77 (t, 1H, J=5,81Hz), 9,53 (s, 1H), 10,89 (s, 1H)	
2-[(aminocarbonil)amino]-N-{2-[(2- furilmetil)tio]etil}-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3- carboxamida	74	432	2,61 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,81 (d, 2H), 6,29 (d, 1H, J=3,03 Hz), 6,38 (dd, 1H, J=3,03 Hz, J2=1,77 Hz), 6,97 (d, 2H, J=8,84 Hz), 7,44 (d, 2H, J=8,84 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,57 (brs, 1H), 8,31 (t, 1H, J=5,68 Hz), 9,10 (t, 1H, J=4,93 Hz), 10,92 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-hidroxifenil)- N-[2-(2-tienil)etil]tiofeno-3-carboxamida	75	388	3,50(m, 2H), 3,80(m, 2H), 6,54(bs, 1H), 6,78-7,34(m, 7H), 7,49(s, 1H), 8,34(m, 1H), 9,56(s, 1H), 10,94(s,1H)	III
N-(3-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]-S-{3- [2-(dietilamino)etoxi]fenil}-2-tienil)urea, trifluoroacetato	76	460	MeOD; 7,24(dd, 1H), 7,16(dd, 1H), 7,08(s, 1H), 7,06(s, 1H), 6,83(dd, 1H), 4,34(m, 2H), 4,30(dd, 2H), 3,53(dd, 2H), 3,32(m, 1H), 3,27(q, 4H), 3,04(m, 2H), 1,99(m, 2H), 1,50(m, 2H), 1,28(t, 6H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-[(3R)-piperidin-3-ilmetil]tiofeno-3- carboxamida	77	389	1,22 (dd, 1H, J1=12,38 Hz, J2=2,53 Hz), 1,57 (d, 1H, J=13,14 Hz), 1,78 (brt, 2H), 1,95 (brs, 1H), 2,60 (q, 1H, J=11,37), 2,78 (q, 1H, J=10,61Hz), 3,09 (m, 1H), 3,25 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,97 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,44 (d, 2H, J=8,84 Hz), 7,58 (s, 1H), 8,24 (brs, 1H), 8,30 (brt, 1H), 8,57 (brs, 1H), 10,92 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)tiofeno-3- carboxamida	78	423		III
2-[(aminocarbonil)amino]-N-(1,3- benzodioxol-5-ilmetil)-5-(4- metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	79	426	3,76 (s, 3H), 4,36 (d, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 10,94 (s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-N-(3- metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3- carboxamida	80	412	3,74 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,44 (d, 2H, J=5,56Hz), 6,82(m, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,98 (d, 2H, J=8,59Hz), 7,25(t, 2H, J=7,83), 7,46 (d, 2H, J=8,59Hz), 7,66 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,95(s, 1H)	III
2-[(aminocarbonil)amino]-N-[2-(3,4- dimetoxifenil)etil]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-	81	456	3,73 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,40 (d, 2H, J=5,56Hz), 6,92 (m, 7H),	III

ES 2 314 443 T3

	Nombre IUPAC	Ej.	LCMS (M+1, detección ES o APCI)	¹ H RMN (d ₆ -DMSO a no ser que se indique otra cosa)	Método de Síntesis (Esquema)
5	carboxamida			7,45 (d, 2H, J=8,84Hz), 7,66 (s, 1H), 8,64 (bs, 1H), 10,97 (s, 1H)	
10	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-[(5-metil-2-furil)metil]tiofeno-3- carboxamida	84	386	2,22 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,38 (d, 2H), 5,99 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 8,57 (t, 1H), 10,93 (s, 1H)	III
15	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-(piridin-2-ilmetil)tiofeno-3-carboxamida	85	383	3,77 (s, 3H), 4,69 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,96 (t, 1H), 10,76 (s, 1H)	III
20	2-[(aminocarbonil)amino]-N-(4-fluorobencil)- 5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	86	400		III
25	4-([2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3- metoxifenil)-3- tienil]carbonil]amino)piperidina-1- carboxilato de terc-butilo	88	475		III
30	2-[(aminocarbonil)amino]-N-(2- metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3- carboxamida	89	412	3,78 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,45 (bd, 2h, J=5,56Hz), 6,97 (m, 5H), 7,23 (m, 2H), 7,47 (d, 2H, J=8,84), 7,71 (s, 1H), 8,55 (bt, 1H), 10,97 (s, 1H)	III
35	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-(2-fenoxietil)tiofeno-3-carboxamida	90	412	3,56-3,7 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,11 (t, 2H), 6,85-7,05 (m, 5H), 7,28 (t, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,38 (brs, 1H), 10,93 (s, 1H)	III
40	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)- N-(2-piridin-2-iletil)tiofeno-3-carboxamida	93	397	3,00 (t, 2H, J=7,45 Hz), 3,61 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,97 (d, 2H, J=8,84 Hz), 7,22 (dd, 1H, J1=6,95 Hz, J2=5,18 Hz), 7,27 (d, 1H, J=7,83 Hz), 7,43 (d, 2H, J=8,59 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,70 (dt, 1H, J1=7,58 Hz, J2=1,77 Hz), 8,27 (t, 1H, J=5,56 Hz), 8,51 (d, 1H, J=4,55 Hz), 10,97 (s, 1H)	III
45	4-([2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4- metoxifenil)-3- tienil]carbonil]amino)piperidina-1- carboxilato de terc-butilo	94	475		III
50	2-[(aminocarbonil)amino]-N-(4- metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3- carboxamida	95	412	3,72 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,39 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 10,95 (s, 1H)	III
55					
60					
65					

ES 2 314 443 T3

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

Nombre IUPAC	Ej.	LCMS (M+1, detección ES o APCI)	¹ H RMN (d ₆ -DMSO a no ser que se indique otra cosa)	Método de Síntesis (Esquema)
2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato	110	460	MeOD; 7,55(d, 2H), 7,45(s, 1H), 7,05(d, 2H), 4,35(dd, 2H), 4,25(m, 1H), 3,60(dd, 2H), 3,50(m, 1H), 3,30(m, 5H), 2,95(dd, 2H), 2,10(dd, 2H), 1,80(m, 2H), 1,35(t, 6H)	IV
2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-[(3R)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato	111	460	MeOD; 7,55(d, 2H), 7,45(s, 1H), 7,05(d, 2H), 4,35(dd, 2H), 4,25(m, 1H), 3,60(dd, 2H), 3,50(m, 1H), 3,30(m, 5H), 2,95(dd, 2H), 2,10(dd, 2H), 1,80(m, 2H), 1,35(t, 6H)	IV
(3S)-3-[[2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-3-tienil]carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, trifluoroacetato	112	560	MeOD; 7,55(d, 2H), 7,45(s, 1H), 7,05(d, 2H), 4,35(dd, 2H), 3,90(m, 3H), 3,60(dd, 2H), 3,30(m, 4H), 2,95(m, 2H), 1,90(dd, 2H), 1,55(m, 2H), 1,45(s, 9H), 1,35(t, 6H)	IV
2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3S)-azepán-3-il]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreuro	113	474	10,85(s, 1H), 9,50(br s, 1H), 9,10(br s, 1H), 8,95(br s, 1H), 8,20(d, 1H), 7,65(s, 1H), 7,50(d, 2H), 7,05(d, 2H), 6,95, (br s, 2H), 4,35(dd, 2H), 4,25(m, 1H), 3,50(dd, 2H), 3,10-3,40(m, 8H), 2,00(m, 1H), 1,80(m, 4H), 1,55(m, 1H), 1,25(t, 6H)	IV
(3R)-3-[[2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-3-tienil]carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, trifluoroacetato	114	560	MeOD; 7,45(d, 2H), 7,35(s, 1H), 6,90(d, 2H), 4,25(dd, 2H), 3,60-3,90(m, 3H), 3,50(dd, 2H), 3,20(m, 5H), 2,85(s, 1H), 1,80(dd, 2H), 1,45(m, 2H), 1,35(s, 9H), 1,25(t, 6H)	IV
N-[3-[[3-3-aminoazepán-1-il]carbonil]-5-(4-metoxifenil)-2-tienil]urea, hidrocloreuro	115	389	9,65 (s, 1H), 8,25 (s, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,10(s, 1H), 6,90(d, 2H), 6,75 (br s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,80(s, 3H), 3,40 (m, 4H), 2,0 (m, 1H), 1,00-1,80 (m, 5H)	IV
2-[[2,5-dimetoxifenil]amino]carbonil]amino)-5-(4-metoxifenil)-N-piperidin-3-iltiofeno-3-carboxamida	116	511	11,28 s 1H, 9,65 bs 1H, 9,08 bs 1H, 8,43 s 1H, 7,90 s 1H, 7,46 d J = 8,7 Hz 2H, 6,83 d J = 8,8 Hz 2H, 6,65 d J = 8,8 Hz 1H, 6,43 - 6,47 m 1H, 4,35 bs 1H, 3,76 s 3H, 7,73 s 3H, 3,54 s 3H, 3,24 - 3,45 m 2H, 2,81 bs 2H, 2,44 bs 4H.	V
5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino]-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	120	524	1,21 (t, 6H), 2,00 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 3,43 (m, 6H), 4,31 (t, 2H), 4,53 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,30 (m, 3H), 8,78 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,32 (s, 1H),	VI

ES 2 314 443 T3

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

Nombre IUPAC	Ej.	LCMS (M+1, detección ES o APCI)	¹ H RMN (d ₆ -DMSO a no ser que se indique otra cosa)	Método de Síntesis (Esquema)
			10,90 (s, 1H)	
5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino}-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreto	121	524	1,25 (t, 6H), 2,02 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 3,43 (m, 6H), 4,34 (t, 2H), 4,53 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,39 (dxd, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,32 (m, 3H), 8,78 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 10,92 (s, 1H)	VI
5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piperidin-4-il-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino}tiofeno-3-carboxamida	122	538): 0,95 (t, 6H), 1,52 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 2,52 (m, 4H), 2,78 (m, 4H), 3,00 (m, 12H), 3,18 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 6,68 (bs, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,00 (s, 1H)	VI
N-[(3S)-azepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino}tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreto	123	467	δ 12,6, br s, 1H; δ 10,9, s, 1H; δ 9,55, br s, 1H; δ 9,24, br s, 1H; δ 8,88, s, 1H; δ 8,49, d, 1H; δ 8,35, dd, 1H; δ 8,29, d, 1H; δ 7,92, s, 1H; δ 7,54, d, 2H; δ 6,99, d, 2H; δ 4,42, m, 1H; δ 3,33, m, 1H; δ 3,23, m, 2H; δ 3,10, m, 1H; δ 2,02, m, 1H; δ 1,85, m, 4H; δ 1,62, m, 1H	VI
5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piperidin-3-il-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino}tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreto	124	538	0,95 (t, 6H), 1,52 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 2,52 (m, 4H), 2,78 (m, 4H), 3,00 (m, 12H), 3,18 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 6,68 (bs, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,28 (in, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,00 (s, 1H)	VI
N-(2-aminoetil)-5-(4-metoxifenil)-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino}tiofeno-3-carboxamida	125	413	8,53 s 1H, 8,31-8,33 m 1H, 8,13 d J=2,8 Hz 1H, 7,42 d J=8,8 Hz 2H, 7,38 s 1H, 6,85 d J=8,8 Hz 2H, 3,72 s 3H.	VI
5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piperidin-3-il-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino}tiofeno-3-carboxamida	126	538	0,95 (t, 6H), 1,52 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 3,98 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,28 (d, 2H), 8,95 (s, 1H)	VI
5-(4-metoxifenil)-N-piperidin-4-il-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino}tiofeno-3-carboxamida	127	453		VI
3-[[5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino}-3-tienil]carbonil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, trifluoroacetato	128	638	1,21 (t, 6H), 1,32 (s, 9H), 1,75 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,20 (m, 4H), 3,50 (t, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,35(t,2H), 6,90 (d, 1H), 7,15 (s, 1H) 7,25 (d, 1H), 7,38 (dxd, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,98 (bs,	VI

ES 2 314 443 T3

Nombre IUPAC	Ej.	LCMS (M+1, detección ES o APCI)	¹ H RMN (d ₆ -DMSO a no ser que se indique otra cosa)	Método de Síntesis (Esquema)
			1H), 8,30 (d, 2H), 8,90 (s, 1H), 9,25 (bs, 1H), 10,92 (s, 1H)	
5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-piperidin-4-il-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino]tiofeno-3-carboxamida	129	538	0,95 (t, 6H), 1,52 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 3,98 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,28 (d, 2H), 8,95 (s, 1H)	
5-(4-metoxifenil)-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino]-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	130	439		VI
N-[3-(1,4-diazepán-1-ilcarbonil)-5-(4-metoxifenil)-2-tienil]-N'-piracin-2-ilurea	131	453	8,47 s 1H, 8,14-8,25 m 2H, 7,43 d J=8,8 Hz 2H, 7,06 s 1H, 7,85 d J=8,8 Hz 2H, 3,90 bs 2H, 3,79 t J=6,0 Hz 2H, 3,72 s 3H, 3,40 bs 2H, 2,10 bs 2H.	VI
N-[3-[(3-aminopirrolidin-1-il)carbonil]-5-(4-metoxifenil)-2-tienil]-N'-piracin-2-ilurea	132	439	11,97 bs 1H, 10,72 s 1H, 8,79 s 1H, 8,22-8,26 m 2H, 7,50 d J=8,6 Hz 2H, 8,04 bs 2H, 7,31 s 1H, 7,20-7,25 m 2H, 7,08 d J=8,3 Hz 1H, 7,00 t J=7,2 Hz 1H, 6,92 d J=8,6 Hz 2H, 3,72 s 3H, 2,11-2,19 m 1H, 3,80 bs 2H, 3,64 bs 2H.	VI
4-[[[(5-(4-metoxifenil)-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino)-3-tienil]carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	133	553		VI
3-[[[(5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino)-3-tienil]carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	134	638	1,18 (t, 6H), 1,32 (s, 9H), 1,72 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,21 (m, 4H), 3,50 (t, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,92 (bs, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,90 (s, 1H), 9,25 (bs, 1H), 10,90 (s, 1H)	VI
(S)-piperidin-3-ilamida del ácido 5-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(3-hidroxiurea)-tiofeno-3-carboxílico	136	476	δ 1,17-1,40 (m, 6H) 1,54 -1,81 (m, 2H) 1,84 - 2,07 (m, 2 H) 2,76 - 2,99 (m, 2H) 3,05 -3,25 (m, 4H) 3,41 - 3,61 (m, 4 H) 3,73 - 3,88 (m, 1H) 4,29 -4,42 (m, 1H) 4,40 - 4,64 (m, 1H) 5,86 (s, 1H) 7,07 (d, J=8,48 Hz, 2H) 7,55 (d, J=8,48 Hz, 2 H) 7,82 (s, 1H) 9,44 (s, 1H) 9,65 (s, 1H);	VII
2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3S)-azepán-3-il]-5-(3-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	137	389	10,90 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,20 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,56 (m, 1H).	VIII

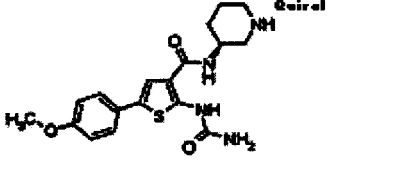
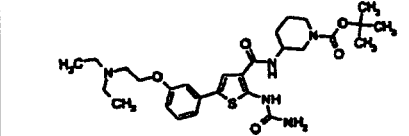
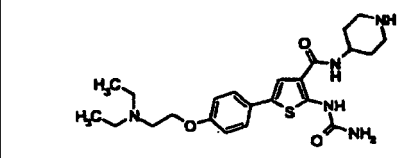
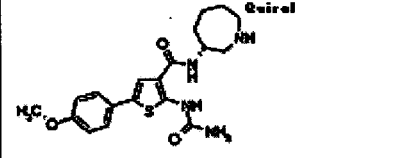
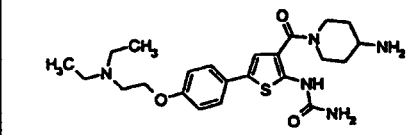
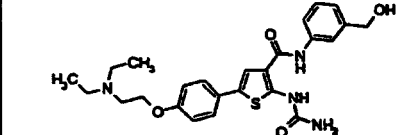
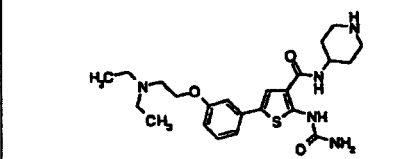
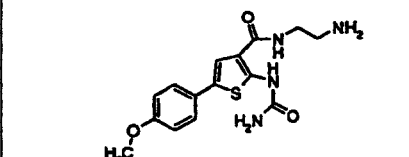
ES 2 314 443 T3

Nombre IUPAC	Ej.	LCMS (M+1, detección ES o APCI)	¹ H RMN (d ₆ -DMSO a no ser que se indique otra cosa)	Método de Síntesis (Esquema)
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(2-hidroxifenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	138	361	δ 10,85 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,29 (d, 2H), 8,31 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,05 (td, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,82 (td, 1H), 6,91 (brs, 2H), 4,21 (brs, 1H), 3,26 (dd, 2H), 2,89 (m, 2H), 1,88-1,618 (m, 4H).	VIII
2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-metoxifenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	139	375	10,94 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (br, 2H), 6,84 (d, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,29 (d, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,97 (m, 2H), 1,92 (d, 2H), 1,69 (m, 2H).	VIII
2-[(aminocarbonil)amino]-5-[2-(benciloxi)fenil]-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	140	451	810,8 (s, 1H), 8,63 (brs, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,95 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 1,90-1,58 (m, 5H).	VIII

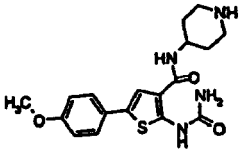
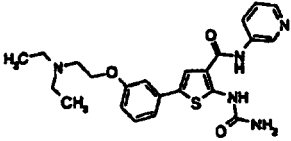
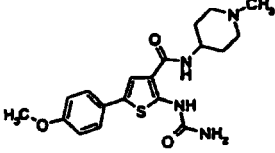
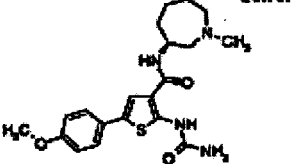
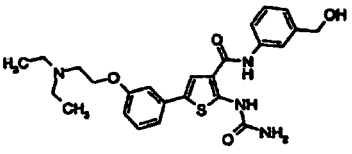
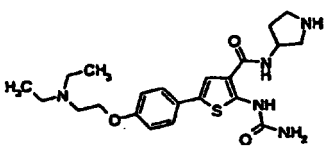
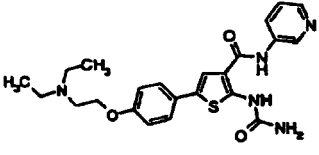
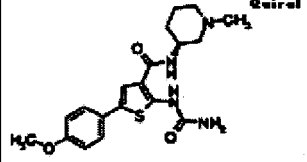
TABLA 2

Estructura	Nombre IUPAC	P.M. (g/mol)	Ej.
	3-[[2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(diethylamino)etoxi]fenil]-3-tienil]carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, trifluoroacetato	559,7	1
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(diethylamino)etoxi]fenil]-N-piperidin-3-iltiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato	459,6	2
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-[3-[2-(diethylamino)etoxi]fenil]-N-piperidin-3-iltiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato	459,6	3

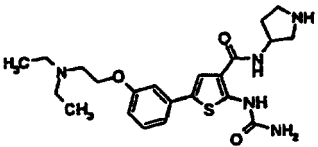
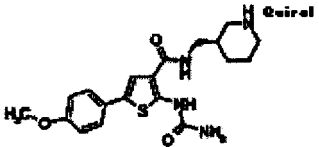
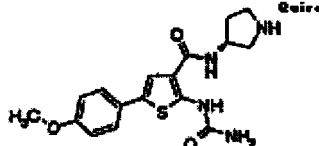
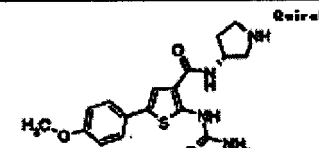
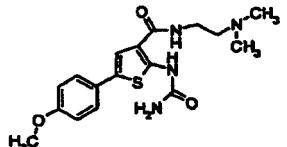
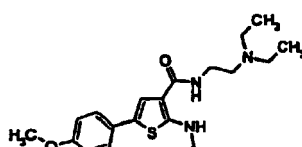
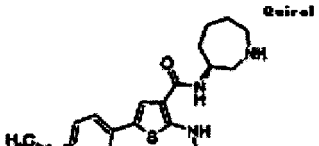
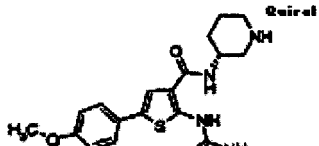
ES 2 314 443 T3

Estructura	Nombre IUPAC	P.M. (g/mol)	Ej.
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	374,5	4
	3-[(2-[(aminocarbonil)amino]-5-[3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-3-tienil)carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, trifluoroacetato	559,7	5
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida	459,6	6
	2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3R)-azepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	388,5	7
	N-(3-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-2-tienil)urea, trifluoroacetato	459,6	8
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]tiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato (sal)	482,6	9
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-[3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato	459,6	10
	2-[(aminocarbonil)amino]-N-(2-aminoetil)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	334,4	11

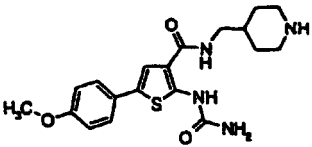
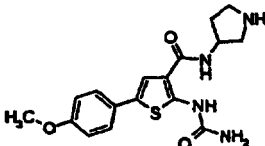
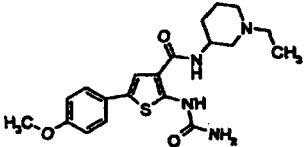
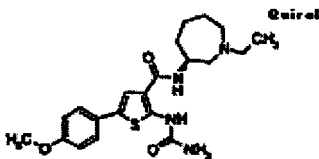
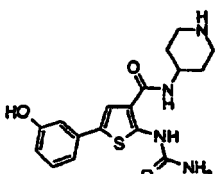
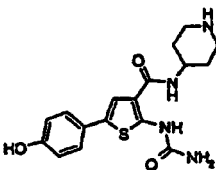
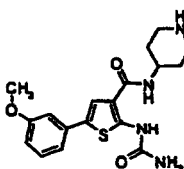
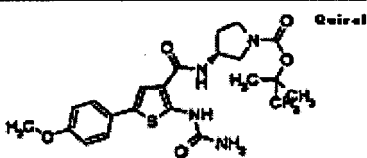
ES 2 314 443 T3

Estructura	Nombre IUPAC	P.M. (g/mol)	Ej.
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida	374,5	12
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-[3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-piridin-3-iltiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato	453,6	13
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)tiofeno-3-carboxamida	388,5	14
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3S)-1-metilazepán-3-il]tiofeno-3-carboxamida, hidrocioruro	402,5	15
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-[3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-[3-(hidroximetil)fenil]tiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato (sal)	482,6	16
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-pirrolidin-3-iltiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato	445,6	17
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-piridin-3-iltiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato	453,6	18
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida, hidrocioruro	388,5	19

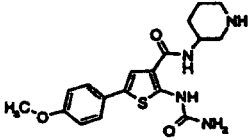
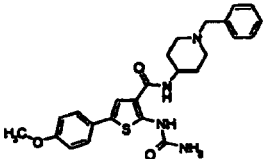
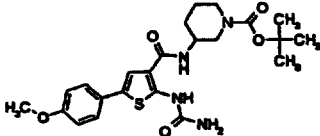
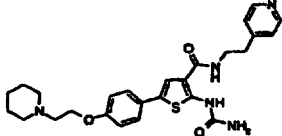
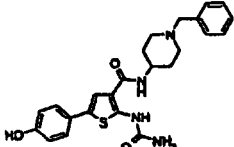
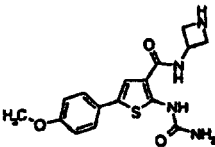
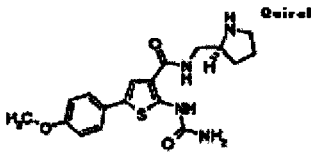
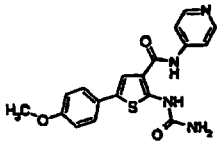
ES 2 314 443 T3

Estructura	Nombre IUPAC	P.M. (g/mol)	Ej.
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-[3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-pirrolidin-3-iltiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato	445,6	20
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3R)-piperidin-3-ilmetil]tiofeno-3-carboxamida	388,5	21
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(3S)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	360,4	22
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	360,4	23
	2-[(aminocarbonil)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	362,4	24
	2-[(aminocarbonil)amino]-N-[2-(dietilamino)etil]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	390,5	25
	2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3S)-azepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreuro	388,5	26
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3R)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	374,5	27

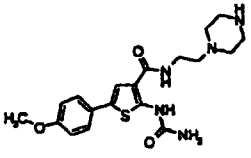
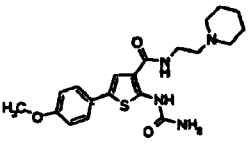
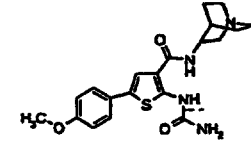
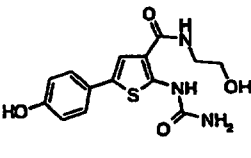
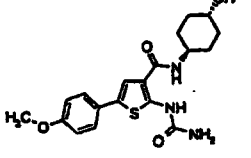
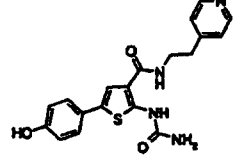
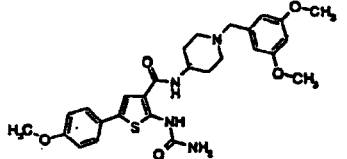
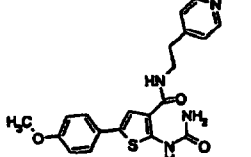
ES 2 314 443 T3

	Estructura	Nombre IUPAC	P.M. (g/mol)	Ej.
5 10		2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)tiofeno-3-carboxamida	388,5	28
15		2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-pirrolidin-3-iltiofeno-3-carboxamida	360,4	29
20 25		2-[(aminocarbonil)amino]-N-(1-etilpiperidin-3-il)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreuro	402,5	30
30		2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3S)-1-etilazepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreuro	416,5	31
35 40		2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-hidroxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida	360,4	32
45 50		2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-hidroxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida	360,4	33
55		2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-metoxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida	374,5	34
60 65		(3S)-3-([2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil]amino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo	460,6	35

ES 2 314 443 T3

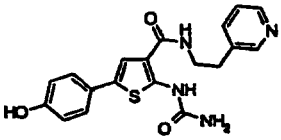
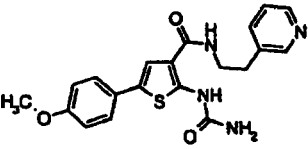
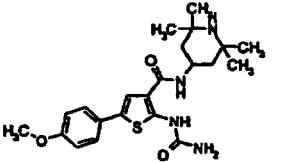
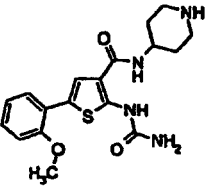
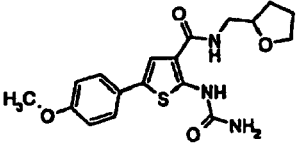
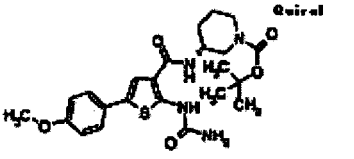
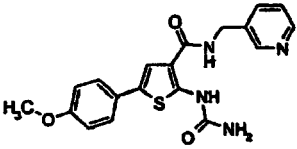
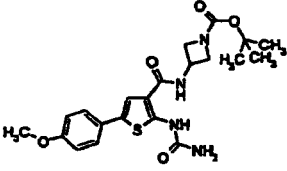
Estructura	Nombre IUPAC	P.M. (g/mol)	Ej.
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-piperidin-3-iltiofeno-3-carboxamida	374,5	36
	2-[(aminocarbonil)amino]-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	464,6	37
	3-([2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil) amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	474,6	38
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-N-(2-piridin-4-iletil)tiofeno-3-carboxamida	493,6	39
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-N-(2-piridin-4-iletil)tiofeno-3-carboxamida	450,6	40
	2-[(aminocarbonil)amino]-N-azetidin-3-il-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	346,4	41
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]tiofeno-3-carboxamida	374,5	42
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-piridin-4-iltiofeno-3-carboxamida	368,4	43

ES 2 314 443 T3

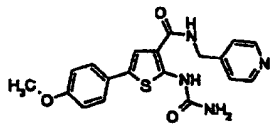
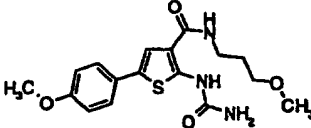
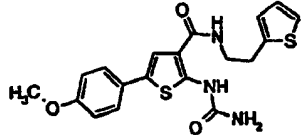
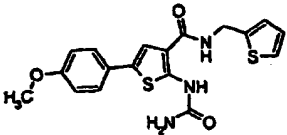
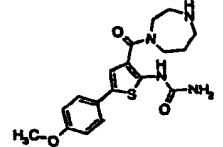
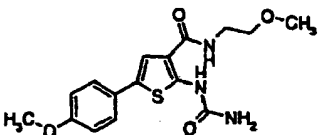
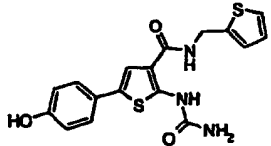
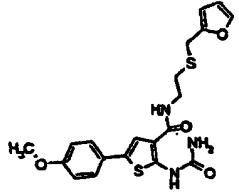
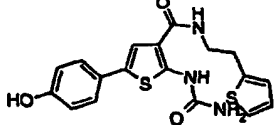
	Estructura	Nombre IUPAC	P.M. (g/mol)	Ej.
5 10		2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(2-piperacina-1-iletil)tiofeno-3-carboxamida	403,5	44
15		2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(2-piperidina-1-iletil)tiofeno-3-carboxamida	402,5	45
20 25		2-[(aminocarbonil)amino]-N-1-azabicyclo[2.2.2]octa-3-il-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	400,5	46
30		2-[(aminocarbonil)amino]-N-(2-hidroxi-etil)-5-(4-hidroxi-fenil)tiofeno-3-carboxamida	321,4	48
35 40		2-[(aminocarbonil)amino]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	389,5	49
45		2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-hidroxi-fenil)-N-(2-piridina-4-iletil)tiofeno-3-carboxamida	382,4	50
50 55		2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(2-piperacina-1-iletil)tiofeno-3-carboxamida	524,6	52
60		2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(2-piridina-4-iletil)tiofeno-3-carboxamida	396,5	54

65

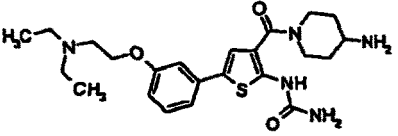
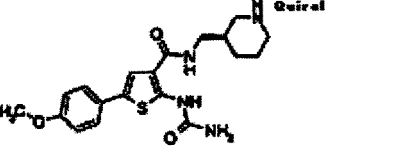
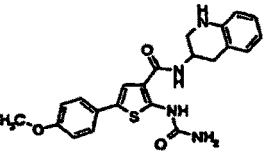
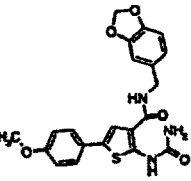
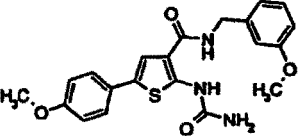
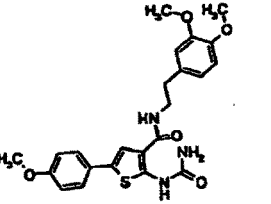
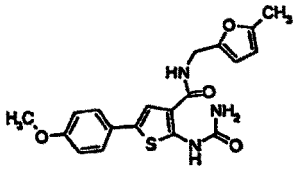
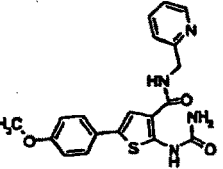
ES 2 314 443 T3

Estructura	Nombre IUPAC	P.M. (g/mol)	Ej.
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-hidroxifenil)-N-(2-piridin-3-iletil)tiofeno-3-carboxamida	382,4	55
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(2-piridin-3-iletil)tiofeno-3-carboxamida	396,5	56
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)tiofeno-3-carboxamida	430,6	58
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(2-metoxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida	374,5	59
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)tiofeno-3-carboxamida	375,4	60
	(3R)-3-({[2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil} amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	474,6	62
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(piridin-3-ilmetil)tiofeno-3-carboxamida	382,4	63
	3-({[2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil} amino)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo	446,5	64

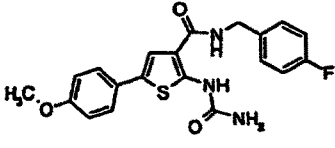
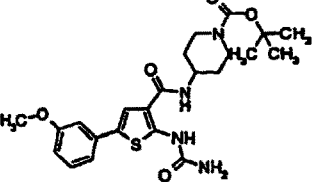
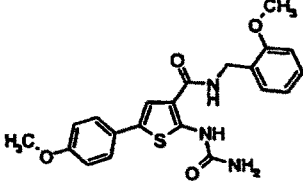
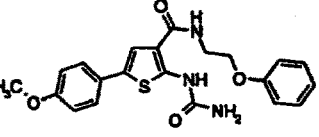
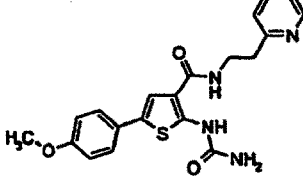
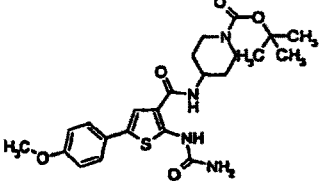
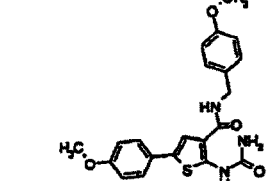
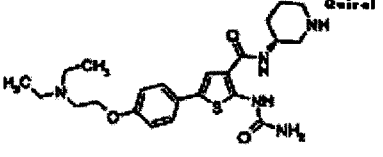
ES 2 314 443 T3

Estructura	Nombre IUPAC	P.M. (g/mol)	Ej.
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(piridin-4-ilmetil)tiofeno-3-carboxamida	382,4	65
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(3-metoxipropil)tiofeno-3-carboxamida	363,4	67
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[2-(2-tienil)etil]tiofeno-3-carboxamida	401,5	68
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(2-tienilmetil)tiofeno-3-carboxamida	387,5	69
	N-[3-(1,4-diazepán-1-ilcarbonil)-5-(4-metoxifenil)-2-tienil]urea	374,5	70
	2-[(aminocarbonil)amino]-N-(2-metoxietil)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	349,4	71
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-hidroxifenil)-N-(2-tienilmetil)tiofeno-3-carboxamida	373,5	72
	2-[(aminocarbonil)amino]-N-[2-[(2-furilmetil)tio]etil]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	431,5	74
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-hidroxifenil)-N-[2-(2-tienil)etil]tiofeno-3-carboxamida	387,5	75

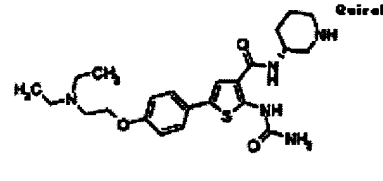
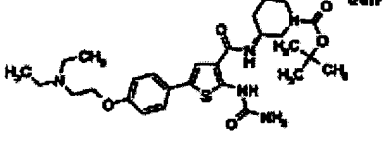
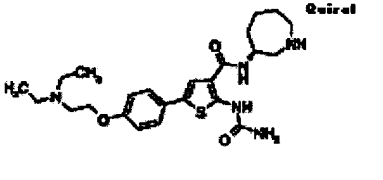
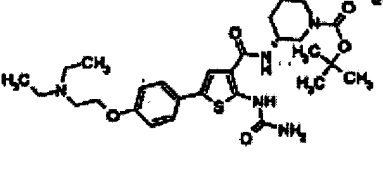
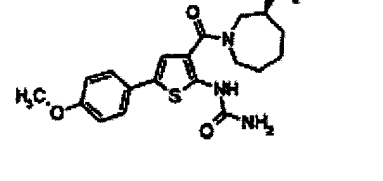
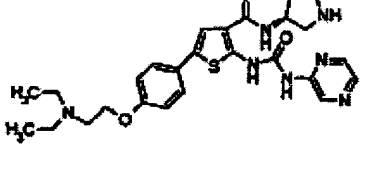
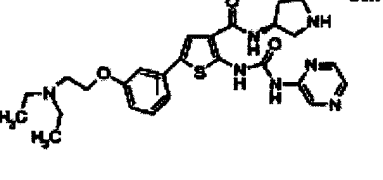
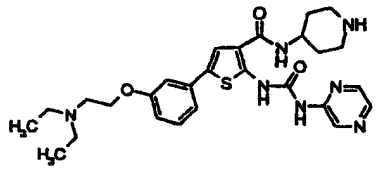
ES 2 314 443 T3

Estructura	Nombre IUPAC	P.M. (g/mol)	Ej.
	<p>N-(3-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]-5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-2-tienil)urea, trifluoroacetato</p>	459,6	76
	<p>2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3R)-piperidin-3-ilmetil]tiofeno-3-carboxamida</p>	388,5	77
	<p>2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)tiofeno-3-carboxamida</p>	422,5	78
	<p>2-[(aminocarbonil)amino]-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida</p>	425,5	79
	<p>2-[(aminocarbonil)amino]-N-(3-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida</p>	411,5	80
	<p>2-[(aminocarbonil)amino]-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida</p>	455,5	81
	<p>2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(5-metil-2-furil)metil]tiofeno-3-carboxamida</p>	385,4	84
	<p>2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(piridin-2-ilmetil)tiofeno-3-carboxamida</p>	382,4	85

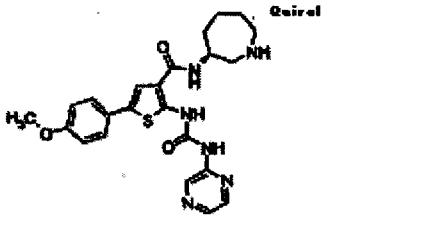
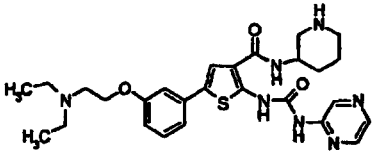
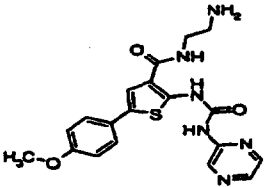
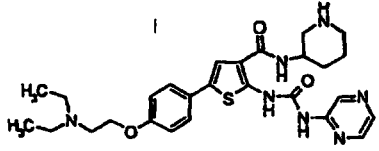
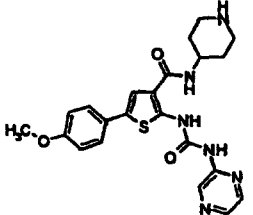
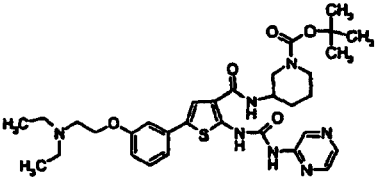
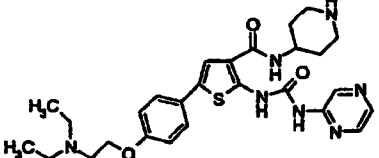
ES 2 314 443 T3

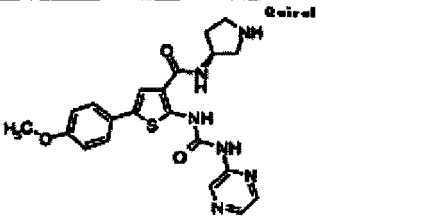
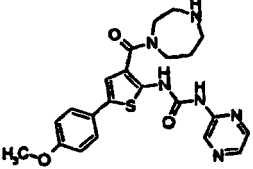
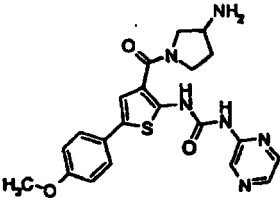
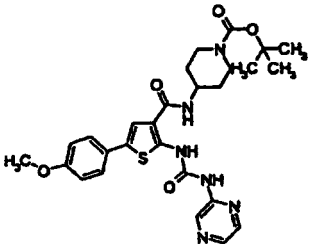
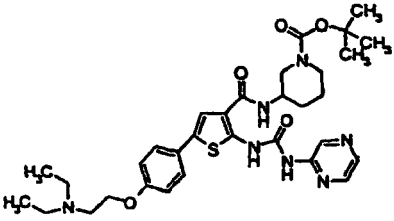
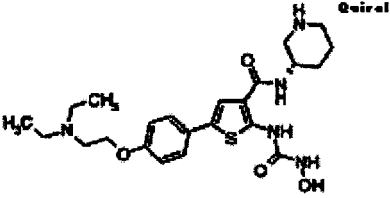
	Estructura	Nombre IUPAC	P.M. (g/mol)	Ej.
5		2-[(aminocarbonil)amino]-N-(4-fluorobencil)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	399,4	86
10		4-[[2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-metoxifenil)-3-tienil]carbonil]amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	474,6	88
15		2-[(aminocarbonil)amino]-N-(2-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	411,5	89
20		2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(2-fenoxietil)tiofeno-3-carboxamida	411,5	90
25		2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(2-piridin-2-iletil)tiofeno-3-carboxamida	396,5	93
30		4-[[2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil]amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	474,6	94
35		2-[(aminocarbonil)amino]-N-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	411,5	95
40		2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato	459,6	110

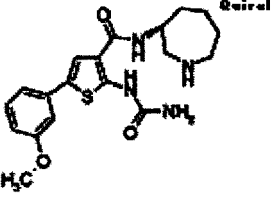
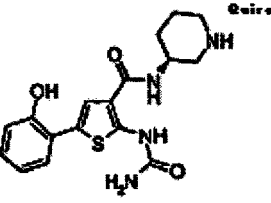
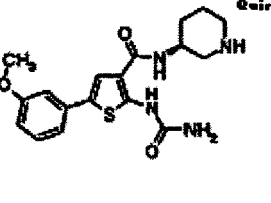
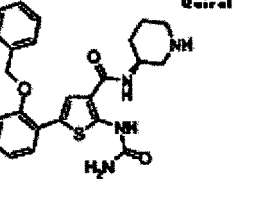
ES 2 314 443 T3

Estructura	Nombre IUPAC	P.M. (g/mol)	Ej.
	2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(diethylamino)etoxi]fenil]-N-[(3R)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato	459,6	111
	(3S)-3-[[2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(diethylamino)etoxi]fenil]-3-tienil]carbonil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, trifluoroacetato	559,7	112
	2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3S)-azepán-3-il]-5-[4-[2-(diethylamino)etoxi]fenil]tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreto	473,6	113
	(3R)-3-[[2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(diethylamino)etoxi]fenil]-3-tienil]carbonil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, trifluoroacetato	559,7	114
	N-[3-[(3S)-3-aminoazepán-1-il]carbonil]-5-(4-metoxifenil)-2-tienil]urea, hidrocloreto	388,5	115
	5-[4-[2-(diethylamino)etoxi]fenil]-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino}-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	523,7	120
	5-[3-[2-(diethylamino)etoxi]fenil]-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino}-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreto	523,7	121
	5-[3-[2-(diethylamino)etoxi]fenil]-N-piperidin-4-il-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino}tiofeno-3-carboxamida	537,7	122

ES 2 314 443 T3

Estructura	Nombre IUPAC	P.M. (g/mol)	Ej.
	<p>N-[(3S)-azepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)-2-[[piracin-2-ilamino)carbonil]amino]tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreto</p>	466,6	123
	<p>5-[3-[2-(diethylamino)etoxi]fenil]-N-piperidin-3-il-2-[[piracin-2-ilamino)carbonil]amino]tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreto</p>	537,7	124
	<p>N-(2-aminoetil)-5-(4-metoxifenil)-2-[[piracin-2-ilamino)carbonil]amino]tiofeno-3-carboxamida</p>	412,5	125
	<p>5-[4-[2-(diethylamino)etoxi]fenil]-N-piperidin-3-il-2-[[piracin-2-ilamino)carbonil]amino]tiofeno-3-carboxamida</p>	537,7	126
	<p>5-(4-metoxifenil)-N-piperidin-4-il-2-[[piracin-2-ilamino)carbonil]amino]tiofeno-3-carboxamida</p>	452,5	127
	<p>3-[[5-[3-[2-(diethylamino)etoxi]fenil]-2-[[piracin-2-ilamino)carbonil]amino]-3-tienil)carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, trifluoroacetato</p>	637,8	128
	<p>5-[4-[2-(diethylamino)etoxi]fenil]-N-piperidin-4-il-2-[[piracin-2-ilamino)carbonil]amino]tiofeno-3-carboxamida</p>	537,7	129

Estructura	Nombre IUPAC	P.M. (g/mol)	Ej.
	5-(4-metoxifenil)-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino)-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	438,5	130
	N-[3-(1,4-diazepán-1-il)carbonil]-5-(4-metoxifenil)-2-tienil]-N'-piracin-2-ilurea	452,5	131
	N-[3-[(3-aminopirrolidin-1-il)carbonil]-5-(4-metoxifenil)-2-tienil]-N'-piracin-2-ilurea	438,5	132
	4-[[5-(4-metoxifenil)-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino]-3-tienil]carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	552,6	133
	3-[[5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino]-3-tienil]carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	637,8	134
	(S)-piperidin-3-ilamida del ácido 5-[4-(2-dietilamino)etoxi]-fenil]-2-(3-hidroxi-urea)-tiofeno-3-carboxílico	475,2	136

	Estructura	Nombre IUPAC	P.M. (g/mol)	Ej.
5 10		2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3S)-azepán-3-il]-5-(3-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida	388,5	137
15 20		2-[(aminocarbonil)amino]-5-(2-hidroxifenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	360,4	138
25 30		2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-metoxifenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	374,5	139
35 40		2-[(aminocarbonil)amino]-5-[2-(benciloxi)fenil]-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida	450,6	140

Ejemplo 4

2-[(Aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida

(4-Metoxi-fenil)-acetaldehído. A una disolución agitada de éster metílico del ácido (4-Metoxi-fenil)-acético (18,0 g, 100 mmoles) en tolueno anhidro (200 mL) enfriada a -78°C bajo N₂ se añadió hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL, 1,0 M en tolueno, 150 mL, 150 mmoles) durante un periodo de 10-15 minutos. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h adicionales. La reacción se paró mediante la adición lenta de MeOH, seguido de la introducción de 10% de Sal de Rochelle. La suspensión se diluyó con EtOAc y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La capa de EtOAc se puso aparte y la capa acuosa se extrajo con EtOAc(2x). Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La disolución se concentró en vacío para rendir 12,0 g (100%) del aldehído del título como un semisólido amarillo viscoso, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación. LC/MS (APCI, ES, M+H=151).

Éster metílico del ácido 2-Amino-5-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-3-carboxílico. A una disolución de 4-metoxifenilacetaldehído (12,0 g) en DMF (200 mL) se añadió acetato de cianometilo (8,9 mL, 100 mmoles) y azufre (3,2 g, 100 mmoles), seguido de diisopropiltilamina (Base de Hunig, 17,4 mL, 100 mmoles). La suspensión resultante pasó inmediatamente de amarillo oscuro a marrón con exotermia. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se añadió lentamente a agua (~1 L) mientras se agitaba. Se formó un precipitado oscuro y se filtró después de 30 minutos adicionales de agitación. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 10-20% EtOAc/hexanos) para rendir 15,3 g (58%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (d₆-DMSO δ 7,41, br s, 2H; δ 7,37, d, 2H; δ 7,07, s, 1H; δ 6,90, d, 2H; δ 3,75, s, 3H; δ 3,72, s, 3H), LC/MS (APCI, ES, M+H=264).

ES 2 314 443 T3

5-*(4-Metoxifenil)-2-([tricloraacetil]amino)carbonil]amino)tiofeno-3-carboxilato de metilo*. A una disolución agitada de éster metílico del ácido 2-Amino-5-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-3-carboxílico (7,15 g, 27,2 mmoles) en THF anhidro (150 mL) se añadió isocianato de tricloroacetilo (6,4 mL, 54 mmoles) lentamente durante un periodo de 5 min. Después de terminar la adición, se formó un precipitado y la reacción se agitó durante 1 h adicional. El producto deseado se obtuvo por filtración para proporcionar 6,9 g (56%) de un sólido blanquecino. El producto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación ¹H RMN (d₆-DMSO δ 12,3, br s, 1H; δ 12,2, s, 1H; δ 7,46, d, 2H; δ 7,32, s, 1H; δ 6,85, d, 2H; δ 3,75, s, 3H; δ 3,66, s, 3H), LC/MS (APCI, ES, M+H=451).

(3*S*)-3-([2-[(Aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil]amino)piperidina-1-carboxilato de *terc-butilo*. A una disolución de 5-(4-metoxifenil)-2-([tricloraacetil]amino)carbonil]amino)tiofeno-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 2,2 mmoles) en THF seco (20 mL) se añadió una disolución de [Me₂Al-3-Boc-(*S*)-3-aminopiperidina] en THF (que se obtuvo previamente por adición de Me₃Al (2,0 M en hexanos, 2,2 mL, 4,4 mmoles) a una disolución de éster *terc-butílico* del ácido (*S*)-3-amino-piperidina-1-carboxílico (0,89 g, 4,4 mmoles) en 10 mL THF a -78°C seguido de calentamiento hasta la temperatura ambiente durante 15 min adicionales). La disolución de color naranja resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se añadió lentamente una disolución acuosa al 10% de sal de Rochelle para parar la reacción. La disolución bifásica resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h adicional. La mezcla se diluyó con EtOAc y H₂O, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, disolución salina concentrada y se secaron (Na₂SO₄). La evaporación proporcionó un sólido naranja claro. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 50% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,70 g (67%) de un sólido amarillo claro. LC/MS (APCI, ES, M+H=475).

2-[(Aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-*N*-[(3*S*)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida; *hidrocloruro*. A una disolución agitada de (3*S*)-3-([2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil amino)piperidina-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,70 g, 1,47 mmoles) en MeOH anhidro (5,0 mL) se añadió 4,0N HCl en 1,4-dioxano (10 mL). Se forma una pequeña cantidad de precipitado enseguida y la reacción se agita durante 4 h adicionales a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó en vacío. El resto se redisolvió en metanol y se concentró en vacío (2x) para rendir 0,51 g (85%) de un sólido amarillo claro. ¹H RMN (d₆-DMSO δ 10,9, s, 1H; δ 9,39, br s, 1H; δ 9,20, br s, 1H; δ 8,37, d, 1H; δ 7,88, s, 1H; δ 7,49, d, 2H; δ 6,96, d, 2H; δ 6,97, br s, 2H; δ 4,24, m, 1H; δ 3,77, s, 3H; δ 3,29, m, 1H; δ 3,11, m, 1H; δ 2,93, m, 2H; δ 1,91, m, 2H; δ 1,68, m, 2H), LC/MS (APCI, ES, M+H=6875).

30

Ejemplo 26

2-[(Aminocarbonil)amino]-*N*-[(3*S*)-azepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida, *hidrocloruro*

35

Éster *terc-butílico* del ácido (*S*)-3-amino-azepán-1-carboxílico. Se disolvió (*S*)-Azepán-3-ilamina (5 g; 43,8 mmoles) en 100 mL de CH₂Cl₂ anhidro y se enfrió hasta -78°C mientras se agitaba con una barra de agitación magnética. En otro matraz se disolvió *N*-(*terc*-butoxicarboniloxi)succinimida [Boc-OSu] (9,7 g; 45 mmoles) en 50 mL de CH₂Cl₂ anhidro. A la disolución agitada de la amina se añadió la disolución de la succinimida durante un periodo de 10-15 minutos de manera que se mantiene la mezcla de reacción a -78°C mientras se agitaba. Después de terminar la adición, se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h adicionales o hasta que la reacción se completó por TLC (Ninhidrina; R_f 0,3; 0,1:1:10 NH₄OH, MeOH; CH₂Cl₂). La mezcla de reacción se lavó con 50 mL de H₂O. La capa acuosa se llevó a un pH >13 mediante la adición de 6N NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂CO₃, se filtró y se concentró en vacío para rendir éster *terc-butílico* del ácido (*S*)-3-amino-azepán-1-carboxílico puro como un aceite viscoso (5,1 g, 54%). ¹H RMN (d₆-DMSO, d 3,4, m, 2H; d 2,89, m, 1H; d 2,71, m, 1H; d 2,54, m, 1H; d 1,54, m, 3H; d 1,34, m, 3H; d 1,27, s, 9H; d 1,12, m, 2H), LC/MS (APCI, ES, M+H=215).

(3*S*)-3-([2-[(Aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil]amino)azepán-1-carboxilato de *terc-butilo*. A una disolución de 5-(4-metoxifenil)-2-([tricloraacetil]amino)carbonil]amino)tiofeno-3-carboxilato de metilo (1,36 g, 3 mmoles) en THF anhidro (20 mL) se añadió una disolución de [Me₂Al-3-Boc-(*S*)-3-aminohomopiperidina] en THF (que se obtuvo previamente por la adición cuidadosa de Me₃Al (2,0 M en hexanos, 3,0 mL, 6,0 mmoles) a una disolución de éster *terc-butílico* del ácido (*S*)-3-amino-azepán-1-carboxílico en 10 mL de THF a -78°C seguido de calentamiento hasta la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 15 min adicionales). La disolución amarilla/naranja oscura resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se añadió lentamente una disolución acuosa al 10% de sal de Rochelle para parar la reacción. La disolución bifásica resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h adicional. La mezcla se diluyó con EtOAc y H₂O, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, disolución salina concentrada y se secaron (Na₂SO₄). La evaporación proporcionó un sólido naranja claro. La purificación por ISCO MPLC (SiO₂, 60-80% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,9 g (62%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (d₆-DMSO, δ 11,0, s, 1H; δ 7,95, d, 0.5H; δ 7,81, d, 0.5H; δ 7,65, s, 0.5H; δ 7,56, s, 0.5H; δ 7,46, d, 2H; δ 6,97, d, 2H; δ 6,96, br s, 2H; δ 4,19, m, 0.5H; δ 4,11, m, 0.5H; δ 3,77, m, 3H; δ 3,65, m, 1H; δ 3,48, m, 1H; δ 3,20, m, 2H; δ 1,75, m, 3H; δ 1,58, m, 2H; δ 1,42, s, 4.5H; δ 1,39, m, 1H; δ 1,36, s, 4.5H), LC/MS (APCI, ES, M+H=489).

2-[(Aminocarbonil)amino]-*N*-[(3*S*)-azepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida; *hidrocloruro*. A una disolución agitada de (3*S*)-3-([2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil]amino)azepán-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,9 g, 1,8 mmoles) 1,4-dioxano (10 mL) se añadió 4,0N HCl en 1,4-dioxano (10 mL, 40 mmoles). Se forma un precipitado enseguida y la reacción se agita durante 4 h adicionales a temperatura ambiente. Debido a

65

ES 2 314 443 T3

la naturaleza higroscópica de la forma de sal, el disolvente se eliminó en vacío. El resto se disolvió en metanol y se concentró en vacío (2x) para rendir un sólido blanquecino. La recristalización utilizando 2-propanol proporcionó 0,45 g (59%) de un sólido blanco. ¹H RMN (d₆-DMSO, δ 10,9, s, 1H; δ 9,58, br s, 1H; δ 9,29, br s, 1H; δ 8,39, d, 1H; δ 7,82, s, 1H; δ 7,48, d, 2H; δ 6,96, d, 2H; δ 4,36, m, 1H; δ 3,77, s, 3H; δ 3,29, m, 1H; δ 3,20, m, 2H; δ 3,07, m, 1H; δ 1,98, m, 1H; δ 1,84, m, 4H; δ 1,59, m, 1H), LC/MS (APCI, ES, M+H=389).

Ejemplo 110

10 *2-[(Aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida, trifluoroacetato*

A una disolución agitada de (3S)-3-([2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-metoxifenil)-3-tienil]carbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en una pequeña cantidad de metanol se añadió 4,0 N HCl en dioxano. La disolución se agitó durante 1 h a RT. El producto se purificó por Gilson (5%MeCN-H₂O→98%MeCN-H₂O) para rendir 27 mg del compuesto del título como la sal trifluoroacetato. ¹H RMN (300 MHz, d₃-MeOD; δ 7,55(d, 2H), 7,45(s, 1H), 7,05(d, 2H), 4,35(dd, 2H), 4,25(m, 1H), 3,60(dd, 2H), 3,50(m, 1H), 3,30(m, 5H), 2,95(dd, 2H), 2,10(dd, 2H), 1,80(m, 2H), 1,35(t, 6H)), LCMS, (ES, M+H=460).

Ejemplo 112

25 *(3S)-3-[[2-[(Aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-3-tienil]carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, trifluoroacetato*

{4-[2-(Dietilamino)etoxi]fenil}acetato de metilo. A una disolución de (4-hidroxifenil)acetato de metilo (16,6 g, 10 mmoles) en DMF (100 mL) se añadió hidrobromuro de 2-bromo-N,N-dietiletanamina (2,6 g, 10 mmoles) y Cs₂CO₃ (6,6 g, 20 mmoles). Después de 1 h, se añadió un equivalente adicional del bromuro y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en un gran volumen de agua fría. El producto se aisló por filtración y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 10% MeOH/DCM) para proporcionar 15,6 g del compuesto del título como un sólido blanquecino. LC/MS (APCI, ES, M+H=266).

{4-[2-(Dietilamino)etoxi]fenil}acetaldehído. A una disolución agitada de {4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}acetato de metilo (5,3 g, 20 mmoles) en tolueno anhidro (100 mL) enfriada a -78°C bajo N₂ se añadió hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL, 1,0M en tolueno, 100 mL, 100 mmoles) durante un periodo de 10-15 minutos. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h adicionales. La reacción se paró mediante la adición lenta de MeOH, seguido de la introducción de 10% de Sal de Rochelle. La suspensión se diluyó con EtOAc y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La capa de EtOAc se puso aparte y la capa acuosa se extrajo con EtOAc(2x). Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La disolución se concentró en vacío para rendir 4,7 g (100%) del aldehído del título como un semisólido amarillo viscoso, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación. LC/MS (APCI, ES, M+H=236).

2-Amino-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}tiofeno-3-carboxilato de metilo. A una disolución de {4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}acetaldehído (4,7 g, 20 mmoles) en DMF (30 mL) se añadió acetato de cianometilo (1,5 mL, 20 mmoles) y azufre (0,6 g, 20 mmoles), seguido de diisopropiletanamina (Base de Hunig, 2,5 mL, 20 mmoles). La suspensión resultante pasó inmediatamente de amarillo oscuro a marrón con exotermia. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se añadió lentamente a agua (~ 200 mL) mientras se agitaba. Se formó un precipitado oscuro y se filtró después de 30 minutos adicionales de agitación. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 5-10% MeOH/DCM/0.5% NH₄OH) para rendir 2,4 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro. LC/MS (APCI, ES, M+H=349).

Ácido 2-amino-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}tiofeno-3-carboxílico. A una disolución agitada de 2-amino-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}tiofeno-3-carboxilato de metilo (2,0 g, 5,7 mmoles) en MeOH (50 mL) se añadió 6N NaOH (50 mL) y agua (50 mL). La reacción se calentó a reflujo durante 2 h o hasta que se consumió el material de partida por TLC o LCMS. La disolución se concentró en vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen original. El pH de la mezcla turbia resultante se ajustó a 3-5 mediante la adición cuidadosa de 6N HCl (~ 150 mL) mientras se agitaba. El precipitado rojo gomoso se filtró y se secó. La purificación se logró triturando en hexanos hirviendo. El producto (1,6 g) se aisló en forma pura por filtración después de enfriar hasta temperatura ambiente y secar en un horno con vacío toda la noche. LC/MS (APCI, ES, M+H=335).

(3S)-3-[[2-Amino-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-3-tienil]carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una disolución agitada de ácido 2-amino-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}tiofeno-3-carboxílico (100 mg, 0,3 mmoles) en DMF anhidro (2,0 mL) se añaden éster terc-butílico del ácido (S)-3-amino-azepán-1-carboxílico (60 mg, 0,3 mmoles), EDCI (63 mg, 0,33 mmoles), HOBt (61 mg, 0,45 mmoles) y NMM (0,04 mL, 0,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La disolución se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y se puso aparte. La capa acuosa restante se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se juntaron y se lavaron con disolución salina concentrada. La disolución de EtOAc resultante se secó sobre Na₂SO₄,

ES 2 314 443 T3

se filtró y se concentró en vacío para rendir un sólido marrón. La purificación se realizó por Gilson (5%MeCN-H₂O→98%MeCN-H₂O) para proporcionar 90 mg de un sólido blanquecino. LC/MS (APCI, ES, M+H=517).

(3S)-3-[[2-[(Aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-3-tienil)carbonil]amino]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una disolución agitada de (3S)-3-[[2-amino-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-3-tienil)carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,17 mmoles) en THF anhidro (5,0 mL) se añadió isocianato de tricloroacetilo (0,09 mL, 0,7 mmoles) lentamente durante un periodo de 5 min. Después de terminar la adición, se formó un precipitado y la reacción se agitó durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El resto crudo se disolvió en metanol y se cargó con 2,0N NH₃ en metanol (0,35 mL). La purificación por Gilson (5%MeCN-H₂O→98%MeCN-H₂O) proporcionó el título (50 mg) como un sólido oscuro. ¹H RMN (300 MHz, d₃-MeOD; δ 7,55(d, 2H), 7,45(s, 1H), 7,05(d, 2H), 4,35(dd, 2H), 3,60-3,90(m, 3H), 3,60(dd, 2H), 3,30(m, 4H), 2,95(m, 2H), 1,90(dd, 2H), 1,55(m, 2H), 1,45(s, 9H), 1,35(t, 6H)), (APCI, ES, M+H=560).

15 Ejemplo 123

N-[(3S)-Azepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)-2-[[piracina-2-ilamino)carbonil]amino]tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreto

Ácido 2-amino-5-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-3-carboxílico. A una disolución agitada de éster metílico del ácido 2-amino-5-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-3-carboxílico (6,6 g, 26,6 mmoles) en MeOH (200 mL) se añadieron 6N NaOH (100 mL) y agua (50 mL). La reacción se calentó a reflujo durante 2 h o hasta que se consumió el material de partida por TLC o LCMS. La disolución se concentró en vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen original. El pH de la mezcla turbia resultante se ajustó a 3-5 mediante la adición cuidadosa de 6N HCl (~ 150 mL) mientras se agitaba. El precipitado rojo gomoso se filtró y se secó. La purificación se logró triturando en hexanos hirviendo. El producto (6,0 g, 91%) se aisló en forma pura por filtración después de enfriar hasta temperatura ambiente y secar en un horno con vacío toda la noche. ¹H RMN (d₆-DMSO δ 7,37, d, 2H; δ 7,11, s, 1H; δ 7,10, br s, 2H; δ 6,94, d, 2H), LC/MS (APCI, ES, M+H=250).

Hidrazida del ácido piracina-2-carboxílico. A una disolución agitada de éster metílico del ácido piracina-2-carboxílico (11,1 g, 80 mmoles) en 140 mL de EtOH se añadió hidrato de hidrazina (15,6 mL, 320 mmoles). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se secó en vacío alto para proporcionar la amida del título (11,1 g, 100%) como un sólido blanco. El producto se utilizó en etapas subsiguientes sin purificación. ¹H RMN (d₆-DMSO δ 10,1, br s, 1H; δ 9,12, d, 1H; δ 8,83, d, 1H; δ 8,70, dd, 1H; δ 4,64, br s, 2H), LC/MS (APCI, ES, M+H=139).

Piracina-2-carbonil azida. Se disolvió hidrazida del ácido piracina-2-carboxílico (11,1 g, 80 mmoles) en 140 mL de agua y se cargó con 6N HCl (13,3 mL, 80 mmoles) y se enfrió hasta 0°C. A la mezcla de reacción agitada se añadió una disolución de nitrito de sodio (8,3 g, 120 mmoles) en 80 mL de agua lentamente durante un periodo de 15-30 minutos utilizando un embudo adicional. Después de terminar la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h adicionales. La disolución se neutralizó mediante la adición cuidadosa de NaHCO₃ sólido y se extrajo con CHCl₃ (3x). Las fracciones orgánicas juntas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se secaron en vacío alto toda la noche para rendir 2,5 g (21%) de la acil azida del título. El producto se utilizó en etapas subsiguientes sin purificación. ¹H RMN (d₆-DMSO δ 9,30, d, 1H; δ 9,03, d, 1H; δ 8,90, dd, 1H).

Éster terc-butílico del ácido (S)-3-[[2-amino-5-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-3-carbonil]-amino]-azepán-1-carboxílico. A una disolución agitada de ácido 2-amino-5-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-3-carboxílico (1,0 g, 4,0 mmoles) en DMF anhidro (20 mL) se añadieron éster terc-butílico del ácido (S)-3-amino-azepán-1-carboxílico (1,03 g, 4,8 mmoles), BOP (2,6 g, 6,0 mmoles) y NMM (0,6 mL, 5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La disolución se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y se puso aparte. La capa acuosa restante se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se juntaron y se lavaron con disolución salina concentrada. La disolución de EtOAc resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío para rendir un sólido marrón. La purificación se realizó por ISCO MPLC (SiO₂, 30-50% EtOAc/hexanos) para proporcionar 0,9 g (50%) de un compuesto blanquecino. ¹H RMN (d₆-DMSO δ 7,51, d, 0,5H; δ 7,46, s, 0,5H; δ 7,37, s, 0,5H; δ 7,36, d, 0,5H; δ 7,34, br s, 2H; δ 7,33, d, 2H; δ 6,93, d, 2H; δ 4,11, br s, 1H; δ 3,76, s, 3H; δ 3,61, dq, 1H; δ 3,47, m, 1H; δ 3,11, m, 2H; δ 1,73, m, 3H; δ 1,56, m, 2H; δ 1,42, s, 4,5H; δ 1,38, s+m, 5,5H), LC/MS (APCI, ES, M+H=446).

(3S)-3-[[5-(4-Metoxifenil)-2-[[piracina-2-ilamino)carbonil]amino]-3-tienil)carbonil]amino]azepán-1-carboxilato de terc-butilo. Una disolución de éster terc-butílico del ácido (S)-3-[[2-amino-5-(4-metoxifenil)-tiofeno-3-carbonil]-amino]-azepán-1-carboxílico (0,76 g, 1,7 mmoles) y piracina-2-carbonil azida (0,5 g, 3,4 mmoles) en 20 mL de DME anhidro se puso a reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó utilizando ISCO MPLC (40-60% EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título 0,51 g (53%) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (d₆-DMSO δ 12,5, br s, 0,5H; δ 12,4, br s, 0,5H; δ 10,90, s, 0,5H; δ 10,88, s, 0,5H; δ 8,93, s, 0,5H; δ 8,89, s, 0,5H; δ 8,33, d, 1H; δ 8,29, t, 1H; δ 8,05, d, 0,5H; δ 7,91, d, 0,5H; δ 7,74, s, 0,5H; δ 7,65, s, 0,5H; δ 7,52, dd, 2H; δ 7,00, d, 2H; δ 4,26, m, 0,5H; δ 4,17, m, 0,5H; δ 3,79, s, 3H; δ 3,69, m, 1H; δ 3,48, m, 1H; δ 3,21, m, 2H; δ 1,77, m, 3H; δ 1,61, m, 2H; δ 1,44, s, 4,5H; δ 1,38, s+m, 5,5H), LC/MS (APCI, ES, M+H=567).

ES 2 314 443 T3

N-[*(3S)*-Azepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino}tiofeno-3-carboxamida; hidroclo-
ruro. A una disolución agitada de (*3S*)-3-[[5-(4-metoxifenil)-2-[[piracin-2-ilamino]carbonil]amino]-3-tienil]carbo-
nil]amino} azepán-1-carboxilato de terc-butilo (0,51 g, 0,9 mmoles) en 10 mL de MeOH se añadieron 10 mL (40
5 El resto se recristalizó parcialmente triturando en 2-propanol a reflujo para rendir el compuesto del título como un
sólido naranja claro (0,30 g, 67%). ¹H RMN (d₆-DMSO δ 12,6, br s, 1H; δ 10,9, s, 1H; δ 9,55, br s, 1H; δ 9,24, br δ,
1H; δ 8,88, s, 1H; δ 8,49, d, 1H; δ 8,35, dd, 1H; δ 8,29, d, 1H; δ 7,92, s, 1H; δ 7,54, d, 2H; δ 6,99, d, 2H; δ 4,42, m,
1H; 6 3,33, m, 1H; δ 3,23, m, 2H; δ 3,10, m, 1H; δ 2,02, m, 1H; δ 1,85, m, 4H; δ 1,62, m, 1H;), LC/MS (APCI, ES,
M+H=467).

10

Ejemplo 136

2-[(Aminocarbonil)amino]-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-*N*-[(*3S*)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida, trifluo-
15 roacetato

(*3S*)-3-[[5-[4-[2-(Dietilamino)etoxi]fenil]-2-[(hidroxiamino)carbonil]amino]-3-tienil]carbonil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de (*3S*)-3-[[2-amino-5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-3-tienil]carbonil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (115 mg, 0,22 mmoles) en THF (640 μL) se añadió 1,1'-
20 carbonil diimidazol (178 mg, 1,1 mmoles). La disolución turbia resultante se agitó a rt durante 1 h después de lo cual
se añadieron hidroclo-
ruro de hidroxilamina (76,4 mg, 1,1 mmoles) y Et₃N (100 μL) y la disolución oscura resultante
se agitó durante 48 h a rt. La mezcla se repartió entre EtOAc y H₂O y la capa orgánica se lavó con H₂O, disolución
salina concentrada y se secó (MgSO₄). La evaporación proporcionó un resto amarillo. La purificación por Gilson
(5%MeCN-H₂O→98%MeCN-H₂O) proporcionó la hidroxil urea del título.

25

5-[4-[2-(Dietilamino)etoxi]fenil]-2-[(hidroxiamino)carbonil]amino}-*N*-[(*3S*)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxa-
30 mido. Una disolución agitada de (*3S*)-3-[[5-[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-2-[(hidroxiamino)carbonil]amino]-3-
tienil]carbonil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en dioxano se trató con disolución 4,0N HCl en dioxano
(3 mL) y la mezcla turbia resultante se agitó a rt durante 1 h. La evaporación del disolvente proporcionó (*S*)-piperidin-
3-ilamida del ácido 5-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(3-hidroxi-urea)-tiofeno-3-carboxílico como la sal hidroclo-
ruro (8 mg). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 - 1,40 (m, 6 H) 1,54 - 1,81 (m, 2 H) 1,84 - 2,07 (m, 2 H)
2,76 - 2,99 (m, 2 H) 3,05 - 3,25 (m, 4 H) 3,41 - 3,61 (m, 4H) 3,73 - 3,88 (m, 1H) 4,29 - 4,42 (m, 1H) 4,40 - 4,64 (m,
1H) 5,86 (s, 1H) 7,07 (d, J=8,48 Hz, 2H) 7,55 (d, J=8,48 Hz, 2H) 7,82 (s, 1H) 9,44 (s, 1H) 9,65 (s, 1H); LC/MS (ES,
M+H=476).

35

Ejemplo 137

2-[(Aminocarbonil)amino]-*N*-[(*3S*)-azepán-3-il]-5-(3-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida

35 (*3S*)-3-[[2-[(Aminocarbonil)amino]-5-bromo-3-tienil]carbonil]amino}azepán-1-carboxilato de terc-butilo. A
una disolución de 2-[(aminocarbonil)amino]-5-bromotiofeno-3-carboxilato de metilo (1 equiv) en THF seco (0,3 M)
se añadió una disolución de [Me₂Al-Boc-3-(S)-aminohomopiperidina] (2 equiv) en THF (1,0 M) (que se obtuvo pre-
viamente mediante la adición de Me₃Al (2,0 M en hexanos) a una disolución de Boc-3-(S)-homopiperidina en THF a
45 y la disolución amarilla oscura resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 min adicionales)
-78°C y la disolución amarilla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h adicional. La mezcla se
diluyó con EtOAc y H₂O, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron
con H₂O, disolución salina concentrada y se secaron (MgSO₄). La evaporación proporcionó un sólido naranja claro.
50 La purificación por cromatografía en columna (40-60% EtOAc/Hexanos) proporcionó un sólido blanco. LC/MS (ES,
M+H=462).

(*3S*)-3-[[2-[(Aminocarbonil)amino]-5-(3-metoxifenil)-3-tienil]carbonil]amino}azepán-1-carboxilato de terc-bu-
tulo. Se cargó un matraz con (*3S*)-3-[[2-[(aminocarbonil)amino]-5-bromo-3-tienil]carbonil]amino}azepán-1-carboxi-
55 lato de terc-butilo (1,0 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (1,5 mmoles), Cs₂CO₃ (3,0 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (0,05-
0,1 mmoles) y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadieron dioxano (4 mL) y H₂O (1 mL) bajo atmósfera
de nitrógeno y la mezcla resultante se calentó hasta 90°C durante 2-4 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta RT
y la mezcla se filtró (0,45 μM o tierra de diatomeas). La capa de agua se separó y el disolvente restante se concentró
60 a sequedad. El resto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) en un sistema de separación MPLC ISCO (30-
60% EtOAc/hexanos) para proporcionar un sólido blanquecino. LCMS, (ES, M+H=489).

2-[(Aminocarbonil)amino]-*N*-[(*3S*)-azepán-3-il]-5-(3-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida, hidroclo-
ruro. A una di-
solución agitada de (*3S*)-3-[[2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-metoxifenil)-3-tienil]carbonil]amino}azepán-1-carbo-
xilato de terc-butilo disuelto en una pequeña cantidad de metanol se añadió 4,0 N HCl en dioxano. La disolución
65 se agitó durante 1 h a RT. El producto como la sal hidroclo-
ruro se obtuvo como un sólido blanquecino después de
eliminar el disolvente y de secar. ¹H RMN (d₆-DMSO δ 10,90 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,93 (s,
1H), 7,29 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,20 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,84
(m, 4H), 1,56 (m, 1H)), LCMS, (ES, M+H=389).

ES 2 314 443 T3

Ejemplo 139

2-[(Aminocarbonil)amino]-5-(3-metoxifenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida

5 2-([(Tricloroacetil)amino]carbonil)amino)tiofeno-3-carboxilato de metilo. A una disolución agitada de éster metílico del ácido 2-amino-tiofeno-3-carboxílico (1 eq) en THF anhidro (mL) se añadió isocianato de tricloroacetilo (1 eq) lentamente durante un periodo de 5 min. Después de terminar la adición, se formó un precipitado y la reacción se agitó durante 1 h adicional. El producto deseado se obtuvo por filtración para proporcionar 2-([(tricloroacetil)amino]carbonil)amino)tiofeno-3-carboxilato de metilo (99%) como un sólido blanquecino. El producto se utilizó en la etapa
10 siguiente sin purificación adicional. LC/MS (ES, M+H=345).

5-Bromo-2-([(tricloroacetil)amino]carbonil)amino)tiofeno-3-carboxilato de metilo. A una disolución agitada de 2-([(tricloroacetil)amino]carbonil)amino)tiofeno-3-carboxilato de metilo (1 eq) en ácido acético glacial (20 mL) se añadió una disolución de bromo (1,3 eq) en ácido acético glacial (5 mL) lentamente durante un periodo de 5
15 min. Después de terminar la adición, la disolución oscura resultante se agitó durante 30 min a RT. El disolvente se evaporó en vacío y el resto se trituró con H₂O. El compuesto del título se obtuvo por filtración (99%) como un sólido blanquecino. El producto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional después de secar durante 2 días bajo P₂O₅. LC/MS (ES, M+H=425).

20 2-[(Aminocarbonil)amino]-5-bromotiofeno-3-carboxilato de metilo. Una disolución agitada de 5-bromo-2-([(tricloroacetil)amino]carbonil)amino)tiofeno-3-carboxilato de metilo (1 eq) en metanol anhidro se purgó con amoníaco seco durante 20 min. Después de agitar durante 10 min más a RT, se observó una precipitación y el producto se aisló por filtración (rendimiento 100%). LC/MS (ES, M+H=280).

25 (3S)-3-[(2-[(Aminocarbonil)amino]-5-bromo-3-tienil)carbonil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 2-[(aminocarbonil)amino]-5-bromotiofeno-3-carboxilato de metilo (1 equiv) en THF seco (0,3 M) se añadió una disolución de [Me₂Al-Boc-3-(S)-aminopiperidina] (2 equiv) en THE (1,0M) (que se obtuvo previamente mediante la adición de Me₃Al (2,0M en hexanos) a una disolución de Boc-3-(S)-piperidina en THF a -78°C y la disolución amarilla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 min adicionales) y la disolución amarilla oscura resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se añadió lentamente una disolución acuosa al 10% de sal de Rochelle para parar la reacción. La disolución bifásica resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h adicional. La mezcla se diluyó con EtOAc y H₂O, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, disolución salina concentrada y se secaron (MgSO₄). La evaporación proporcionó un sólido naranja claro. La purificación por
30 cromatografía en columna (40-60% EtOAc/Hexanos) proporcionó un sólido blanco. ¹H RMN (d₆-DMSO, δ 10,9, s, 1H; δ 9,48, br s, 1H; δ 9,31, br s, 1H; δ 8,48, d, 1H; δ 8,10, s, 1H; δ 7,57, d, 2H; δ 7,38, t, 2H; δ 7,23, t, 1H; δ 7,01, br s, 2H; δ 4,26, m, 1H; δ 3,29, m, 1H; δ 3,11, m, 1H; δ 2,94, m, 2H; δ 1,91, m, 2H; δ 1,69, m, 2H), LC/MS (APCI, ES, M+H=345).

40 (3S)-3-([(2-[(Aminocarbonil)amino]-5-(3-metoxifenil)-3-tienil)carbonil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Se cargó un matraz con (3S)-3-([(2-[(aminocarbonil)amino]-5-bromo-3-tienil)carbonil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (1,5 mmoles), Cs₂CO₃ (3,0 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (0,05-0,1 mmoles) y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadieron dioxano (4 mL) y H₂O (1 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se calentó hasta 90°C durante 2-4 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta RT y la mezcla se filtró (0,45 μm o tierra de diatomeas). La capa de agua se separó y el disolvente restante se concentró a sequedad. El resto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) en un sistema de separación MPLC ISCO (30-60% EtOAc/hexanos) para proporcionar un sólido blanquecino. LCMS, (ES, M+H=475).

50 2-[(Aminocarbonil)amino]-5-(3-metoxifenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreuro. A una disolución agitada de (3S)-3-([(2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-metoxifenil)-3-tienil)carbonil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo disuelto en una pequeña cantidad de metanol se añadió 4,0 N HCl en dioxano. La disolución se agitó durante 1 h a RT. El producto como la sal hidrocloreuro se obtuvo como un sólido blanquecino después de eliminar el disolvente y de secar. ¹H RMN (d₆-DMSO δ 10,94 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (br, 2H), 6,84 (d, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,29 (d, 1H), 3,12 (d, 1H),
55 2,97 (m, 2H), 1,92 (d, 2H), 1,69 (m, 2H)), LCMS, (ES, M+H=375).

Otros Ejemplos

60 Los ejemplos 1-3, 5-25, y 27-109 se prepararon de una manera similar a la descrita para los ejemplos 4 y 26.

Los ejemplos 111 y 113-115 se prepararon de una manera similar a la descrita para los ejemplos 110 y 112.

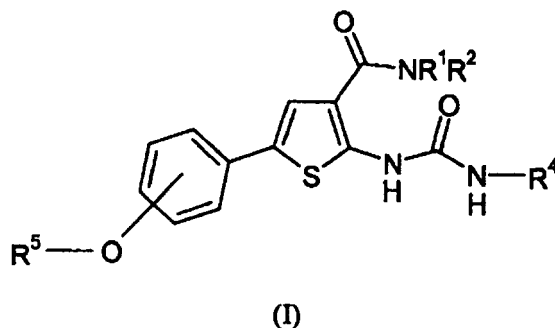
Los ejemplos 116-119 se prepararon según el Esquema general V.

65 Los ejemplos 121-122 y 124-135 se prepararon de una manera similar a la descrita para los ejemplos 123 y 136.

Los ejemplos 138 y 140 se prepararon de una manera similar a la descrita para los ejemplos 137 y 139.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste:



20 en la que:

25 R^1 es un heterociclilo sustituido opcionalmente; en el que dichos sustituyentes opcionales son 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, alquilhidroxilo, carbonilo, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ -alquil-OH, alquil-(OH) CH_3 , $-\text{CH}_2$ -fenil-(OCH_3) $_2$, -Ofenilo, -OCOalquilo, -NHCHO, -Nalquilo, -N-(alquil)-CHO, -NH-CO-amino, -N-(alquil)-CO-amino, -NH-COalquilo, -N-(alquil)-COalquilo, -carboxi, -amidino, -CO-amino, -CO-alquilo, -CO $_2$ alquilo, mercapto, -Salquilo, -SCH $_2$ furanilo, -SO(alquilo), -SO $_2$ (alquilo), -SO $_2$ -amino-alquilsulfonilamino, fenilo, anisol, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, halofenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -alquil-NH-cicloalquilo, -alquil-NH-heterociclilo, -alquil-NH-alquil-OH, -N(CH_3) $_2$, -N(CH_2CH_3) $_2$, -alquil-NH-alquil-heterociclilo, -alquil-arilo, -metil-fenilo, alquil-policiclilo, alquil-amino, $-\text{CH}_2\text{NH}$ -alquil-heterociclilo, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, -O(alquil)O-vecinal, -OC(haloalquil)O-vecinal, $-\text{CH}_2\text{O}$ (alquil)O-vecinal, -S(alquil)S-vecinal y -O(alquil)S-;

30 R^2 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente o heterociclilo sustituido opcionalmente;

35 o R^1 y R^2 y el N al que están unidos en combinación forman un heterociclilo sustituido opcionalmente;

R^4 se selecciona de H, OH, carbociclilo sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente o alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente;

40 R^5 se selecciona de H, carbociclilo sustituido opcionalmente o alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente;

45 en la que, si no se especifica más, dichos sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de halógeno, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, alquilhidroxilo, carbonilo, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ -alquil-OH, alquil-(OH) CH_3 , $-\text{CH}_2$ -fenil-(OCH_3) $_2$, -Ofenilo, -OCOalquilo, -NHCHO, -N-(alquil)-CHO, -Nalquilo, -NH-CO-amino, -N-(alquil)-CO-amino, -NH-COalquilo, -N-(alquil)-COalquilo, -carboxi, -amidino, -CO-amino, -CO-alquilo, -CO $_2$ alquilo, mercapto, -Salquilo, -SCH $_2$ furanilo, -SO(alquilo), -SO $_2$ (alquilo), -SO $_2$ -amino, -alquilsulfonilamino, fenilo, anisol, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, halofenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -alquil-NH-cicloalquilo, -alquil-NH-heterociclilo, -alquil-NH-alquil-OH, -N(CH_3) $_2$, -N(CH_2CH_3) $_2$, -alquil-NH-alquil-heterociclilo, -alquil-arilo, -metil-fenilo, alquil-policiclilo, alquil-amino, $-\text{CH}_2\text{NH}$ -alquil-heterociclilo y $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; y en la que, si no se especifica más y dicho sustituyente está unido a un anillo, los sustituyentes también pueden seleccionarse de: -O(alquil)O-vecinal, -OC(haloalquil)O-vecinal, $-\text{CH}_2\text{O}$ (alquil)O-vecinal, -S(alquil)S-vecinal y -O(alquil)S-.

55 2. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según la reivindicación 1 en la que R^2 , R^4 , y R^5 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 y R^1 es un heterociclilo sustituido opcionalmente en el que 1, 2, ó 3 sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, alquilhidroxilo, carbonilo, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ -alquil-OH, alquil-(OH) CH_3 , $-\text{CH}_2$ -fenil-(OCH_3) $_2$, -Ofenilo, -OCOalquilo, -NHCHO, -Nalquilo, -N-(alquil)-CHO, -NH-CO-amino, -N-(alquil)-CO-amino, -NH-COalquilo, -N-(alquil)-COalquilo, -carboxi, -amidino, -CO-amino, -CO-alquilo, -CO $_2$ alquilo, mercapto, -Salquilo, -SCH $_2$ furanilo, -SO(alquilo), -SO $_2$ (alquilo), -SO $_2$ -amino, -alquilsulfonilamino, fenilo, anisol, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, halofenilo, cicloalquilo, heterociclilo, -alquil-NH-cicloalquilo, -alquil-NH-heterociclilo, -alquil-NH-alquil-OH, -N(CH_3) $_2$, -N(CH_2CH_3) $_2$, -alquil-NH-alquil-heterociclilo, -alquil-arilo, -metil-fenilo, alquil-policiclilo, alquil-amino, $-\text{CH}_2\text{NH}$ -alquil-heterociclilo, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, -O(alquil)O-vecinal, -OC(haloalquil)O-vecinal, $-\text{CH}_2\text{O}$ (alquil)O-vecinal, -S(alquil)S-vecinal y -O(alquil)S-.

65 3. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según la reivindicación 1 en la que R^2 , R^4 , y R^5 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 y R^1 es un heterociclilo sustituido

ES 2 314 443 T3

opcionalmente en el que 1, 2 ó 3 sustituyentes se seleccionan independientemente de: -OH, C(=O)OC(CH₃)₃, NH₂, alquiloC₁₋₆, metoxibenceno o dimetoxibenceno.

4. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente según la reivindicación 1 en la que R², R⁴,
5 y R⁵ tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 y

R¹ es un heterociclilo en el que el heterociclilo se selecciona de piperidinilo, piridinilo, pirrolidinilo, piracinoilo, azepanilo, azetidinoilo, azabicycloclinoilo, furanilo o tienilo.

10 5. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según la reivindicación 1 en la que R¹, R⁴, y R⁵ tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 y

R² es H.

15 6. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según la reivindicación 1 en la que R¹, R², y R⁵ tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 y

R⁴ es H.

20 7. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según la reivindicación 1 en la que R¹, R², y R⁴ tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 y

R⁵ es H o un alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente.

25 8. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según la reivindicación 1 en la que R¹, R², y R⁴ tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 y

R⁵ es H o un alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente en el que 1, 2 ó 3 sustituyentes se seleccionan independiente-
mente de: NH₂, NHCH₃, N(CH₂CH₃)₂, N(CH₃)₂, OCH₃, OH, -alquiloC₁₋₆, morfolino, piperidinilo o pirrolidinilo.

30 9. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según la reivindicación 1 en la que R¹, R², y R⁴ tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 y

R⁵ es H o un alquiloC₁₋₃ sustituido opcionalmente.

35 10. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según la reivindicación 1 en la que R¹, R², y R⁴ tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 y

40 R⁵ es H o un alquiloC₁₋₃ sustituido opcionalmente en el que 1, 2 ó 3 sustituyentes se seleccionan independientemente de: NH₂, NHCH₃, N(CH₂CH₃)₂, N(CH₃)₂, OCH₃, OH, -alquiloC₁₋₆, morfolino, piperidinilo o pirrolidinilo.

11. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según la reivindicación 1 en la que:

45 R¹ es un heterociclilo sustituido opcionalmente;

R² es H;

R⁴ es H;

50 R⁵ es H o un alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente.

12. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según la reivindicación 1 en la que:

55 R¹ es un heterociclilo sustituido opcionalmente en el que el sustituyente se selecciona de uno o más de los siguientes: -NH₂, alquiloC₁₋₆ o -C(=O)OC(CH₃)₃;

R² es H;

60 R⁴ es H;

R⁵ es H o un alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente en el que el sustituyente se selecciona de uno o más de los siguientes: -alquiloC₁₋₆ o -N(alquiloC₁₋₃)₂.

65 13. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según la reivindicación 1 en la que:

ES 2 314 443 T3

R¹ es un heterociclilo sustituido opcionalmente en el que el sustituyente se selecciona de uno o más de los siguientes: -NH₂, alquiloC₁₋₆ o -C(=O)OC(CH₃)₃;

R² es H;

R⁴ es H;

R⁵ es H o un alquiloC₁₋₃ sustituido opcionalmente en el que 1, 2 ó 3 sustituyentes se seleccionan independientemente de: NH₂, NHCH₃, N(CH₂CH₃)₂, N(CH₃)₂, OCH₃, OH, -alquiloC₁₋₆, morfolino, piperidinilo o pirrolidinilo.

14. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según la reivindicación 1 en la que:

R¹ es un heterociclilo;

R² es H;

R⁴ es H;

R⁵ es H o un alquiloC₁₋₆.

15. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según la reivindicación 1 en la que:

R¹ es un heterociclilo de 6 miembros que contiene al menos un N en el anillo;

R² es H;

R⁴ es H;

R⁵ es un alquiloC₁₋₃.

16. Un compuesto de la fórmula (I) seleccionado de:

3-[[2-[(aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-3-tienil)carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piperidin-3-iltiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piperidin-3-iltiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;

3-[[2-[(aminocarbonil)amino]-5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-3-tienil)carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3R)-azepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida;

N-(3-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-2-tienil)urea;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-S-(4-metoxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piridin-3-iltiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)tiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3S)-1-metilazepán-3-il]tiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-pirrolidin-3-iltiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piridin-3-iltiofeno-3-carboxamida;

2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;

ES 2 314 443 T3

- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-pirrolidin-3-iltiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3R)-piperidin-3-ilmetil]tiofeno-3-carboxamida;
- 5 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
- 10 2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3S)-azepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3R)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)tiofeno-3-carboxamida;
- 15 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-pirrolidin-3-iltiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-N-(1-etilpiperidin-3-il)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3S)-1-etilazepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
- 20 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-hidroxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-hidroxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida;
- 25 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-metoxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida;
- (3S)-3-({[2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil}amino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 30 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-piperidin-3-iltiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
- 3-({[2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 35 2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-N-(2-piridin-4-iletil)tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-N-(2-piridin-4-iletil)tiofeno-3-carboxamida;
- 40 2-[(aminocarbonil)amino]-N-azetidin-3-il-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-piridin-4-iltiofeno-3-carboxamida;
- 45 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(2-piperacin-1-iletil)tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(2-piperidin-1-iletil)tiofeno-3-carboxamida;
- 50 2-[(aminocarbonil)amino]-N-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(2-metoxifenil)-N-piperidin-4-iltiofeno-3-carboxamida;
- 55 (3R)-3-({[2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 3-({[2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil}amino)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 60 N-[3-(1,4-diazepán-1-ilcarbonil)-5-(4-metoxifenil)-2-tienil]urea;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-N-{2-[(2-furilmetil)tio]etil}-5-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
- 65 N-(3-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]-5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-2-tienil)urea;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-[(3R)-piperidin-3-ilmetil]tiofeno-3-carboxamida;

ES 2 314 443 T3

- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
- 4-({2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-metoxifenil)-3-tienil]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 5 4-({2-[(aminocarbonil)amino]-5-(4-metoxifenil)-3-tienil]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-[(3R)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
- 10 (3S)-3-{{2-[(aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-3-tienil]carbonil}amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3S)-azepán-3-il]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}tiofeno-3-carboxamida;
- 15 (3R)-3-{{2-[(aminocarbonil)amino]-5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-3-tienil]carbonil}amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- N-[3-{{(3S)-3-aminoazepán-1-il]carbonil}-5-(4-metoxifenil)-2-tienil]urea;
- 20 5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
- 5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
- 25 5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piperidin-4-il-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 30 N-[(3S)-azepán-3-il]-5-(4-metoxifenil)-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piperidin-3-il-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 35 N-(2-aminoetil)-5-(4-metoxifenil)-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piperidin-3-il-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 40 5-(4-metoxifenil)-N-piperidin-4-il-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 3-{{(5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}-3-tienil]carbonil}amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 45 5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-piperidin-4-il-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}tiofeno-3-carboxamida;
- 5-(4-metoxifenil)-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
- 50 N-[3-(1,4-diazepán-1-ilcarbonil)-5-(4-metoxifenil)-2-tienil]-N'-piracin-2-ilurea;
- N-[3-[(3-aminopirrolidin-1-il)carbonil]-5-(4-metoxifenil)-2-tienil]-N'-piracin-2-ilurea;
- 4-{{(5-(4-metoxifenil)-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}-3-tienil]carbonil}amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 55 3-{{(5-{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-2-{{(piracin-2-ilamino)carbonil}amino}-3-tienil]carbonil}amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 60 (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 5-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(3-hidroxi-urea)-tiofeno-3-carboxílico;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-N-[(3S)-azepán-3-il]-5-(3-metoxifenil)tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(2-hidroxifenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
- 65 2-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-metoxifenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida;
- 2-[(aminocarbonil)amino]-5-[2-(benciloxi)fenil]-N-[(3S)-piperidin-3-il]tiofeno-3-carboxamida.

ES 2 314 443 T3

17. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para utilizarse como un medicamento.

5 18. La utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos asociados con el cáncer.

10 19. La utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

15 20. La utilización según la reivindicación 19 en la que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (células no pequeñas), tumores cerebrales malignos, sarcomas, melanoma y linfoma.

21. La utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 como un agente antitumoral en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

20 22. La utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 como un agente dañino para el ADN en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

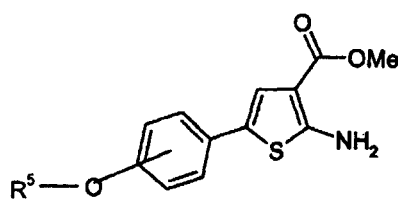
25 23. La utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones asociadas con el cáncer.

30 24. La utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico de infecciones asociadas con el cáncer.

35 25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente.

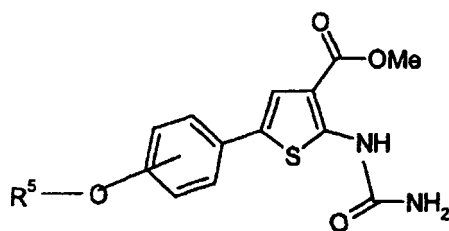
26. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende:

40 (a) la reacción de un 2-aminotiofeno mostrado a continuación como fórmula II



50 II

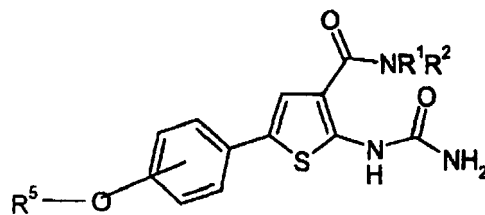
55 en la que un hidrógeno en la posición 2-amino se desplaza para formar una amida, mostrada como fórmula III a continuación



65 III

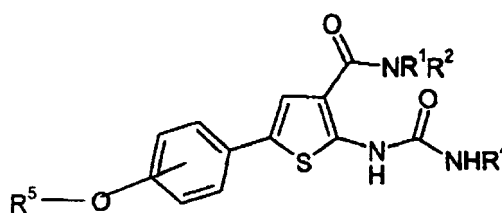
ES 2 314 443 T3

en la que el éster metílico se convierte en una amida utilizando la amina deseada junto con un complejo organometálico aluminato, para proporcionar el producto mostrado como fórmula IV a continuación:



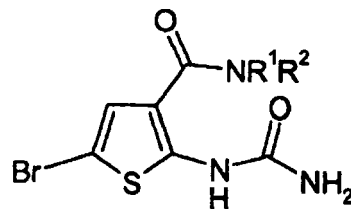
IV

15 en la que la amida se convierte en varias ureas secundarias sustituidas por la reacción con varios isocianatos para rendir el producto mostrado como fórmula V a continuación:



V.

30 27. La utilización de un compuesto de fórmula (VI) siguiente o una sal aceptable farmacéuticamente en la fabricación de un compuesto de fórmula (I) como se ha mostrado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-16.



VI