



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 343 196**

51 Int. Cl.:
C07D 495/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05851350 .8**

96 Fecha de presentación : **26.10.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1819711**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.08.2007**

54 Título: **Pirimidotienoindazoles capaces de inhibir tirosina quinasas del factor de crecimiento epidérmico.**

30 Prioridad: **27.10.2004 US 622640 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.07.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.07.2010

73 Titular/es:
**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es: **Zhang, Chengzhi;
Smith, Roger;
Wang, Gan;
Verma, Sharad y
Zhu, Qingming**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 343 196 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

Pirimidotienoindazoles capaces de inhibir tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico.

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos de N° de Serie 60/622.640; presentada el 27 de octubre de 2004.

10 La presente invención se refiere a nuevos pirimidotienoindazoles, a procedimientos para su preparación y a su uso para preparar medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de trastornos, especialmente de trastornos hiperproliferativos.

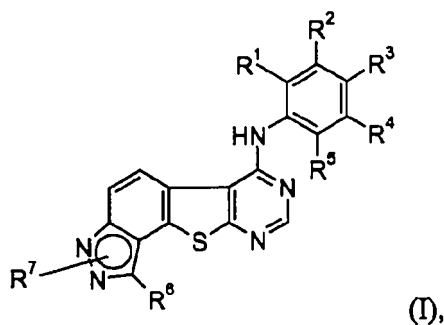
15 Los receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) comprenden una familia constituida por cuatro receptores tirosina quinasa conocidos HER1 (EGFR, ErbB1), HER2 (neu, Ebb2), HER3 (ErbB3) y HER4 (ErbB4). Estos receptores se activan por varios ligandos incluyendo EGF, TGF α , epirregulina, anfirregulina y herregulinas (neurregulinas). Los receptores de la familia HER generan cascadas de señalización celular que transducen la estimulación extracelular en acontecimientos intracelulares que controlan diversas funciones celulares incluyendo la proliferación, diferenciación y apoptosis. Estos receptores están elevados en un gran número de tumores sólidos y este aumento se ha asociado con la alteración del control celular normal, dando como resultado tumores más agresivos y un mal pronóstico de enfermedad. Los inhibidores de receptores de factor de crecimiento epidérmico han dado como resultado la estabilización o regresión del desarrollo tumoral en una amplia variedad de tipos tumorales (Holbro, T., Civenni, G., y Hynes, N. Exp Cell Res. 284: 99-110, 2003). Se cree que los compuestos de la presente invención proporcionan su efecto antiproliferativo a través de la inhibición de las actividades tirosina quinasa de los receptores de factor de crecimiento epidérmico (en particular ErbB 1 y ErbB2).

25 Los documentos US 5.679.683 (Pfizer) y WO 97/13760 (Glaxo Wellcome) describen compuestos tricíclicos capaces de inhibir tirosina quinasa de la familia de receptores de factor de crecimiento epidérmico.

30 Los documentos US 6.482.948 (Nippon Soda), US 6.130.223, US 6.495.557, WO 00/78767, WO 01/019369, WO 01/021620, US 2003/153585, US 2003/022906, US 2004/058940, US 2004/077664 y WO 02/072100 (Merck GmbH) describen compuestos tricíclicos como inhibidores de la PDE.

El documento WO 03/057149 (Bayer) describe heteropirimidinas y hetero-4-pirimidonas para el tratamiento de enfermedades mediadas por PDE7_B.

35 La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



50

en la que

55 R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo y halo;

R² se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo y halo;

60 R³ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, trifluorometoxi, benciloxi, benciloxi halogenado, benciloxi alquilado, piridoxi, piridoxi alquilado, piridoxi halogenado, piridilmetoxi, piridilmetoxi halogenado y *N*-morfolinilo, o

65 R² y R³, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de pirazol, en el que dicho anillo de pirazol puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo, bencilo, bencilo halogenado, piridilmetoxi y piridilmetoxi halogenado;

R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, ciano y halo;

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo y halo;

ES 2 343 196 T3

R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

R⁷ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo, o

5 R⁷ es un heterociclo seleccionado entre el grupo constituido por pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, o

10 R⁷ es alquilo seleccionado entre el grupo constituido por metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo y *t*-butilo, en el que dicho alquilo está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes R⁷⁻¹ seleccionados independientemente,

15 en la que R⁷⁻¹ se selecciona entre el grupo constituido por halo, hidroxilo, alcoxi, alquilsulfonilo y amino, o R⁷⁻¹ es alquilamino, en el que dicho alquilamino puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, o R⁷⁻¹ es alquenilamino, en el que dicho alquenilamino puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por oxo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-morfolinilo, *N*-piperidinilo, y *N*-piperazinilo, o

20 R⁷⁻¹ es un heterociclo seleccionado entre el grupo constituido por pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo, en el que dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo, *N*-piperazinilo, pirazinilo, bencilo y piridilmetilo, o R⁷ es alquenilo seleccionado entre el grupo constituido por alilo, prop-1-enilo, 2-metil-prop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, pent-1-enilo, pent-2-enilo, pent-3-enilo, pent-4-enilo, en el que dicho alquenilo está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes R⁷⁻² seleccionados independientemente, en los que R⁷⁻² es oxo, o en los que R⁷⁻² es alquilamino, en el que dicho alquilamino puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por oxo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquilamino; o su sal, solvato o solvato de la sal.

30 Dependiendo de su estructura, los compuestos de acuerdo con la invención puede existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por lo tanto, la invención se refiere a los enantiómeros o diastereómeros y a sus respectivas mezclas. Dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden separarse en constituyentes estereoisoméricamente unitarios de una manera conocida.

35 La invención también se refiere a tautómeros de los compuestos, dependiendo de la estructura de los compuestos.

Las *sales* para los propósitos de la invención son preferentemente sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención.

40 Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos (I) incluyen sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácido sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

45 Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos (I) también incluyen sales de bases habituales, tales como, por ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales sódicas y potásicas), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio obtenidas a partir de amoniaco o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, tales como, de forma ilustrativa y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, dihidroabietilamina, arginina, lisina, etilendiamina y metilpiperidina.

50 Los *solvatos* para los propósitos de la invención son los de las formas de los compuestos que se coordinan con moléculas de disolvente para formar un complejo en el estado sólido o líquido. Los hidratos son una forma específica de solvatos, en los que la coordinación es con agua.

55 Para los propósitos de la presente invención, los sustituyentes tienen los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa:

60 *Alquilo per se* y “*alc*” y “*alquilo*” en otros radicales representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6, o, en otra realización, de 1 a 4, o en otra realización más de 1 a 3 átomos de carbono, representado de forma ilustrativa metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

65 *Alquenilo* representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene uno o más dobles enlaces y de 2 a 6, o, en otra realización, de 2 a 4, o en otra realización más de 2 a 3 átomos de carbono, representando de forma ilustrativa alilo.

ES 2 343 196 T3

Alcoxi representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada ramificado que tiene de 1 a 6, o, en otra realización, de 1 a 4, o en otra realización más de 1 a 3 átomos de carbono y unidos por un átomo de oxígeno. Los ejemplos no limitantes incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, isohexoxi. Las expresiones “alcoxi” y “alquiloxi” pueden usarse como sinónimos.

Alquilamino representa un radical amino que tiene uno o dos (seleccionados independientemente) sustituyentes alquilo, representando de forma ilustrativa metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *terc*-butilamino, *n*-pentilamino, *n*-hexilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N* dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-*n*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilamino, *N*-*t*-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-*n*-pentilamino y *N*-*n*-hexil-*N*-metilamino.

Alquenilamino representa un radical amino que tiene uno o dos (seleccionados independientemente) sustituyentes alquenilo, representando ilustrativamente alilamino.

Alquilsulfoniloxi representa *-OS(O)₂alquilo.

Alquilsulfonilo representa *-S(O)₂alquilo.

Alcoxycarbonilo representa un radical alcoxi unido por un grupo carbonilo, por ejemplo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, *n*-pentoxycarbonilo y *n*-hexoxycarbonilo.

Arilo representa un radical carbocíclico mono- a tricíclico, que es aromático al menos en un anillo y está unido por un átomo de oxígeno, que tiene generalmente de 6 a 14 átomos de carbono, representando de forma ilustrativa fenilo, naftilo y fenantrenilo.

Heteroarilo representa un radical mono- o bicíclico que tiene generalmente de 5 a 10 y preferentemente 5 ó 6 átomos en el anillo y hasta 5 y preferentemente hasta 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, que es aromático al menos en un anillo. Puede estar unido por un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo. Si representa un biciclo, en el que un anillo es aromático y el otro no lo es, puede estar unido a ambos anillos. Son ejemplos ilustrativos tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo.

Heterociclilo representa un radical heterocíclico no aromático mono- o policíclico, preferentemente mono- o bicíclico que tiene de 4 a 10, o, en otra realización, de 5 a 8, o en otra realización más de 5 ó 6 átomos en el anillo y hasta 3, o, en otra realización, 1 ó 2 heteroátomos y/o grupos hetero seleccionados entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, SO y SO₂. Puede unirse por un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo. Son ejemplos ilustrativos tetrahydrofurano-2-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, perhidroazepinilo.

Piridilmetoxi representa un sustituyente piridilo unido al átomo de carbono de un grupo metoxi, por ejemplo 2-piridil-metoxi.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo.

Un símbolo de asterisco (*) al lado de un enlace representa el punto de unión en la molécula.

La representación de R⁷ en la fórmula (I) con un enlace directo en el anillo de pirazol aromático significa que un R⁷ puede unirse a uno de los dos átomos de nitrógeno en dicho anillo de pirazol aromático, es decir, al átomo de nitrógeno próximo al átomo de carbono sustituido con R⁶ o al otro.

Cuando la conjunción “o” conecta dos sentencias parciales de una reivindicación que propone definiciones alternativas para un sustituyente que puede estar presente en un número mayor que uno, dicha “o” también puede interpretarse como una “y”.

Si los radicales de los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los radicales, a menos que se indique otra cosa, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes. Se prefiere una sustitución con hasta tres sustituyentes iguales o diferentes. Se da preferencia muy particular a la sustitución con un sustituyente. Cuando una molécula que contiene nitrógeno está sustituida adicionalmente, la sustitución preferentemente no tiene lugar en el átomo de nitrógeno si dicha sustitución conduce a cuaternización de dicho átomo de nitrógeno, por ejemplo, en el caso de alquilación.

Excepto para los intermedios, los compuestos químicamente inestables son menos preferidos en el contexto de la presente invención. La expresión químicamente inestable pretende incluir condiciones en las que un compuesto está expuesto, cuando se administra a un paciente que lo necesita, tal como a condiciones ácidas o básicas del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, un compuesto químicamente inestable sería uno en el que dos sustituyentes de nitrógeno

ES 2 343 196 T3

u oxígeno están unidos a un solo átomo de carbono alifático. Otro ejemplo de un compuesto químicamente inestable sería uno en el que un grupo alcoxi está unido al carbono insaturado de un alqueno para formar un éter de enol. Además, un átomo de carbono alifático unido a oxígeno puede no sólo tener un sustituyente de cloro, bromo o yodo, y cuando cualquier grupo alquilo está unido a O, S o N, y tiene un sustituyente hidroxilo, entonces el sustituyente hidroxilo se separa por al menos dos átomos de carbono del O, S o N al que el grupo alquilo está unido.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I),

en la que

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, hidroxilo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, trifluorometoxi, benciloxi, benciloxi halogenado, piridoxi, mpiridoxi etilado, piridoxi etilado, piridoxi halogenado, piridilmetoxi, piridilmetoxi halogenado y *N*-morfolinilo, o

R² y R³, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de pirazol, en el que dicho anillo de pirazol puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 sustituyente bencilo;

R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciano y halo;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo y amino, o R⁷ es alquilo seleccionado entre el grupo constituido por metilo, etilo y *n*-propilo, en el que dicho alquilo está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷⁻¹,

en los que R⁷⁻¹ se selecciona entre el grupo constituido por halo, hidroxilo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, metil-sulfoniloxi, amino o

k⁷⁻¹ es alquilamino, en el que dicho alquilamino puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidroxilo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, metilsulfonilo, *N*-pirrolidinilo, y *N*-morfolinilo, o

R⁷⁻¹ es un heterociclo seleccionado entre el grupo constituido por *N*-pirrolidinilo, *N*-imidazolilo, *N*-morfolinilo, *N*-piperidinilo, *N*-piperazinilo, y *N*-tiomorfolinilo, en el que dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 sustituyente seleccionados independientemente entre el grupo constituido por metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, halo, hidroxilo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metoxietilo, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propiloxicarbonilo, *i*-propiloxicarbonilo, *n*-butiloxicarbonilo, *i*-butiloxicarbonilo, *t*-butiloxicarbonilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo, *N*-piperazinilo, pirazinilo, bencilo y piridilmetilo; o su sal, solvato o solvato de la sal.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I), en la que R¹, R² y R⁵ son hidrógeno, R³ es 2-piridilmetoxi y R⁴ es cloro. En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I), en la que R¹, R² y R⁵ son hidrógeno, R³ es flúor y R⁴ es cloro.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I), en la que R¹, R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno y R³ es 3-fluorobenciloxi.

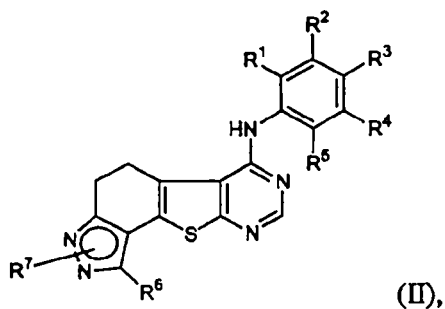
ES 2 343 196 T3

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar los compuestos de la fórmula (I), en la que un compuesto de fórmula (II)

5

10

15



20

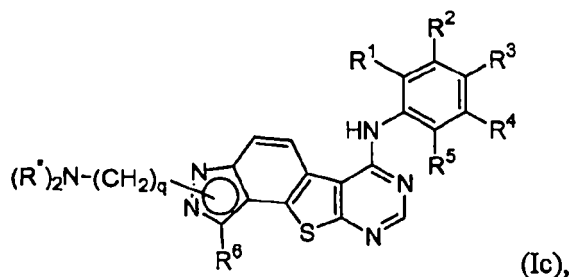
en la que R^1 a R^7 tienen el significado indicado anteriormente, se oxida con un agente de oxidación u oxidante, tal como DDQ.

25

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar los compuestos de la fórmula

30

35



40

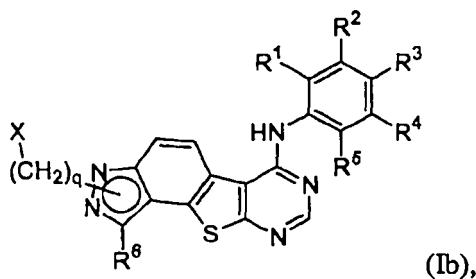
en la que R^1 a R^6 tienen el significado indicado anteriormente, q es 2, 3 ó 4, y R'' es hidrógeno, alquilo, o pueden unirse para formar un anillo heterocíclico,

45

en el que un compuesto de fórmula

50

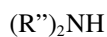
55



60

en la que R^1 a R^6 tienen el significado indicado anteriormente, q es 2, 3 ó 4, y X es halo o MsO , se hace reaccionar con un compuesto de fórmula

65



en la que R'' es hidrógeno, alquilo, o pueden unirse para formar un anillo heterocíclico.

ES 2 343 196 T3

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (II), así como un compuesto de fórmula (Ib) son precursores valiosos para fabricar un compuesto de la presente invención.

5 La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede ilustrarse por medio de los siguientes esquemas sintéticos. En estos esquemas, a menos que se designe específicamente otra cosa, R^1 - R^7 son como se han definido para la fórmula (I) anterior.

En general, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de la ruta indicada en el Esquema de Reacción 1. En este esquema, una ciclohexano-1-4-diona mono-protégida de fórmula (1) se deja reaccionar con un éster del ácido cianoacético de fórmula (2) en presencia de azufre y una base, para formar el éster del ácido aminotiofenocarboxílico bicíclico de fórmula (3). La reacción de este compuesto con formamidina o formamida da la tiopirimidona tricíclica de fórmula (4). La reacción del compuesto de fórmula (4) con un agente de halogenación tal como $POCl_3$ da el derivado de cloro de fórmula (5). El compuesto tricíclico de fórmula (5) se deja reaccionar con una anilina sustituida de fórmula (6) en presencia de una base y un disolvente polar tal como etanol para dar el intermedio de fórmula (7). La hidrólisis de (7) en condiciones ácidas acuosas proporciona la cetona de fórmula (8). La reacción de (8) con una *N,N*-dimetilamida dimetil acetal, tal como DMF dimetilacetal, da un intermedio de enaminona de fórmula (9). Después, este intermedio se condensa con una hidrazina de fórmula general $HO-(CH_2)_q-NHNH_2$ (en la que $q = 2, 3$ ó 4), para dar el compuesto de fórmula (10). La oxidación de (10) usando un reactivo tal como DDQ produce el compuesto de fórmula (Ia) [fórmula (I), en la que R^7 es un grupo alquilo hidroxi-sustituido]. Este compuesto de fórmula (Ia) puede convertirse en el compuesto de fórmula (Ib) correspondiente [(I), en la que R^7 es haloalquilo o alquilsulfoniloalquilo], por reacción de (Ia) con un agente de halogenación tal como $SOBr_2$ o con un cloruro de alcanosulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo. El compuesto de fórmula (Ib) puede convertirse en el compuesto de fórmula (Ic) [(I), en la que R^7 es alquilo sustituido con R^{7-1} , donde R^{7-1} es un amino, alquilamino o heterociclo] dejando que reaccione con una amina primaria o secundaria, tal como dietilamina, o con un heterociclo con nitrógeno opcionalmente sustituido, tal como una pirrolidina, una piperidina o una morfolina, con la condición de que el átomo de N del heterociclo siga estando sin sustituir.

30

(Esquema pasa a página siguiente)

35

40

45

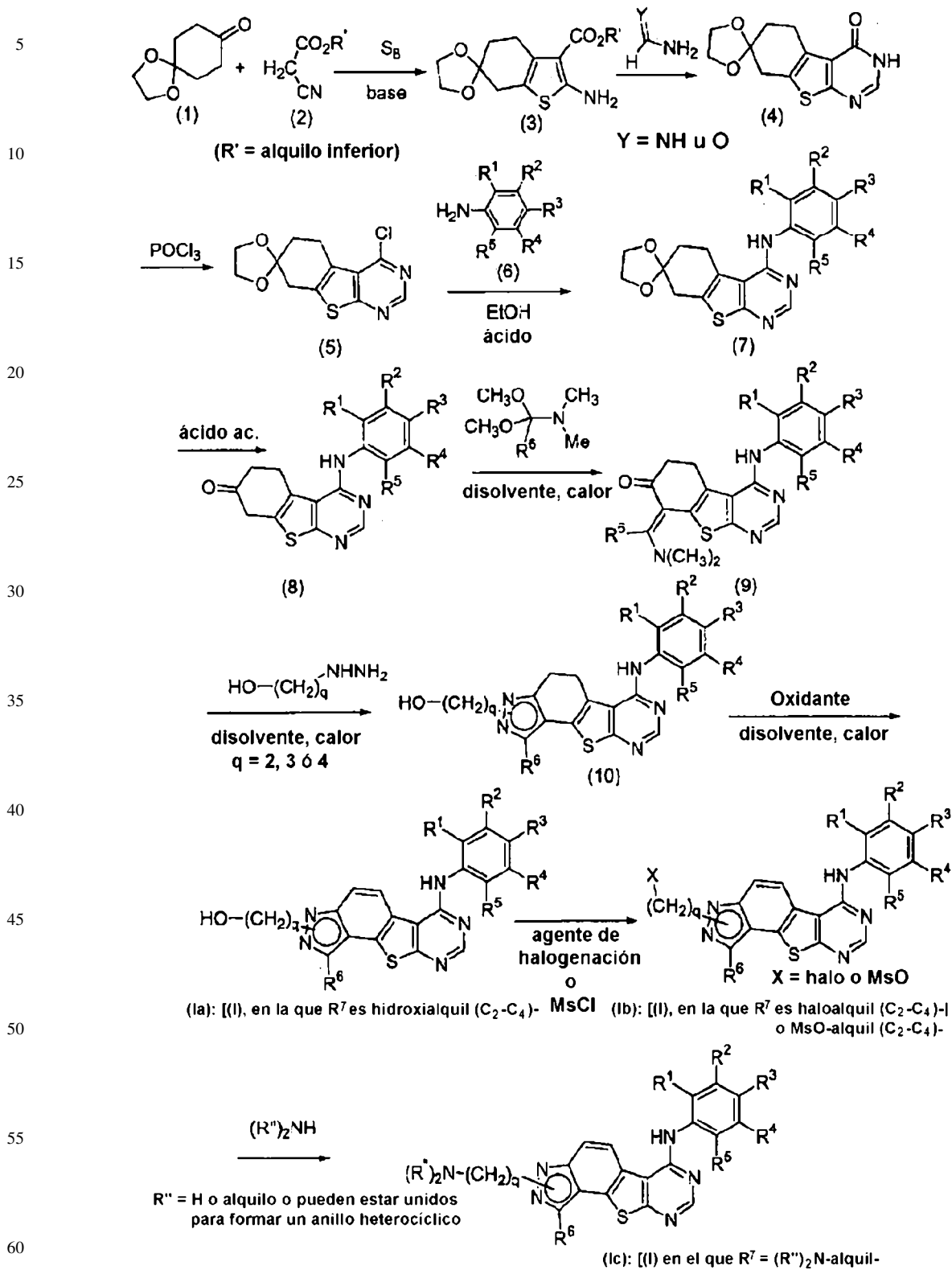
50

55

60

65

Esquema de Reacción 1



El compuesto (10) descrito en el Esquema de Reacción 1 puede proporcionar mezclas regioisoméricas en las que la localización del grupo R⁷ puede estar en un átomo de nitrógeno del anillo de pirazol condensado. Estos regioisómeros pueden separarse, cuando se desee, por procedimientos cromatográficos convencionales. Sin embargo, los Esquemas

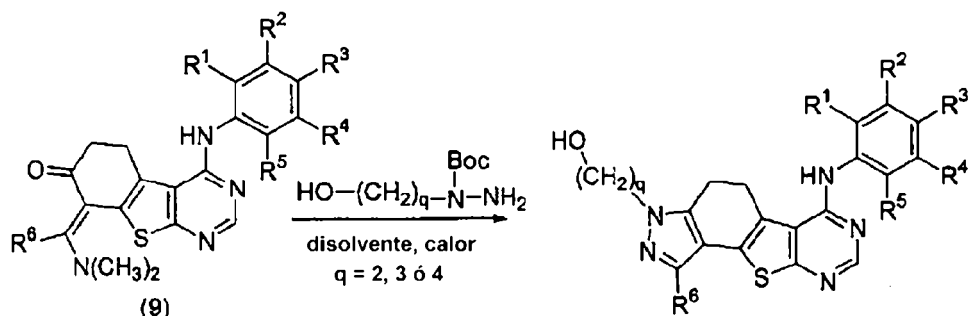
ES 2 343 196 T3

de Reacción 2 y 3 ilustran procedimientos generales para preparar los regioisómeros individuales del compuesto (10), y su uso posterior para preparar los compuestos de fórmula (I).

5

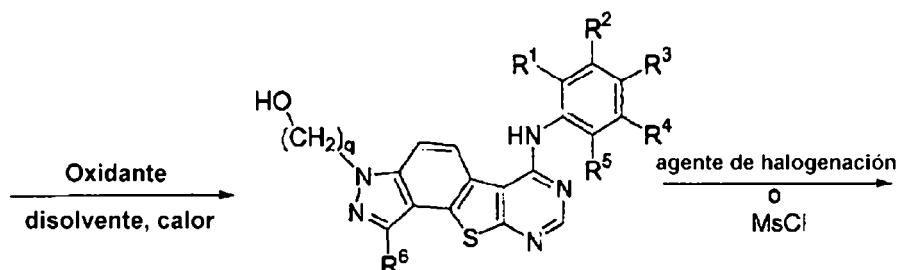
Esquema de Reacción 2

10



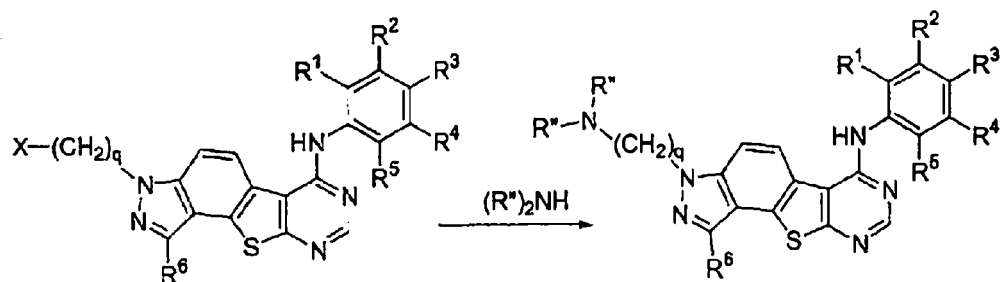
(10a): [(I), en la que R⁷ es hidroxialquil (C₂-C₄)-

25



(1a-1): [(I), en la que R⁷ es hidroxialquil (C₂-C₄)-

40



(1b-1): [(I), en la que R⁷ es haloalquil (C₂-C₄)-l
o MsO-alquil (C₂-C₄)-

(1c-1): [(I), en la que R⁷ = (R'')₂N-alquil-

R'' = H o alquilo o pueden estar unidos
para formar un anillo heterocíclico

X = halo o MsO

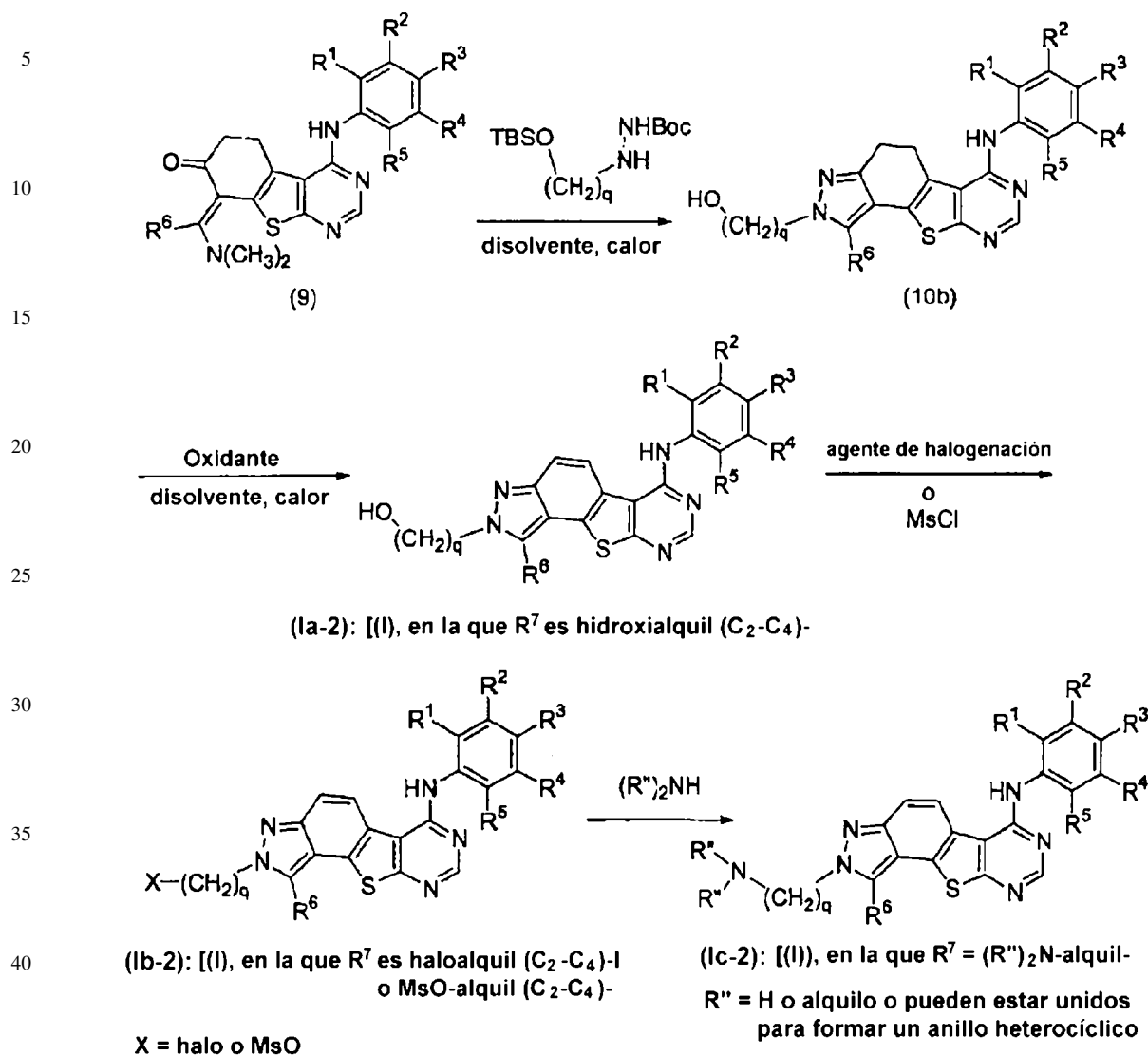
55

En el Esquema de Reacción 2, la reacción que forma el anillo de pirazol se realiza usando la enamina de fórmula (9) y un carboxilato de 1-hidroxialquilhidrazina de fórmula general HO-(CH₂)_q-N(NH₂)-CO₂alquilo, en la que q es 2, 3 ó 4. Por este procedimiento, se prepara el regioisómero de fórmula (10a). La reacción de (10a) con DDQ, seguido de tratamiento con un agente generador de halo o de sulfonación de manera análoga a la que se ha descrito en el Esquema de Reacción 1, proporciona el regioisómero de fórmula (Ib-1). La reacción de (Ib-1) con (R'')₂NH proporciona el regioisómero de fórmula (Ic-1).

65

ES 2 343 196 T3

Esquema de Reacción 3



En el Esquema de Reacción 3 se ilustra la preparación de los compuestos de las fórmulas 10b, Ia-2, Ib-2 y Ic-2, ejemplos del otro regioisómero de fórmula (I). El anillo de pirazol se forma en la primera etapa de este esquema: una hidrazina doblemente protegida, concretamente 2-*tert*-butildimetilsililoxi-1-*tert*-butiloxycarbonil-alquilhidrazina, se deja reaccionar con el compuesto de fórmula (9), proporcionando el compuesto de fórmula (10b). Después, la preparación de compuestos de fórmula (Ia-2) y (Ib-2) se realiza de una manera idéntica a la que se ha descrito para las fórmulas (Ia-1) y (Ib-1): El hidroxi-alquilpirazol (Ia-2) se convierte en (Ib-2) por halogenación o alquilsulfonilación, y después (Ib-2) se convierte en (Ic-2) por reacción con una amina de fórmula general (R'')₂NH.

Usando estos procedimientos generales y ajustando los materiales de partida y condiciones según sea necesario, un experto en la materia puede preparar los compuestos de la invención.

Pueden prepararse compuestos adicionales de fórmula (I) a partir de otros compuestos de fórmula (I) por elaboración de grupos funcionales presentes. Dichas elaboración incluye, pero sin limitación, reactivos de hidrólisis, reducción, oxidación, alquilación, acilación, esterificación, amidación y deshidratación. Dichas transformaciones pueden requerir en algunos casos el uso de grupos protectores mediante los procedimientos que se describen en T. W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: Nueva York, (1999). Dichos procedimientos deben iniciarse después de la síntesis del compuesto deseado o en otro lugar en la ruta sintética que será fácilmente evidente para un experto en la materia.

Los compuestos de acuerdo con la invención presentan un espectro de actividad farmacológica y farmacocinética útil imprevisible. Por lo tanto, son adecuados para su uso como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos en seres humanos y animales.

ES 2 343 196 T3

Los compuestos de acuerdo con la invención son, debido a sus propiedades farmacológicas, útiles en solitario o en combinación con otros componentes activos para tratar y/o prevenir trastornos hiperproliferativos, especialmente cáncer.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la invención. En otra realización, la presente invención proporciona un medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la invención junto con una o más sustancias excipientes o vehículos farmacológicamente seguros, y también su uso para los fines mencionados anteriormente.

10 El compuesto activo puede actuar por vía sistémica y/o local. Para este fin, puede administrarse de una forma adecuada, tal como por ejemplo, por administración oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, oftálmica u ótica o en forma de un implante o endoprótesis. El compuesto activo puede administrarse en formas adecuadas para estos modos de administración.

15 Las formas adecuadas de administración oral son aquellas de acuerdo con la técnica anterior que funcionan liberando el compuesto activo rápidamente y/o de una forma modificada o controlada, y que contienen el compuesto activo en una forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como por ejemplo comprimidos (que están recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o recubrimientos que se disuelven después de un retraso de tiempo o recubrimientos insolubles que controlan la liberación del compuesto activo), comprimidos o películas/oblas que se disgregan rápidamente en la cavidad oral o películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, polvos, emulsiones, suspensiones y soluciones.

Puede realizarse una administración parenteral, evitando una etapa de absorción (por ejemplo, por administración intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incluyendo la absorción (por ejemplo, por administración intramuscular, subcutánea, intracutánea o intraperitoneal). Las formas de administración parenteral adecuadas son, por ejemplo, formulaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados y polvos estériles.

30 Las formas de administración adecuadas para los otros modos de administración son, por ejemplo, dispositivos de inhalación (tales como, por ejemplo, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones y pulverizaciones; comprimidos o películas/oblas para administración lingual, sublingual o bucal o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas y oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones o mezclas de agitación), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos, lociones lechosas, pastas, espumas, polvos de espolvoreo, implantes o endoprótesis.

35 Los compuestos activos pueden convertirse en las formas de administración mencionadas anteriormente de una forma conocida por el experto en la materia y de acuerdo con la técnica anterior usando adyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Los últimos incluyen por ejemplo excipientes (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol, etc.), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitán, etc.), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros naturales y/o sintéticos (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como óxidos de hierro) o agentes correctores del sabor y/u olor.

45 En general se ha demostrado ventajoso para la administración parenteral administrar cantidades diarias de aproximadamente 0,001 a 300 mg/kg de peso corporal y preferentemente de aproximadamente 0,10 a 150 mg/kg de peso corporal para obtener resultados eficaces.

50 Sin embargo puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas anteriormente, dependiendo del peso corporal, el modo de administración, la respuesta del paciente individual al compuesto activo, el tipo de preparación y el momento o intervalo de administración.

55 Los porcentajes en los ensayos y ejemplos a continuación son, a menos que se indique otra cosa, en peso; las partes son en peso. Las proporciones de disolvente, proporciones de dilución y concentraciones descritas para soluciones de líquido/líquido se basan cada una en el volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y Acrónimos

60 Cuando se usan las siguientes abreviaturas a lo largo de la divulgación, tienen los siguientes significados:

ac.	acuoso
65 Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
CDCl ₃ - <i>d</i>	cloroformo- <i>d</i>

ES 2 343 196 T3

	CD ₂ Cl ₂ - <i>d</i> ₄	cloruro de metileno- <i>d</i>
	CD ₃ OD- <i>d</i> ₄	metanol- <i>d</i> ₄
5	Celite®	marca de tierra de diatomeas, Celite Corporation
	d	doblete
	dd	doblete de dobletes
10	DDQ	2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
	DMF	<i>N,N</i> -dimetil formamida
15	DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido- <i>d</i> ₆
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
20	equiv.	equivalente(s)
	h	hora(s)
25	RMN ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	CLEM	cromatografía líquida/espectroscopía de masas
30	min	minuto(s)
	Me	metilo
35	MeOH	metanol
	EM	espectrometría de masas
	Ms	metanosulfonilo (mesilo)
40	ta	temperatura ambiente
	TR	tiempo de retención (HPLC)
45	s	singlete
	t	triplete
	td	triple doblete
50	TFA	ácido trifluoroacético

Procedimientos Analíticos Generales

55 La estructura de los compuestos representativos de esta invención se confirmó usando los siguientes procedimientos.

Los espectros de masa de impacto de electrones (EM-IE) se obtuvieron con un espectrómetro de masas Hewlett Packard® 5989A equipado con un Cromatógrafo de Gases Hewlett Packard® 5890 con una columna J & W DB-5 (revestimiento de 0,25 μM; 30 m x 0,25 mm). La fuente de iones se mantiene a 250°C y los espectros se exploraron a 50-800 amu a 2 segundos por exploración.

Los espectros de masas por cromatografía líquida a alta presión-electronebulización (CL-EM) se obtuvieron usando:

65 (A) una HPLC Hewlett-Packard® 1100 equipada con una bomba cuaternaria, un detector de longitud de onda variable ajustado a 254 nm, una columna YMC pro C-18 (2 x 23 mm, 120A) y un espectrómetro de masas con trampa de iones Finnigan® LCQ con ionización por electronebulización. Los espectros se exploraron

ES 2 343 196 T3

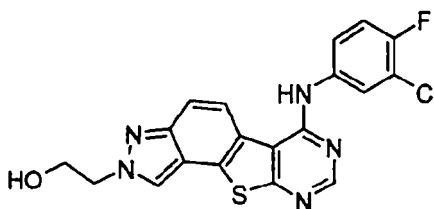
a 120-1200 amu usando un tiempo de iones variable de acuerdo con el número de iones en la fuente. Los eluyentes fueron A: acetonitrilo al 2% en agua con TFA al 0,02% y B: agua al 2% en acetonitrilo con TFA al 0,018%. Se usa elución con gradiente de B del 10% al 95% durante 3,5 minutos a un caudal de 1,0 ml/min con un mantenimiento inicial de 0,5 minutos y un mantenimiento final a B al 95% de 0,5 minutos. El tiempo de realización total es de 6,5 minutos. o

(B) sistema de HPLC Gilson® equipado con dos bombas Gilson 306, un Automuestreador Gilson 215, un detector de series de diodos Gilson®, una columna YMC Pro C-18 (2 x 23 mm, 120 Å) y un espectrómetro de masas de cuadrupolo único Micromass LCZ con ionización por electronebulización z-spray. Los espectros se exploraron a 120-800 amu durante 1,5 segundos. Los datos de ELSD (Detector Evaporativo de Dispersión de Luz) también se adquieren como un canal análogo. Los eluyentes fueron A: acetonitrilo al 2% en agua con TFA al 0,02% y B: agua al 2% en acetonitrilo con TFA al 0,018%. Se usa elución con gradiente de B del 10% al 90% durante 3,5 minutos a un caudal de 1,5 ml/min con un mantenimiento inicial de 0,5 minutos y un mantenimiento final de B al 90% de 0,5 minutos. El tiempo de realización total es de 4,8 minutos. Se usa una válvula de intercambio adicional para cambiar la columna y la regeneración.

Se realiza una espectroscopía de RMN ¹H unidimensional convencional en espectrómetros de 300 MHz Varian® Mercury-plus. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados obtenidos en Cambridge Isotope Labs®, y se transfirieron a tubos de RMN Wihnad® de 5 mm de DI. Los espectros se adquirieron a 293 K. Los desplazamientos químicos se registraron en la escala ppm y se referenciaron a las señales de disolvente apropiadas, tales como 2,49 ppm para DMSO-*d*₆, 1,93 ppm para CD₃CN-*d*₃, 3,30 ppm para CD₃OD-*d*₄, 5,32 ppm para CD₂Cl₂-*d*₂ y 7,26 ppm para CDCl₃-*d* para espectros de ¹H.

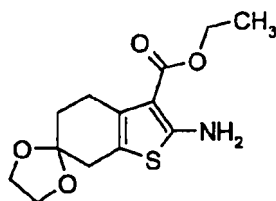
Ejemplo 1

*Preparación de 2-[6-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-10-tia-2,3,7,9-tetraazaciclopenta[*a*]fluoren-2-il]-etanol*



Etapas 1

Preparación de 2-amino-4,7-dihidro-5H-espiro[1-benzotiofeno-6,2'-[1,3]dioxolano]-3-carboxilato de etilo

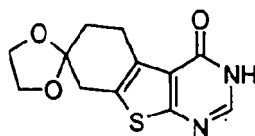


A 600 ml de etanol se les añadieron secuencialmente 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (25,0 g, 0,160 mol), cloroacetato de etilo (18,1 g, 0,160 mol), morfolina (14,0 g, 0,160 mol) y azufre (5,5 g, 0,160 mol). Los contenidos heterogéneos se agitaron a temperatura ambiente durante 4 días, después de lo cual todo el azufre se había disuelto. Los contenidos homogéneos se concentraron a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (200 ml). La mezcla se lavó con agua (200 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo el producto deseado en forma de un aceite de color oscuro (45,0 g, al 99%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,20 (s, 2H), 4,10 (c, 2H), 3,87 (s, 4H), 2,66 (t, 2H), 2,59 (s, 2H), 1,71 (t, 2H), 1,18 (t, 3H); TR de CLEM = 2,58 min; [M+H]⁺ = 284,2.

ES 2 343 196 T3

Etapa 2

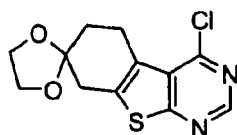
Preparación de 3,5,6,8-tetrahidro-4H-espiro[1-benzotieno[2,3-d]pirimidin-7,2'-[1,3]dioxolan]-4-ona



A una solución en agitación de 2-amino-4,7-dihidro-5H-espiro[1-benzotiofeno-6,2'-[1,3]dioxolano]-3-carboxilato de etilo (40,0 g, 0,142 mol) en formamida (225 ml) se le añadió formiato amónico (17,8 g, 0,282 mol). La mezcla resultante se agitó a 140°C durante 16 h, después de lo cual el contenido heterogéneo se retiró del calor y se dejó enfriar a ta. El contenido se filtró, la torta de filtro sólida se lavó con agua (2 x 60 ml) y se secó por succión durante una noche, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (33,0 g, al 88%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,35 (s ancho, 1H), 8,00 (s, 1H), 3,92 (s, 4H), 2,95 (t, 2H), 2,91 (s, 2H), 1,83 (t, 2H); TR de CLEM = 1,87 min; [M+H]⁺ = 265,2.

Etapa 3

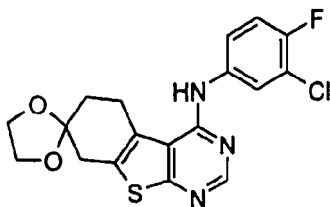
Preparación de 4-cloro-5,8-dihidro-6H-espiro[1-benzotieno[2,3-d]pirimidin-7,2'-[1,3]dioxolano]



A una solución en agitación de 3,5,6,8-tetrahidro-4H-espiro[1-benzotieno[2,3-d]pirimidin-7,2'-[1,3]dioxolan]-4-ona (20,0 g, 0,076 mol) en POCl₃ (200 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (200 ml) durante un periodo de 15 min. Las mezclas resultantes se dejaron calentar a ta y se calentaron a 80°C. Después de 3 h, el contenido se retiró del calor y se dejó enfriar a ta. La mezcla heterogénea se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml) y se concentró de nuevo para retirar los materiales volátiles. Después, el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml) y la mezcla heterogénea se vertió en una mezcla en agitación de hielo-agua/NaHCO₃ ac. (800 ml). Después de 5 min en agitación, el contenido (pH = 7) se filtró y la torta de filtro sólida se lavó con agua. El producto se secó en una estufa de vacío durante una noche, proporcionando el producto deseado (20,7 g, al 97%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,82 (s, 1H), 3,97 (s, 4H), 3,10 (t, 2H), 3,07 (s, 2H), 1,95 (t, 2H); TR de CLEM = 2,45 min; [M+H]⁺ = 283,1.

Etapa 4

Preparación de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,8-dihidro-6H-espiro[1-benzotieno[2,3-d]pirimidin-7,2'-[1,3]dioxolan]-4-amina



A una solución en agitación de 4-cloro-5,8-dihidro-6H-espiro[1-benzotieno[2,3-d]pirimidin-7,2'-[1,3]dioxolano] (7,0 g, 24,8 mmol) en etanol (100 ml) se le añadieron 4-fluoro-3-cloroanilina (3,6 g, 24,8 mmol) y HCl (4 N en dioxano, 0,05 ml). El contenido se calentó a reflujo durante 5 h, después de lo cual el contenido se retiró del calor y se dejó enfriar a ta. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo en bruto se suspendió en NaHCO₃ ac. (100 ml) y se agitó durante 15 min. El contenido se filtró de nuevo y la torta de filtro sólida se lavó con agua. El sólido de color amarillo recogido se trituró con éter dietílico (50 ml), proporcionando el producto final (5,5 g, al 57%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,41 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,35 (t, 1H), 3,97 (s, 4H), 3,22 (t, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,93 (t, 2H); TR de CLEM = 3,26 min; [M+H]⁺ = 392,3.

ES 2 343 196 T3

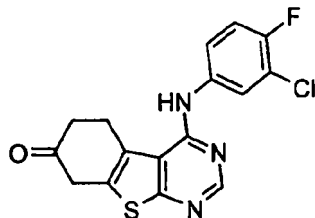
Etapa 5

Preparación de 4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-benzo[4.5]tieno[2,3-d]pirimidin-7-ona

5

10

15



20

A una solución en agitación de ácido acético/agua (4:1, 300 ml) se le añadió *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,8-dihidro-6H-espiro[1-benzotieno[2,3-d]pirimidin-7,2'-[1,3]dioxolan]-4-amina (5,5 g, 14 mmol) y el contenido se calentó a 80°C durante 12 h. La mezcla de color oscura se enfrió a ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se suspendió en NaHCO₃ ac. (1 N, 100 ml), se agitó durante 10 min y se filtró. El sólido filtrado se trituró con éter dietílico (100 ml), proporcionando el producto deseado (4,8 g, al 98%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,64 (s, 2H); TR de CLEM = 3,01 min; [M+H]⁺ = 348,2.

25

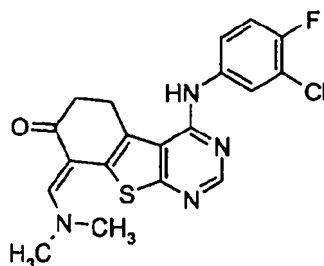
Etapa 6

Preparación de 4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-8-dimetilaminometileno-5,8-dihidro-6H-benzo[4.5]tieno[2,3-d]pirimidin-7-ona

30

35

40



45

Se preparó una suspensión de 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,8-dihidro-6H-benzo[4.5]tieno[2,3-d]pirimidin-7-ona (8,0 g, 0,023 mol) en tolueno (80 ml) y se añadió *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (3,2 ml, 0,024 mol). La suspensión de color naranja se volvió de color púrpura oscuro tras el calentamiento en un baño de aceite a 80°C. Después de 1 h, el disolvente se evaporó al vacío, proporcionando un sólido de color pardo medio que se llevó directamente a la siguiente etapa. TR de CLEM = 3,06 min; [M+H]⁺ = 403,2.

50

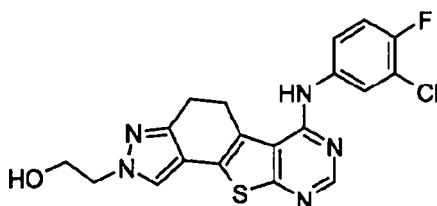
Etapa 7

Preparación de 2-[16-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-4,5-dihidro-2H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-2-il]etanol

55

60

65

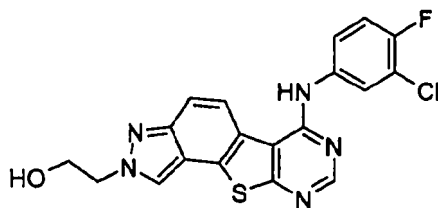


ES 2 343 196 T3

A una solución en agitación de 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-8-dimetilaminometileno-5,8-dihidro-6*H*-benzo [4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-ona (0,023 mol) en etanol (93 ml) se le añadió hidroxietil hidrazina (2,14 g, 0,024 mol). La suspensión se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 3 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido resultante se secó por filtración al vacío en un embudo Buchner durante 2 h para producir un sólido en polvo de color naranja (7,68 g, al 80%). La RMN ¹H indica una mezcla de regioisómeros (3:2 en favor del ejemplo 1). El lote anterior (7,2 g) de alcohol se combinó con otro lote (3,0 g, proporción 3:1 de regioisómero a favor del ejemplo 1) y se calentó casi a homogeneidad en metoxibenceno (250 ml) a la temperatura de reflujo. La mezcla se enfrió a 80°C y se añadió EtOH (100 ml) mientras se mantenía la temperatura interna a aproximadamente 80°C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación. Precipitó un sólido de color naranja y se recogió por filtración al vacío (8,5 g, proporción 7:3 de regioisómeros en favor del ejemplo 1). El sólido recogido se transfirió en un matraz, se calentó de nuevo a reflujo con metoxibenceno (300 ml), se enfrió a aproximadamente 80°C y se diluyó con EtOH (150 ml). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. El sólido de color naranja se recogió por filtración al vacío (3,8 g, pureza regioisomérica al 93% por CL). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,58 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 4,93 (t, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,75 (dt, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,94 (t, 2H); TR de CLEM = 2,78 min; [M+H]⁺ = 416,4.

Etapa 8

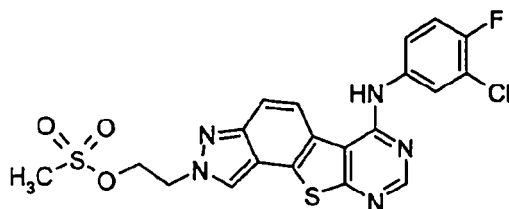
Preparación de 2-[6-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-10-tia-2,3,7,9-tetraazaciclopenta[*a*]fluoren-2-il]-etanol



A una solución en agitación de 2-[6-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-4,5-dihidro-2*H*-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-*e*]indazol-2-il]etanol (2,6 g, 6,25 mmol) en dioxano (25 ml) se le añadió 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (2,1 g, 9,38 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2,5 h. El sólido se filtró y se separó por cromatografía en columna (cloruro de metileno al 90%/metanol al 10%), dando 2-[6-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-10-tia-2,3,7,9-tetraazaciclopenta[*a*]fluoren-2-il]-etanol en forma de un sólido de color pardo (3,0 g, rendimiento del 116% que contenía algo sobre gel de sílice). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,25 (s a, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,40 (t, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,40 (t, 1 H), 4,50 (t, 2 H), 3,90 (t, 2 H); TR de CLEM = 2,95 min; [M+H]⁺ = 414,2.

Ejemplo 2

Preparación de 2-[6-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-10-tia-2,3,7,9-tetraaza-ciclopenta[*a*]fluoren-2-il]-etil éster del ácido metanosulfónico

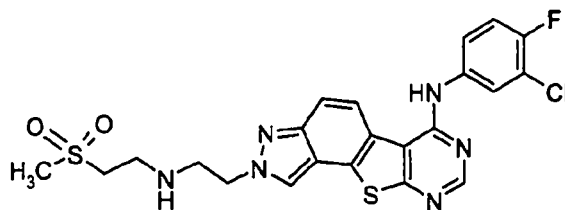


A una solución en agitación de 2-[6-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-10-tia-2,3,7,9-tetraazaciclopenta[*a*]fluoren-2-il]-etanol (2,53 g, 6,11 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se le añadió anhídrido metanosulfónico (2,1 g, 12,23 mmol) y piridina (0,965 g, 12,23 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido se filtró, se trituró adicionalmente con éter dietílico y se secó al horno durante una noche, dando 2-[6-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-10-tia-2,3,7,9-tetraaza-ciclopenta[*a*]fluoren-2-il]-etil éster del ácido metanosulfónico en forma de un sólido de color pardo (2,0 g, al 66,5%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,30 (s a, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,80 (t, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,40 (t, 1 H), 5,00 (t, 2 H), 3,90 (t, 2 H), 3,80 (s, 3 H); TR de CLEM = 3,29 min; [M+H]⁺ = 492,1.

ES 2 343 196 T3

Ejemplo 3

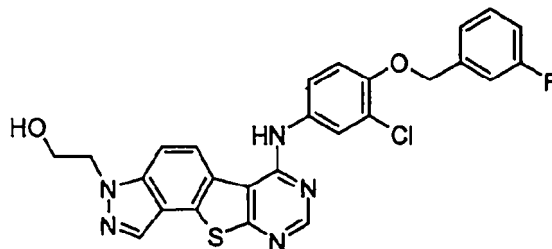
Preparación de (3-Cloro-4-fluoro-fenil)-{2-[2-(2-metanosulfonil-etilamino)-etil]-2H-10-tia-2,3,7,9-tetraaza-ciclopenta[a]fluoren-6-il}-amina



A una solución en agitación de 2-[6-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-10-tia-2,3,7,9-tetraaza-ciclopenta[a]fluoren-2-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (190 mg, 0,39 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (99 mg, 0,77 mmol) y 2-aminoetilmetilsulfona (143 mg, 1,16 mmol). Se calentó a 80°C durante una noche. La mezcla en bruto se diluyó con metanol (5 ml) y se separó por HPLC prep. Las fracciones de HPLC prep. se recogieron y el disolvente se retiró al vacío. El sólido se disolvió de nuevo con acetato de etilo (15 ml) y agua (10 ml) y se añadió una solución sat. de carbonato sódico (3 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. La evaporación de los disolventes dio (3-cloro-4-fluoro-fenil)-{2-[2-(2-metanosulfoniletilamino)-etil]-2H-10-tia-2,3,7,9-tetraaza-ciclopenta[a]fluoren-6-il}-amina en forma de un sólido de color blanco (10,3 mg, al 5,1%) RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,25 (s a, 1 H), 8,80 (d, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 8,40 (t, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,60 (t, 1 H), 7,40 (t, 1 H), 4,60 (t, 2 H), 3,20 (t, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 2,10 (t, 2 H), 2,05 (t, 2 H); TR de CLEM = 2,89 min; [M+H]⁺ = 519,2.

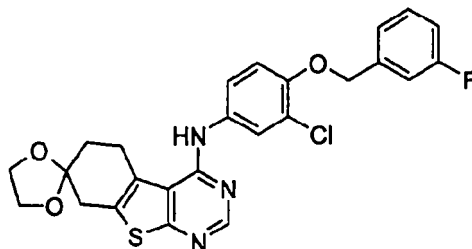
Ejemplo 21

Preparación de 2-[6-((3-cloro-4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-3H-pirimidó[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-3-etanol



Etapa 1

Preparación de N-(3-Cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina)-5,8-dihidro-6H-espiro[1-benzotieno[2,3-d]pirimidin-7,2'-[1,3]dioxolano]-4-amina



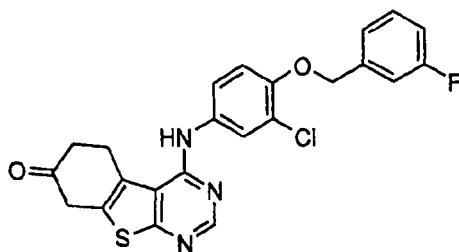
A 2-propanol (300 ml) se le añadieron secuencialmente 4-cloro-5,8-dihidro-6H-espiro[1-benzotieno[2,3-d]pirimidin-7,2'-[1,3]dioxolano] (20,7 g, 73,2 mmol), 3-Cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina (18,4 g, 73,2 mmol) y HCl en dioxano (4 N, 0,92 ml). La suspensión se agitó con calentamiento a 80°C, después de lo cual el contenido se volvió de color pardo y homogéneo. Después de 15 h, la mezcla heterogénea de color naranja-amarillo oscuro se retiró del calor y se dejó enfriar a ta. El contenido se filtró y el producto sólido recogido se secó al vacío. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en CH₃OH (50 ml), después de lo cual se produjo la formación de un

ES 2 343 196 T3

segundo extracto de producto. Se recogió el segundo extracto y de este filtrado también puede obtenerse un tercer extracto. Los extractos de producto sólido se combinaron, proporcionando el producto final (33,5 g, al 92%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,90 (t, 2H), 3,00 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,97 (s, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,11-7,30 (m, 4H), 7,41-7,55 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,39 (s, 1H); TR de CLEM = 3,63 min; [M+H]⁺ = 498,3.

Etapa 2

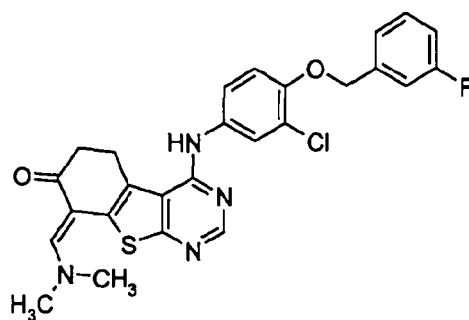
Preparación de *N*-(3-Cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina)-5,8-dihidro-6*H*-benzo[4.5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-ona



A una solución en agitación de ácido acético/H₂O (4:1, 600 ml) se le añadió *N*-(3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina)-5,8-dihidro-6*H*-espiro[1-benzotieno[2,3-*d*]pirimidin-7,2'-[1,3]dioxolan]-4-amina (34,8 g, 69,8 mmol) y el contenido se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de color oscuro se enfrió a ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se suspendió en una solución ac. 1 N de NaHCO₃ (500 ml), se agitó durante 10 min y se filtró. El sólido recogido se lavó vigorosamente de nuevo con H₂O (500 ml) y se filtró, proporcionando el producto deseado, que se secó al vacío con calentamiento a 40°C durante 24 h. El producto final se recogió (30,8 g, al 97%) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,66 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,74 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,14-7,32 (m, 4H), 7,40-7,52 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,39 (s, 1H); TR de CLEM = 3,50 min; [M+H]⁺ = 454,1.

Etapa 3

Preparación de *N*-(3-Cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina)-8-dimetilaminometileno-5,8-dihidro-6*H*-benzo[4.5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-ona

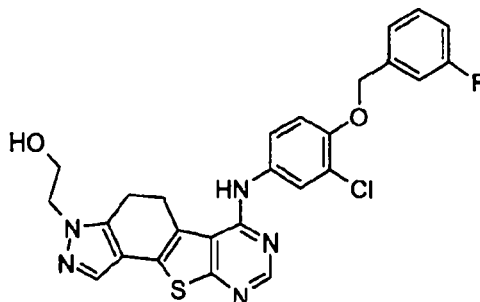


A 150 ml de tolueno se le añadieron *N*-(3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina)-5,8-dihidro-6*H*-benzo[4.5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-ona (9,6 g, 18 mmol) y dimetilformamida-dimetilacetal (4,78 ml, 36 mmol). El contenido se agitó a 70°C durante 4 h, después de lo cual se dejó enfriar a ta. La mezcla heterogénea se filtró y el sólido recogido se lavó con acetona (5 ml) y se secó a alto vacío. El producto vinal se recogió (7,0 g, al 70%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) (rotámetro principal) δ 2,53 (t, 2H), 3,10 (s, 6H), 3,24 (t, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,10-7,21 (m, 3H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,15-8,40, (s ancho, 1H), 8,30 (s, 1H); TR de CLEM = 3,75 min; [M+H]⁺ = 509,2.

ES 2 343 196 T3

Etapa 4

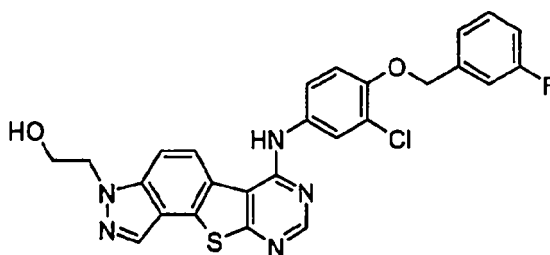
Preparación de 2-[6-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)-4,5-dihidro-3H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-3-il]etanol



A 200 ml de etanol se le añadieron *N*-(3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina)-8-dimetilaminometileno-5,8-dihidro-6*H*-benzo[4.5]tieno[2,3-d]pirimidin-7-ona (12,0 g, 23,6 mmol) y después 2-*terc*-butiloxycarbonil-2-hidroxi-etilhidrazina (6,23 g, 35,4 mmol) en forma de una solución de 50 ml de etanol mediante un embudo de adición durante un periodo de 5 minuto. Los reactivos se agitaron a la temperatura de reflujo durante 24 h, después de lo cual se retiraron del calor y se dejaron enfriar a ta. Después, la mezcla heterogénea se enfrió a 0°C, se retiró un sólido de color castaño claro por filtración y se secó a alto vacío, proporcionando 9,8 g (al 65%) de sólido. Después, este sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml) y se enfrió a 0°C. A la suspensión en agitación se le añadió TFA (60 ml, al 99%) mediante un embudo de adición durante un periodo de 15 minutos, tiempo durante el cual el contenido se volvió de color pardo oscuro y homogéneo. La mezcla se agitó con calentamiento a ta durante un periodo de 12 h. El contenido se concentró a aproximadamente el 10% de su volumen original, se diluyó con CH₂Cl₂/H₂O (100 ml, 2:1) y se agitó con refrigeración a 0°C. A la mezcla en agitación se le añadieron 175 ml de NaOH ac. 1 N, proporcionando una mezcla a pH = 10 que se volvió heterogénea tras la adición completa de la base. La mezcla heterogénea se filtró y la torta de filtro se lavó con agua. El sólido recogido se recrystalizó en etanol, formando el producto final (4,0 g, al 67%, al 44% para las dos etapas) en forma de un sólido de color castaño claro. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 3,02 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,66 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,10-7,30 (m, 4H), 7,40-7,53 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,38 (s, 1H); TR de CLEM = 3,30 min; [M+H]⁺ = 522,1.

Etapa 5

Preparación de 2-[6-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)-3H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-3-il]etanol

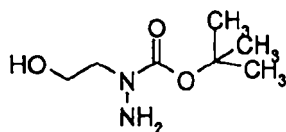


A una solución en agitación de 2-[6-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)-4,5-dihidro-3H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-3-il]etanol (100 mg, 0,19 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió 2,3-dicloro-5,6-dicyanobenzoquinona (65 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2,5 h. El sólido se filtró y se separó por cromatografía en columna (cloruro de metileno al 90%/metanol al 10%), dando el producto deseado con algo de impureza (aproximadamente pureza al 75% por CLEM). Después, se cristalizó en metanol, dando 2-[6-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)-3H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-3-il]etanol puro en forma de un sólido de color pardo (7,5 mg, rendimiento del 7,5%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,50 (d, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,35- 7,20 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 4,90 (s a, 1H), 4,60 (t, 2H), 3,80 (t, 2H); TR de CLEM = 3,45 min; [M+H]⁺ = 520,2.

ES 2 343 196 T3

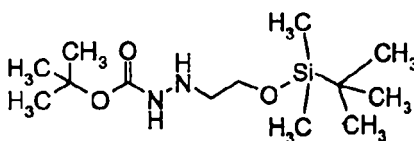
Preparación de Intermedios

Preparación de 1-(2-hidroxietil)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo



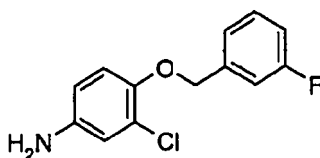
El compuesto del título se preparó de acuerdo con la bibliografía (Krapcho, A. P. J. *Heterocyclic Chem.* **2000**, 37, 47. RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,81 (t, 2H), 3,73 (a, 3 H), 3,57 (t, 2 H), 1,48 (s, 9H); TR de CLEM = 1,74 min @ acuoso al 100%; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 176,9$.

Preparación de 2-*tert*-butildimetilsililoxi-1-*tert*-butiloxicarbonil-etilhidrazina



A 300 ml de tolueno se le añadieron (*tert*-butildimetilsililoxi)acetaldehído (9,6 g, 49,6 mmol) y carboxato de *tert*-butilo (6,75 g, 49,6 mmol). La mezcla se agitó a 65°C durante 12 h, después de lo cual el contenido se retiró del calor y se dejó calentar a ta. El disolvente se retiró a presión reducida, proporcionando un aceite viscoso incoloro (14,2 g, al 97%). Este aceite se disolvió en etanol (220 ml), la solución se transfirió a un recipiente Parr de 1 l y se añadieron 2,84 g de Pd/C (al 10%). La mezcla se hidrogenó en un agitador Parr en una atmósfera de H_2 a 344,74 kPa (50 psi) durante 15 h. El contenido se filtró a través de un lecho corto fino de Celite® para retirar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el producto final (14 g, al 98%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CD_2Cl_2) δ 0,06 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 2,90 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 4,16 (a, 1H), 6,34 (a, 1H); TR de CLEM = 3,11 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 290,8$.

Preparación de 3-Cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina

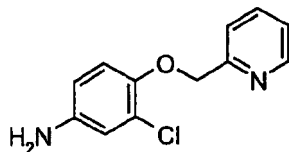


A 90 ml de CH_3CN se les añadió 2-cloro-4-nitrofenol (15 g, 86,4 mmol) seguido de carbonato potásico (17,9 g, 129,6 mmol). A la suspensión en agitación se le añadió mediante un embudo de adición una solución de 10 ml en CH_3CN de bromuro de 3-fluoro-bencilo (16,3 g, 86,4 mmol). El contenido se agitó y se calentó a 70°C durante 18 h, después de lo cual la mezcla de color amarillo claro se dejó enfriar a ta. El contenido de color amarillo se vertió en H_2O (200 ml) y se agitó, después de lo cual se produjo la formación del sólido. El sólido se filtró y la torta de filtro se lavó con más cantidad de H_2O (50 ml). El sólido recogido se secó al vacío, proporcionando 2-cloro-1-(3-fluorobenzoiloxi)-4-nitro-benceno (23 g, al 94%) en forma de un sólido de color blanco.

Se suspendió 2-cloro-1-(3-fluorobenzoiloxi)-4-nitro-benceno (10 g, 35,5 mmol) en 50 ml de ácido acético y 150 ml de EtOAc en un matraz de 500 ml. A esta suspensión se le añadió hierro (9,9 g, 177,5 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto fino de Celite®. El filtrado se concentró al vacío y se neutralizó con una solución ac. saturada de Na_2CO_3 , seguido de extracción de EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 15%/hexanos produciendo 3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina en forma de un sólido de color pardo [8,5 g, al 95%, F_r de TLC = 0,4, EtOAc al 30%/HEX (3:7)]. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4,94 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,40 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H).

ES 2 343 196 T3

Preparación de 3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamina



Se suspendieron 10 g de 2-cloro-4-nitro fenol (57,6 mmol, 1 equiv.), 9,45 g de cloruro ácido de 2-(clorometil) piridina (57,6 mmol, 1 equiv.), carbonato de cesio (41,3 g, 126,8 mmol, 2,2 equiv.) y 8,64 g de yoduro sódico (57,6 mmol, 1 equiv.) en 200 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 5 h. La suspensión resultante se filtró y se lavó con 400 ml de agua, proporcionando 2-(2-cloro-4-nitro-fenoximetil)-piridina (8 g, al 52%) en forma de un sólido de color rojo.

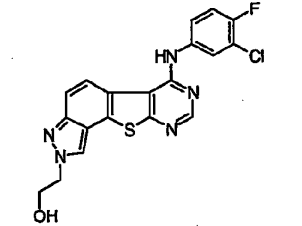
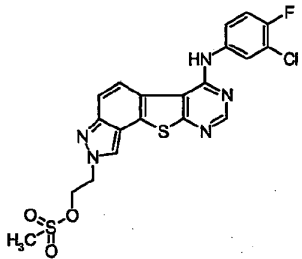
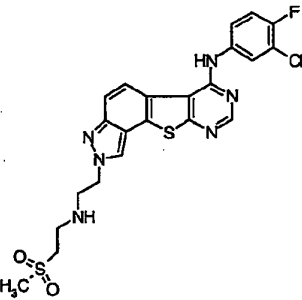
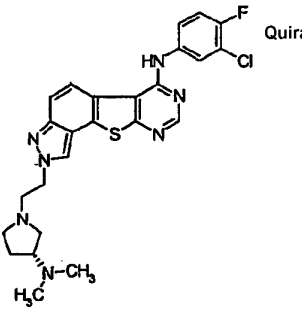
Se agitaron 2-(2-cloro-4-nitro-fenoximetil)-piridina (8 g, 30,2 mmol, 1 equiv.) y 8,44 g de hierro (151,1 mmol, 5 equiv.) en 100 ml de ácido acético y 50 ml de EtOAc a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se concentró al vacío y se neutralizó con una solución saturada de Na₂CO₃. La solución se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexano (3:7), dando 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamina (3,2 g, al 52%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,18 (s, 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,73 (td, 1H), 8,55 (m, 1H); TR de CLEM = 0,89 min; [M+H]⁺ = 235,1.

Usando los procedimientos que se han descrito anteriormente, o procedimientos análogos a los mismos, y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon otros ejemplos de la invención. Los ejemplos se resumen en la Tabla 1 a continuación.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 343 196 T3

TABLA 1

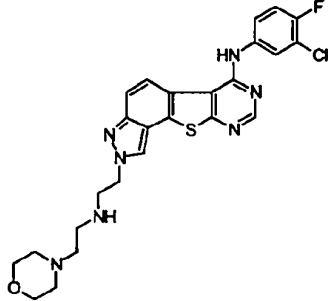
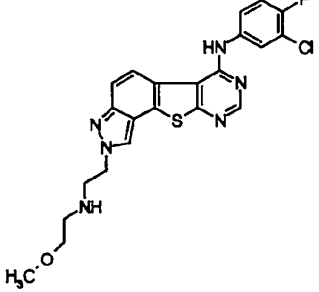
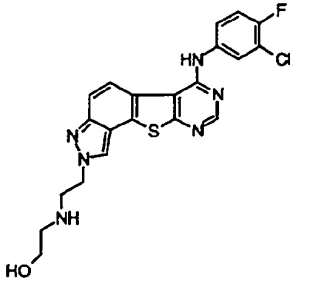
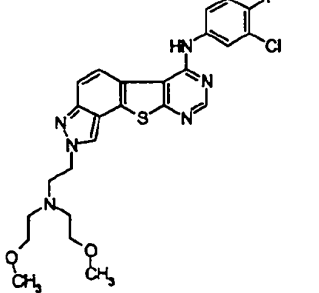
Ej. N ^o	Estructura	TR de CLEM (min)	lón de CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
1		2,95	414,2	2-{6-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-2-il}etanol
2		3,29	492,1	metanosulfonato de 2-{6-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-2-il}etilo
3		2,89	519,2	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-{2-[[2-(metilsuffonil)etil]amino]etil}-2H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-6-amina
4	 <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">Quiral</p>	2,67	510,3	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-{2-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]etil}-2H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-6-amina

55

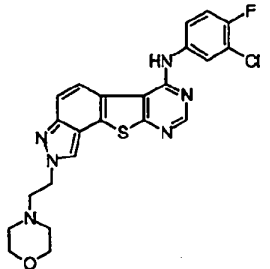
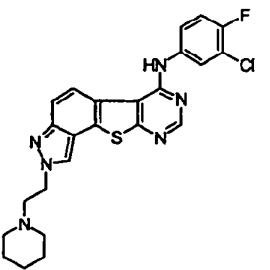
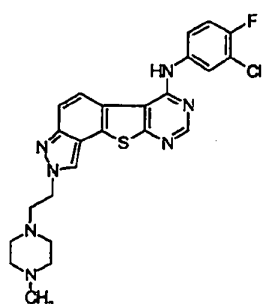
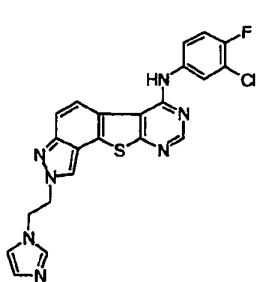
60

65

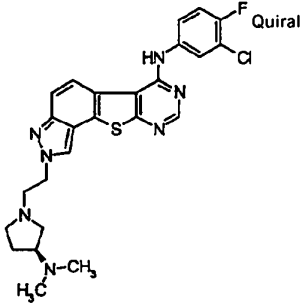
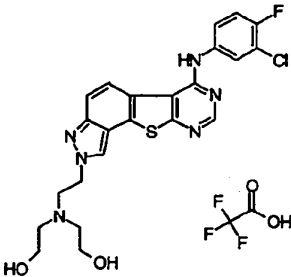
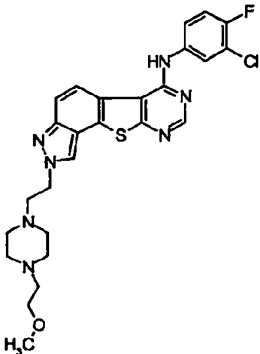
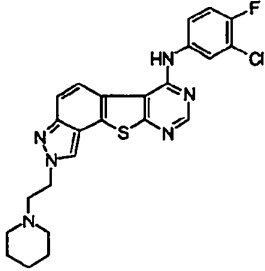
ES 2 343 196 T3

Ej. N°	Estructura	TR de CLEM (min)	Ión de CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
5		2,23	526,3	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-{2-[(2-morfolin-4-iletil)amino]etil}-2H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-6-amina
6		2,91	499,2	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-{2-[(2-metoxietil)amino]etil}-2H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-6-amina
7		2,43	457,1	2-[(2-{6-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-2-il}etil)amino]etanol
8		2,66	529,1	2-{2-[bis(2-metoxietil)amino]etil}-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-6-amina

ES 2 343 196 T3

Ej. Nº	Estructura	TR de CLEM (min)	Ión de CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
9		2,49	483,2	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-morfolin-4-iletíl)-2H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-6-amina
10		2,45	482,1	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-piperazin-1-iletíl)-2H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-6-amina
11		2,48	496,1	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-6-amina
12		2,85	448,3	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-2H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-6-amina

ES 2 343 196 T3

Ej. N°	Estructura	TR de CLEM (min)	Ión de CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
13		2,67	510,3	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-{2-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]etil}-2H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-6-amina
14		2,3	501,3	trifluoroacetato (sal) de 2,2'-[(2-{6-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-2-il]etil)imino]dietanol
15		2,54	540,4	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-{2-[4-(2-metoxietil) piperazin-1-il]etil}-2H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-6-amina
16		2,59	481,4	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-piperidin-1-ilet)-2H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-6-amina

ES 2 343 196 T3

Ej. N°	Estructura	TR de CLEM (min)	lón de CLEM [M+H] ⁺	Nombre IUPAC
21		3,45	520,2	2-[6-((3-cloro-4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-3H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-3-il]etanol
22		2,98	565	3-(2-bromoetil)-N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi) fenil]-3H-pirimido[5',4':4,5]tieno[2,3-e]indazol-6-amina

B. Evaluación de la actividad fisiológica

La utilidad de los compuestos de la presente invención puede ilustrarse, por ejemplo, por su actividad *in vitro* en el ensayo de inhibición de tirosina quinasa *in vitro* descrito a continuación.

Ensayo de inhibición de tirosina quinasa in vitro

La capacidad de compuestos de la presente invención para inhibir las actividades tirosina quinasa de EGFR (erbB1) y HER2 (erbB2) en sistemas celulares se midió usando el ELISA (Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas) mostrado a continuación.

Inhibición de la fosforilación de tirosina de HER1 en células A431

Materiales

Albúmina Bovina esencialmente sin ácidos grasos: SIGMA N° A9205 solución al 30%

Placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos tratada

Placas de EIA/RIA de 96 pocillos: Corning Costar N° 9018

BSA para bloqueo Kirkegaard & Perry: N° 50-61-00

DPBS sin calcio ni magnesio: Gibco/Invitrogen N° 14190

Tampón de Lavado: TBS/Tween al 0,05%

RhEGF: Gibco/Invitrogen 313427-051

Her-1 Ab: clon de IgG monoclonal de ratón anti-receptor de EGF (neutralizante) Upstate LA1 N° 05-101.

Anti-receptor de EFG fosfoespecífico Biosource (pY1068): N° 44-788G

Anticuerpo unido a peroxidasa Anti-IgG de conejo Amersham Biosciences ECL: N° NA934

Sustrato TMB: Sigma N° T-8665

ES 2 343 196 T3

Tampón de Lisis (mantener en hielo)

TBS

5 Triton X-100 al 1%

EDTA 1 mM

10 Ortovanadato sódico 1 mM

Beta-glicerol fosfato 10 mM

Fluoruro sódico 1 mM

15 Aprotinina 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Cóctel inhibidor de proteasas sin EDTA completo Roche 1X (1 comprimido/2 ml H₂O = 25X)

20 Procedimiento: Obsérvese: todos los lavados de placas de anticuerpo se realizaron con un lavador de placas. El EGF se realizó usando una unidad automática de manejo de líquido Zymark

Día 1

25 Sembrar 30 K células A431/pocillo en medio que contiene suero en una placa de 96 pocillos. Incubar a 37°C.

Placas de Anticuerpos: Diluir anticuerpo neutralizante de Her-1 en PBS a una concentración final de 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Añadir 100 μl /pocillo a placas de EIA/RIA de 96 pocillos. Incubar durante una noche a 4°C en un agitador rotatorio.

30

Día 2

35 Bloquear con BSA placas de anticuerpo: Preparar solución madre de TBST que contiene KPL BSA al 3%. Lavar las placas 3 x 200 μl /pocillo con TBST. Añadir 100 μl /pocillo de TBST/BSA al 3%. Incubar a 37°C durante al menos una hora.

Preparar solución madre de medio basal que contiene BSA al 0,1% y esterilizar por filtración. Lavar las placas 2 x 100 μl /pocillo con medio basal y añadir 100 μl /pocillo de medio basal/BSA al 0,1%. Incubar a 37°C durante 2 h.

40 Generar una placa de dilución de compuesto maestra a concentraciones de 3 veces las concentraciones finales. La concentración inicial es BSA al 0,1%/medio. Las diluciones posteriores se realizan en BSA al 0,1%/medio que contiene DMSO al 0,3% para que coincidan con la encontrada en la concentración inicial de fármaco. Mantener dos columnas sin fármaco para la comparación sin fármaco. Estas columnas deberían contener medio/BSA al 0,1%/DMSO solamente. Transferir 50 μl /pocillo a la placa de células que contiene BSA al 0,1%/medio. Incubar a 37°C durante 2 h.

45 Estimulación con EGF: Preparar una solución madre a 500 ng/ml de rhEGF (10X) en BSA al 0,1%/medio. Mantener una columna sin fármaco sin estimular, añadir 15 μl /pocillo al resto de la placa de células (50 ng/ml final).

50 Para cada compuesto, añadirlo a la serie completa de concentraciones de fármaco al mismo tiempo para asegurar un tiempo de estimulación equivalente para todas las concentraciones para ese compuesto. Incubar 5 min a temperatura ambiente removiendo periódicamente. Poner inmediatamente en hielo 5 min.

55 Retirar el medio y lavar la placa 2 x 150 μl /pocillo con DPBS frío. Añadir Tampón de Lisis frío 150 μl /pocillo que contiene inhibidores de proteasas. Incubar en hielo 30 min con agitación rotatoria.

Placas recubiertas con anticuerpo: lavar las placas 3 x 200 μl /pocillo con TBST. Transferir 100 μl /pocillo de lisado a la placa recubierta con anticuerpo. Incubar a 4°C durante una noche con agitación rotatoria.

60

Día 3

65 Lavar la placa 3 x 200 μl /pocillo con TBST y añadir 100 μl /pocillo de Ab fosfoespecífico de EGFR diluido hasta Ab 100 ng/ml diluido/ml TBS/BSA al 3%. Incubar en un agitador rotatorio a temperatura ambiente 1 h. Lavar la placa 3 x 200 μl /pocillo con TBST y añadir 100 μl /pocillo de Ab Anti-IgG de conejo diluido 1:9000. Incubar en un agitador rotatorio a temperatura ambiente durante 1 h.

ES 2 343 196 T3

Lavar la placa 3 x 200 μ l/pocillo con TBST y añadir 50 μ l/pocillo de sustrato de TMB. Incubar a temperatura ambiente hasta el revelado (azul, mientras se mantenga la respuesta a la dosis). Detener con 100 μ l/pocillo de HCl 1 M y leer a 450 nm.

5

Inhibición de la fosforilación de tirosina de HER2 en células BT474

Materiales

10

Células BT474 cultivadas en RPMI 1640 Gibco N° 11875-093, FCS al 10%

Albúmina bovina esencialmente sin ácidos grasos: SIGMA N° A9205 solución al 30%

Placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos tratada

15

Placas de 96 pocillos de EIA/RIA: Corning, Inc N° 9018

HER2/ab-2: NeoMarkers, Inc. c-erbB-2/HER-2/neu Oncoproteína/Ab-2 (Clon 9G6.10) N° MS-229-PABX

20

HER2/Ab-18: NeoMarkers, Inc. c-erbB-2/HER-2/neu marcado con biotina (Fosfoespecífico) Ab-18 (Clon PN2A): N° MS-1072-BO

Conjugado de Estreptavidina-Peroxidasa de Rábano Picante de Amersham Pharmacia:

25

N° RPN 1231

Sustrato de TMB: Sigma N° T-8665

Tampón de Lavado: TBS/Tween al 0,05%

30

Tampón de Lisis:

TBS

35

Triton X-100 al 1%

EDTA 1 mM

Ortovanadato sódico 1 mM

40

Beta-glicerol fosfato 10 mM

Fluoruro sódico 1 mM

45

Aprotinina 10 μ g/ml

Cóctel inhibidor de proteasas sin EDTA completo Roche 1X (1 comprimido/2 ml H₂O)

50

Procedimiento

Día 1

55

Sembrar en placas 30 K de células BT474/pocillo (RPMI/FCS al 10%) en las columnas 2-12 de placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos tratadas. Añadir 100 μ l de medio de cultivo a la columna uno que actúe como factor de señal respecto a interferencia. Incubar a 37°C.

Recubrir placas de anticuerpo: Diluir Ab-2 de Her-2 en PBS a una concentración final de 2 μ g/ml. Añadir 100 μ l/pocillo a placas de EIA/RIA de 96 pocillos. Incubar durante una noche a 4°C en un agitador rotatorio.

60

Día 2

65

Bloquear placas de anticuerpo: Lavar las placas 3 x 200 μ l/pocillo con TBST. Añadir 100 μ l/pocillo de TBST/BSA al 3%. Incubar a 37°C al menos una hora. Preparar una solución madre de medio basal que contiene BSA al 0,1% y esterilizar por filtración. Lavar las placas de células 2 x 100 μ l/pocillo con medio basal y añadir 100 μ l/pocillo de medio basal/BSA al 0,1%. Incubar a 37°C. Incubar a 37°C durante 2 h.

ES 2 343 196 T3

5 Generar una placa de dilución de compuesto maestra a concentraciones de 3 veces las concentraciones finales de-
seadas. La concentración inicial es BSA al 0,1%/medio. Las diluciones posteriores se realizan en BSA al 0,1%/medio
que contiene DMSO al 0,3% para que coincidan con la encontrada en la concentración inicial de fármaco. Mante-
ner dos columnas sin fármaco para la comparación sin fármaco. Estas columnas deberían contener medio/BSA al
0,1%/DMSO solamente. Transferir 50 μ l/pocillo a la placa de células que contiene BSA al 0,1%/medio. Incubar a
37°C durante 2 h.

10 Retirar los medios y lavar la placa 2 x 150 μ l/pocillo con DPBS frío. Añadir 150 μ l/pocillo de Tampón de Lisis
frío que contiene inhibidores de proteasas. Incubar en hielo 30 min con agitación rotatoria.

Lavar la placa recubierta con anticuerpo bloqueada 3 x 200 μ l/pocillo con TBST. Transferir 100 μ l/pocillo del
lisado a una placa recubierta con anticuerpo. Incubar en un agitador rotatorio a 4°C durante una noche.

15 Día 3

Lavar la placa 3 x 200 μ l/pocillo con TBST y añadir 100 μ l/pocillo de anticuerpo fosfo-Her-2 marcado con biotina
diluido a 20 ng/ml en TBS/BSA al 3%. Incubar en un agitador rotatorio a temperatura ambiente durante 1 h.

20 Lavar la placa 3 x 200 μ l/pocillo con TBST y añadir 100 μ l/pocillo conjugado de Estreptavidina-Peroxidasa de
Rábano Picante a 100 ng/ml en TBS/BSA al 3%. Incubar en un agitador rotatorio a temperatura ambiente durante 1 h.

25 Lavar la placa 3 x 200 μ l/pocillo con TBST y añadir 50 μ l/pocillo de sustrato de TMB. Incubar a temperatura
ambiente hasta el revelado (azul, mientras que se mantenga la respuesta a la dosis). Detener con 100 μ l/pocillo de HCl
1 M y leer a 450 nm.

Ensayo de proliferación de células tumorales in vitro

30 La utilidad de los compuestos de la presente invención puede demostrarse, por ejemplo, por su actividad *in vitro*
en el ensayo de proliferación de células tumorales *in vitro* descrito a continuación. La relación entre la actividad en
ensayos de proliferación de células tumorales *in vitro* y la actividad antitumoral en el entorno clínico se ha establecido
muy bien en la técnica. Por ejemplo, la utilidad terapéutica del taxol (Silvestrini y col. Stem Cells 1993, 11(6), 528-
35), taxotere (Bissery y col. Anti Cancer Drugs 1995, 6(3), 339) e inhibidores de la topoisomerasa (Edelman y col.
Cancer Chemother. Pharmacol. 1996, 37(5), 385-93) se demostró con el uso de ensayos de proliferación tumoral *in*
vitro.

40 Muchos de los compuestos y composiciones descritos en este documento presentan una actividad antiproliferativa
con una $CI_{50} \leq 50 \mu M$ en cualquiera de las líneas celulares especificadas siguientes y, por lo tanto, son útiles para pre-
venir o tratar los trastornos asociados con la hiperproliferación. El ensayo siguiente es uno de los procedimientos por
los que puede determinarse la actividad de un compuesto en relación con el tratamiento de los trastornos identificados
en el presente documento.

45 *Ensayo de proliferación de células tumorales in vitro*

El ensayo de proliferación de células tumorales usado para ensayar los compuestos de la presente invención implica
una lectura de salida denominada Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente Cell Titer-Glow[®] desarrollado por
Promega[®] (Cunningham, BA "A Growing Issue: Cell Proliferation Assays, Modern kits ease quantification of cell
50 growth" The Scientist 2001, 15(13), 26, y Crouch, SP y col., "The use of ATP bioluminescence as a measure of cell
proliferation and cytotoxicity" Journal of Immunological Methods 1993, 160, 81-88), que mide la inhibición de la
proliferación celular. La generación de una señal luminiscente se corresponde con la cantidad de ATP presente, que es
directamente proporcional al número de células metabólicamente activas (en proliferación).

55 Células A431 (carcinoma epidermoide humano, ATCC N° HBT-20) y BT474 (carcinoma mamario humano, ATCC
N° CRL-155) se sembraron en placas a una densidad de $2,5 \times 10^3$ células/pocillo en placas de cultivo de tejido negras de
fondo transparente de 96 pocillos en medio RPMI con Suero Bovino Fetal al 10% y se incubaron a 37°C. Veinticuatro
horas después, los compuestos de ensayo se añadieron a un intervalo de concentración final desde tanto como 100 μM
hasta tan poco como 64 pM dependiendo de las actividades de los compuestos ensayados, en diluciones seriadas a una
60 concentración de DMSO final del 0,1%. Las células se incubaron durante 72 h a 37°C en medio de cultivo completo
después de la adición del compuesto de ensayo. Después de 72 h de exposición a fármaco, las placas se equilibraron
a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. Después, usando un kit de ensayo Promega Cell Titer Glo
Luminescent[®], se añadió tampón de lisis que contenía 100 microlitros de la enzima luciferasa y su sustrato, mezcla de
luciferina, a cada pocillo. Las placas se mezclaron durante 2 min en un agitador orbital para asegurar la lisis celular y
65 se incubaron durante 10 min a temperatura ambiente para estabilizar la señal de luminiscencia. Las muestras se leyeron
en un VICTOR 2 usando un protocolo de luminiscencia y se analizaron con el programa informático Analyze5 para
generar los valores de la CI_{50} . Los compuestos representativos de la presente invención mostraban inhibición de la
proliferación de células tumorales en este ensayo.

ES 2 343 196 T3

Para la determinación de las CI_{50} , puede usarse un análisis de regresión lineal para determinar la concentración de fármaco que da como resultado una inhibición del 50% de la proliferación celular usando este formato de ensayo. Las actividades antiproliferativas de conjuntos selectivos de compuestos se enumeran a continuación. En células A431, los Ejemplos 1-7, 9-11, 14-18 y 20-21 tienen $CI_{50} \leq 5$ mM; mientras que los ejemplos 8, 12, 13, 19 y 22 tienen $CI_{50} \leq 50$ mM. En células BT474, los ejemplos 1-7, 9-11, 13-18 y 20-22 tienen $CI_{50} \leq 5$ mM; mientras que los ejemplos 8, 12 y 19 tienen $CI_{50} \leq 50$ mM.

C. Ejemplos operativos respecto a composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en preparaciones farmacéuticas de la forma siguiente:

Comprimido

Composición

100 mg del compuesto del Ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (de BASF®, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio. Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación

La mezcla del componente activo, lactosa y almidón se granula con una solución al 5% (m/m) de la PVP en agua. Después de secarlos, los gránulos se mezclan con estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se moldea usando una prensa de comprimidos normal (formato de comprimido, véase anteriormente). La fuerza de moldeo aplicada es típicamente de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral

Composición

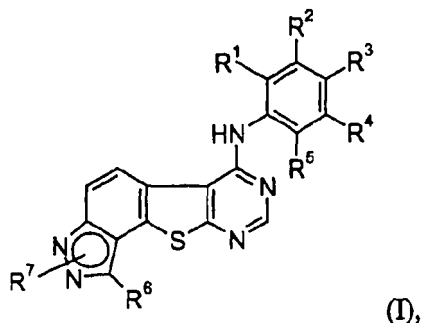
1000 mg del compuesto del Ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma xantana de FMC®, Pensilvania, Estados Unidos) y 99 g de agua. Se proporciona una sola dosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención por 10 ml de suspensión oral.

Preparación

El Rhodigel se suspende en etanol y el componente activo se añade a la suspensión. El agua se añade con agitación. La agitación se continúa durante aproximadamente 6 h hasta que se completa la hinchazón del Rhodigel.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



en la que

R^1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo y halo;

R^2 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo y halo;

R^3 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, trifluorometoxi, benciloxi, benciloxi halogenado, benciloxi alquilado, piridoxi, piridoxi alquilado, piridoxi halogenado, piridilmetoxi, piridilmetoxi halogenado y *N*-morfolinilo, o

R^2 y R^3 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de pirazol, en el que dicho anillo de pirazol puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo, bencilo, bencilo halogenado, piridilmetoxi y piridilmetoxi halogenado;

R^4 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, ciano y halo;

R^5 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo y halo;

R^6 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

R^7 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo, o

R^7 es un heterociclo seleccionado entre el grupo constituido por pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, o

R^7 es alquilo seleccionado entre el grupo constituido por metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo y *t*-butilo, en el que dicho alquilo está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{7-1} seleccionados independientemente,

en los que R^{7-1} se selecciona entre el grupo constituido por halo, hidroxilo, alcoxi, alquilsulfonilo y amino, o

R^{7-1} es alquilamino, en el que dicho alquilamino puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, o

R^{7-1} es alquenilamino, en el que dicho alquenilamino puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por oxo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-morfolinilo, *N*-piperidinilo y *N*-piperazinilo, o

R^{7-1} es un heterociclo seleccionado entre el grupo constituido por pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo, en el que dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, hidroxialquilo, alcóxialquilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo, *N*-piperazinilo, pirazinilo, bencilo y piridilmetilo, o

R^7 es alqueno seleccionado entre el grupo constituido por alilo, prop-1-enilo, 2-metil-prop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, pent-1-enilo, pent-2-enilo, pent-3-enilo, pent-4-enilo, en el que dicho alqueno está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{7-2} seleccionados independientemente, en los que R^{7-2} es oxo, o

ES 2 343 196 T3

en los que R^{7-2} es alquilamino, en el que dicho alquilamino puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por oxo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquilamino; o su sal, solvato o solvato de la sal.

5

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

10

R^3 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, hidroxilo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, trifluorometoxi, benciloxi, benciloxi halogenado, piridoxi, piridoxi metilado, piridoxi etilado, piridoxi halogenado, piridilmetoxi, piridilmetoxi halogenado y *N*-morfolinilo, o

15

R^2 y R^3 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de pirazol, en el que dicho anillo de pirazol puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 sustituyente bencilo;

R^4 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciano y halo;

20

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

25

R^7 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo y amino, o

R^7 es alquilo seleccionado entre el grupo constituido por metilo, etilo y *n*-propilo, en el que dicho alquilo está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7-1} seleccionados independientemente,

30

en los que R^{7-1} se selecciona entre el grupo constituido por halo, hidroxilo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, metilsulfoniloxi, amino, o

35

R^{7-1} es alquilamino, en el que dicho alquilamino puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidroxilo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, metilsulfonilo, *N*-pirrolidinilo y *N*-morfolinilo, o

40

R^{7-1} es un heterociclo seleccionado entre el grupo constituido por *N*-pirrolidinilo, *N*-imidazolilo, *N*-morfolinilo, *N*-piperidinilo, *N*-piperazinilo y *N*-tiomorfolinilo, en el que dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 sustituyente seleccionados independientemente entre el grupo constituido por metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, halo, hidroxilo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metoxietilo, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propiloxi-carbonilo, *i*-propiloxicarbonilo, *n*-butiloxicarbonilo, *i*-butiloxicarbonilo, *t*-butiloxicarbonilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo, *N*-piperazinilo, pirazinilo, bencilo y piridilmetilo; o su sal, solvato o solvato de la sal.

45

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 , R^2 y R^5 son hidrógeno, R^3 es 2-piridilmetoxi y R^4 es cloro.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 , R^2 y R^5 son hidrógeno, R^3 es fluoro y R^4 es cloro.

50

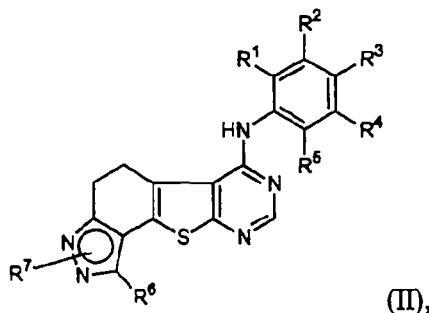
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son hidrógeno, y R^3 es 3-fluorobenciloxi.

6. Un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (I), en el que un compuesto de fórmula (II)

55

60

65



(II),

ES 2 343 196 T3

en la que R¹ a R⁷ tienen el significado que se ha indicado anteriormente, se oxida con un agente de oxidación u oxidante.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Un procedimiento para preparar la composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende combinar al menos un compuesto de la reivindicación 1 con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, mezclando la combinación y formulando la combinación en una forma de administración adecuada.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 para el tratamiento o profilaxis de trastornos hiperproliferativos.

12. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos hiperproliferativos.

13. Una composición farmacéutica envasada que comprende un recipiente que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 8 e instrucciones para el uso de la composición farmacéutica para tratar una enfermedad o afección en un mamífero.

14. La composición farmacéutica envasada de la reivindicación 13, en la que la enfermedad o afección es un trastorno hiperproliferativo.