Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 05-49197

54. **TÍTULO** "Tieno [3-2b] Piridin-6-Carbonitrilos y Tieno [2,3-b] Piridin-5-Carbonitrilos

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D495/04 A61K31/4365; A61P35/00; A61P13/12

71. **SOLICITANTE** WYETH

DOMICILIO Madison, Estado de New Jersey, Estados Unidos de America

74. **APODERADO** Alicia Lorcda R.

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 20 May 2005

(FORMA P-10)

1

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05049197 00030000 Folios: 314
Fecha (AMD): 2005-05-20 16:59:34
Tramite : 811 PCT-PATENT 376 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 25-06-05

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **WYETH** Dirección: Five Giralda Farms, Madison, Estado de New Jersey 07940, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlicco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlicco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
(4) INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BOSCHELLI, Diane, Harris; ZHANG, Nan; BARRIOS SOSA, Ana, Carolina; DURUTLIC, Haris y WU, Biqi. Dirección: 3A Elyse Drive, New City, NY 10956; 214-10 64th Avenue, Bayside, NY 11364; 28 South Kushaqua Trail, Hewitt, NJ 07421; 13 Lakeside Drive, New Windsor, NY 12553 y 24 Old Middletown Road, Nanuet, NY 10954. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/036206 Fecha: 14/11/03

Publicación Internacional No. WO 2004/048386 A3 Fecha: 10/06/04

(6) Título (54) "TIENO[3,2-b]PIRIDIN-6-CARBONITRILOS Y TIENO[2,3-b]PIRIDIN-5-CARBONITRILOS COMO INHIBIDORES DE PROTEINA CINASAS"

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 495/04 A61K31/4365; A61P35/00 A61P13/12

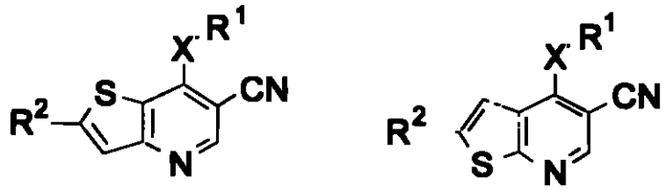
(8) Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	25/11/02	60/428,862

(9) Comprobante de Pago No. 05-36,749 **Fecha:** Mayo 18 de 2005

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: reporte de búsqueda internacional con su traducción y publicación con su traducción.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



Ia

Ib

(12)

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: _____

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05041197 00000000 Folios: 314
Fecha (MM): 2005-05-20 16:59:34
Tramite : 311 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTE
Dependencia: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 36,749
FECHA : MAYO 18 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37737038	18/05/2005	8,937,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

3

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-09-582
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

4

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Marilyn L. Mitchell
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Marilyn L. Mitchell, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey 6. el día 7 de octubre de 2004
7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. No. A210247
9. Sello/Estampilla 10. Firma: (ilegible)

Hay un sello dorado.

COMO NOTARIO
QUE HE TRADU
11 NOV 2004
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

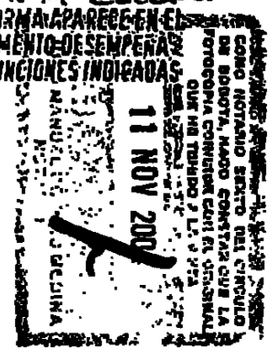
Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

4

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

283161
Anita Escobal
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 NOV 10 P 10:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

5

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARILYN L MITCHELL

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARILYN L MITCHELL, NOTARY

CERTIFIED

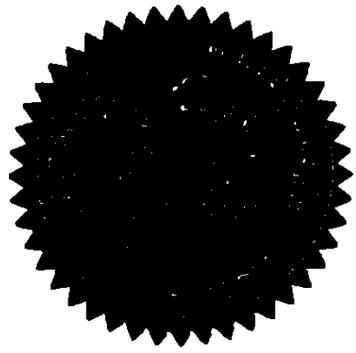
5. AT TRENTON, NEW JERSEY

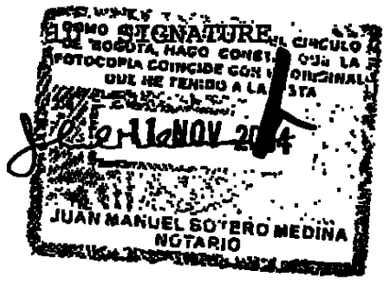
6. THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004

7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A210247

9. SEAL/STAMP:





5

Los abajo firmados, WYETH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en Five Giralda Farms, Madison, Estado de New Jersey 07940, Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, WYETH, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.

6

domiciled at Five Giralda Farms, Madison, State of New Jersey 07940, United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and, in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this: 6th day of October 2004
Wyeth

William H. Calnan
Assistant Secretary

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Morris

Hoy 6 de Octubre de 200 4 compareció William H. Calnan, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es
de **WYETH** la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de Madison, Condado de Morris, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por el al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Madison, Estado de New Jersey, con fecha 4 Febrero, 1926, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey {ss
County of Morris

On this 6th day of October 2004, personally came, William H. Calnan
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the
Assistant Secretary of **WYETH** the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America, domiciled at the City of Madison, County of Morris, State of New Jersey, United States of America, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of State of Delaware, United States of America; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at Wilmington, Delaware U.S.A. under date of
February 4, 1926, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Marilyn L. Mitchell

MARILYN L MITCHELL
NOTARY PUBLIC STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 6, 2005

7

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S A

Item		Expediente No 05049197	No de Folio 7
		No de unidades 1	1
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X		✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones

Arte Final

8

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia al expediente del solicitante o del agente	PARA ACCION ADICIONAL	véase Notificación de la Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como también, donde sea aplicable, el ítem 5 posterior
AM101163		
No. de Solicitud Internacional	**Fecha de presentación internacional (día/mes/año):**	**Fecha de prioridad (la más reciente) (día/mes/año):**
PCT/US 03/36206	14/11/2003	25/11/2002
Solicitante:		
WYETH		

Este reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de la Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 18. Una copia está siendo transmitida a la Oficina Internacional

Este Reporte de Búsqueda Internacional consiste de un total de 3 hojas.

[X] También está acompañado por una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.

1. **Bases del Reporte**

   a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se llevó a cabo en base a la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otra manera conforme a este artículo

   [ ] la búsqueda internacional se llevó a cabo en base a una traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

   b. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo en base al listado de secuencias:

   [ ] contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

   [ ] presentado junto con la solicitud internacional en forma leíble por computadora.

   [ ] proporcionado subsecuentemente a la Autoridad en forma escrita.

   [ ] proporcionado subsecuentemente a la Autoridad en forma leíble por computadora.

   [ ] ha sido proporcionada la declaración que el listado de secuencias escrito subsecuentemente proporcionado no va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó.

   [ ] ha sido proporcionada la declaración que la información registrada en forma leíble por computadora es idéntica al listado de secuencias escrito.

2. [ ] Se encontró que ciertas reivindicaciones no son investigables (Véase el Cuadro I).

3. [ ] La unidad de la invención es deficiente (Véase el Cuadro II).

4. Con respecto al título,

   [X] el texto se aprueba como lo presentó el solicitante.

   [ ] esta Autoridad ha establecido que el texto se lee como sigue:

5. Con respecto al resumen,

   [X] el texto se aprueba como lo presentó el solicitante

   [ ] esta autoridad ha establecido el texto en, de acuerdo con la Regla 38.2(b), tal como aparece en el Cuadro III. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, proporcionar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se va a publicar con el resumen es la Figura No. _____

   [ ] como lo sugirió el solicitante.

   [ ] porque al solicitante le faltó sugerir una figura.

   [ ] porque la figura caracteriza mejor la invención.

   [ ] Ninguna de las figuras.

Folios 9 y 10 tarjeta.

GR

SAA

9

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US 03/36206

A. CLASIFICACIÓN DEL TEMA

IPC 7 C07D495/04 A61K31/4365 A61P35/00 A61P9/10 A61P19/10 A61P13/12

De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a tanto la clasificación nacional como la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación):

IPC 7 C07D A61K

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, al grado que tales documentos están incluidos en los campos buscados:

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados):

EPO-Internacional, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS QUE SON RELEVANTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Pertinente para la reivindicación No.
Y	US 2002/004511 A1 (M. J. LUZZIO Y COL.) 10 de Enero de 2002 (10-01-2002) reivindicaciones 1-64	1-32

Y	WO 01/47892 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 5 de Julio de 2001 (05-07-2001) reivindicaciones 1-37	1-32

Y	WO 01/94353 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 13 de Diciembre de 2001 (13-12-2001) reivindicaciones 1-19	1-32

Y	WO 99/24440 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 20 de Mayo de 1999 (20-05-1999) reivindicaciones 1-30	1-32

☐ Los documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C. ☒ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo

*categorías especiales de los documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica, el cual no se considera que es de particular relevancia.

"E" primer documento publicado en o después de la fecha de presentación internacional.

"L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica)

"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de representación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención.

"X" documento de relevancia particular; la invención reclamada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucra una paso inventivo cuando el documento se toma solo.

"Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención reclamada involucra un paso inventivo cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación que es obvia para una persona experimentada en la técnica.

"&" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación actual de la búsqueda internacional	Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional
18 de Agosto de 2004	25/08/2004
Nombre y dirección de correo de la ISA	**Funcionario autorizado**
Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Herz, C

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero de 2004)

12

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información de miembros de familia de patente

No. de Solicitud Internacional
PCT/US 03/36206

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de Familia de patentes		Fecha de publicación
US 2002004511 A1	10-01-2002	NINGUNA		
WO 0147892 A	05-07-2001	AU	2464601 A	09-07-2001
		BR	0016878 A	08-10-2002
		CA	2396579 A1	05-07-2001
		CN	1437584 T	20-08-2003
		EP	1242382 A1	25-09-2002
		JP	2003519127 T	17-06-2003
		WO	0147892 A1	05-07-2001
WO 0194353 A	13-12-2001	AU	5246301 A	17-12-2001
		BR	0111377 A	03-06-2003
		CA	2411084 A1	13-12-2001
		EP	1287001 A1	05-03-2003
		WO	0194353 A1	13-12-2001
		JP	2003535867 T	02-12-2003
		US	2002042409 A1	11-04-2002
WO 9924440 A	20-05-1999	AP	976 A	12-06-2001
		AU	9454198 A	31-05-1999
		BG	104412 A	28-02-2001
		BR	9814018 A	26-09-2000
		CA	2309690 A1	20-05-1999
		CN	1280580 T	17-01-2001
		CZ	20001709 A3	12-12-2001
		EP	1028964 A1	23-08-2000
		HR	20000286 A1	31-12-2000
		HU	0100287 A2	28-09-2001
		WO	9924440 A1	20-05-1999
		ID	23978 A	14-06-2000
		JP	2001522853 T	20-11-2001
		MA	24694 A1	01-07-1999
		NO	20002162 A	10-07-2000
		NZ	520093 A	26-03-2004
		OA	11376 A	28-01-2004
		PL	340589 A1	12-02-2001
		SK	6652000 A3	09-05-2002
		US	6492383 B1	10-12-2002
		ZA	9810253 A	10-05-2000

8

11

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

CC:TAPLOW

CC:PEARL_RIVER

To:
WYETH
Patent Law Department
Attn. Goudie, Joy S.
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
UNITED STATES OF AMERICA

Date of mailing *(day/month/year)* 25/08/2004	
Applicant's or agent's file reference AM101163	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US 03/36206	International filing date *(day/month/year)* 14/11/2003
Applicant WYETH	

1. [x] The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

RECEIVED
SEP 0 2 2004
By

2. [ ] The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. [ ] With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

[ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

[ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Stefan Brell

DOCKETED
DUE DATE 10/25/04
STAT DATE
BY: 10/13/04

Form PCT/ISA/220 (July 1998)

14

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the difference between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

(i) the claim is unchanged;

(ii) the claim is cancelled;

(iii) the claim is new;

(iv) the claim replaces one or more claims as filed;

(v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."

2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."

3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."

4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

14

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM101163	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 03/36206	International filing date *(day/month/year)* 14/11/2003	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 25/11/2002
Applicant WYETH		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   [ ] the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

   b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

   [ ] contained in the international application in written form.

   [ ] filed together with the international application in computer readable form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in written form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in computer readble form.

   [ ] the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

   [ ] the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. [ ] Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

   [ ] as suggested by the applicant.

   [ ] because the applicant failed to suggest a figure.

   [ ] because this figure better characterizes the invention.

   [ ] None of the figures.

AF

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/36206

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D495/04 A61K31/4365 A61P35/00 A61P9/10 A61P19/10 A61P13/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002/004511 A1 (M. J. LUZZIO ET AL.) 10 January 2002 (2002-01-10) claims 1-64	1-32
Y	WO 01/47892 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 5 July 2001 (2001-07-05) claims 1-37	1-32
Y	WO 01/94353 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 13 December 2001 (2001-12-13) claims 1-19	1-32
Y	WO 99/24440 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 20 May 1999 (1999-05-20) claims 1-30	1-32

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 August 2004	25/08/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Herz, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

ERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/36206

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002004511 A1	10-01-2002	NONE	
WO 0147892 A	05-07-2001	AU 2464601 A	09-07-2001
		BR 0016878 A	08-10-2002
		CA 2396579 A1	05-07-2001
		CN 1437584 T	20-08-2003
		EP 1242382 A1	25-09-2002
		JP 2003519127 T	17-06-2003
		WO 0147892 A1	05-07-2001
WO 0194353 A	13-12-2001	AU 5246301 A	17-12-2001
		BR 0111377 A	03-06-2003
		CA 2411084 A1	13-12-2001
		EP 1287001 A1	05-03-2003
		WO 0194353 A1	13-12-2001
		JP 2003535867 T	02-12-2003
		US 2002042409 A1	11-04-2002
WO 9924440 A	20-05-1999	AP 976 A	12-06-2001
		AU 9454198 A	31-05-1999
		BG 104412 A	28-02-2001
		BR 9814018 A	26-09-2000
		CA 2309690 A1	20-05-1999
		CN 1280580 T	17-01-2001
		CZ 20001709 A3	12-12-2001
		EP 1028964 A1	23-08-2000
		HR 20000286 A1	31-12-2000
		HU 0100287 A2	28-09-2001
		WO 9924440 A1	20-05-1999
		ID 23978 A	14-06-2000
		JP 2001522853 T	20-11-2001
		MA 24694 A1	01-07-1999
		NO 20002162 A	10-07-2000
		NZ 520093 A	26-03-2004
		OA 11376 A	28-01-2004
		PL 340589 A1	12-02-2001
		SK 6652000 A3	09-05-2002
		US 6492383 B1	10-12-2002
		ZA 9810253 A	10-05-2000

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
10 de Junio de 2004 (10.06.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/048386 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 495/04, A61K 31/4365, A61P 35/00, 9/10, 19/10, 13/12

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/036206

(22) Fecha de Registro Internacional:
14 de Noviembre de 2003 (14.11.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/428,862 25 de Noviembre de 2002 (25.11.2002) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): BOSCHELLI, Diane, Harris [US/US]; 3A Elyse Drive, New City, NY 10956 (US). ZHANG, Nan [CN/US]; 214-10 64th Avenue, Bayside, NY 11364 (US). BARRIOS SOSA, Ana, Carolina [GT/US]; 28 South Kushaqua Trail, Hewitt, NJ 07421 (US). DURUTLIC, Haris [BA/US]; 13 Lakeside Drive, New Windsor, NY 12553 (US). WU, Biqi [US/US]; 24 Old Middletown Road, Nanuet, NY 10954 (US).

(74) Agente: GOUDIE, Joy, S.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(81) Estados Designados *(nacional)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

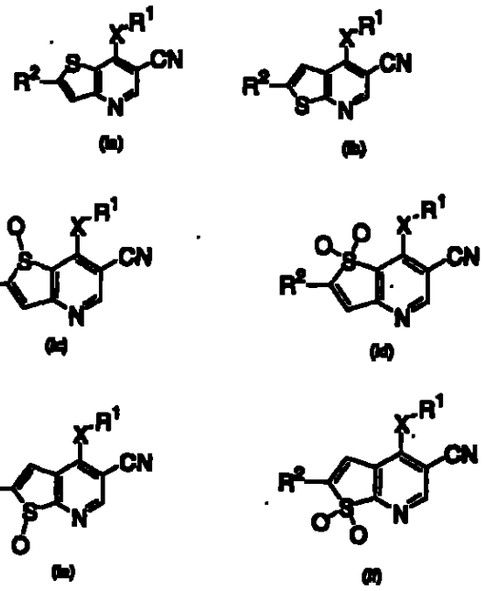
(84) Estados Designados *(regional)*: patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
— *con reporte de búsqueda internacional*
— *antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones*

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
7 de Octubre de 2004

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: TIENO[3,2-b]PIRIDIN-6-CARBONITRILOS Y TIENO[2,3-b]PIRIDIN-5-CARBONITRILOS COMO INHIBIDORES DE PROTEINA CINASAS



(57) Resumen: Esta invención proporciona compuestos de las fórmulas (Ia) - (If), en donde: X, R^1 y R^2 se definen anteriormente en la descripción, los cuales son útiles en el tratamiento del cáncer, ataque súbito, osteoporosis, enfermedad de riñón poliquístico, enfermedad autoinmune, artritis reumatoide y rechazo de transplantes y un procedimiento para producir los compuestos.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 June 2004 (10.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/048386 A3

(51) International Patent Classification[7]: C07D 495/04, A61K 31/4365, A61P 35/00, 9/10, 19/10, 13/12

(21) International Application Number: PCT/US2003/036206

(22) International Filing Date: 14 November 2003 (14.11.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/428,862 25 November 2002 (25.11.2002) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: BOSCHELLI, Diane, Harris [US/US]; 3A Elyse Drive, New City, NY 10956 (US). ZHANG, Nan [CN/US]; 214-10 64th Avenue, Bayside, NY 11364 (US). BARRIOS SOSA, Ana, Carolina [GT/US]; 28 South Kushaqua Trail, Hewitt, NJ 07421 (US). DURUTLIC, Haris [BA/US]; 13 Lakeside Drive, New Windsor, NY 12553 (US). WU, Biqi [US/US]; 24 Old Middletown Road, Nanuet, NY 10954 (US).

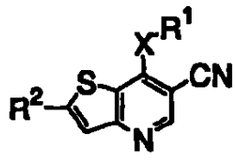
(74) Agent: GOUDIE, Joy, S.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

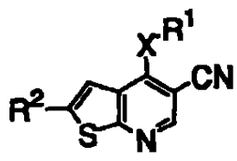
(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

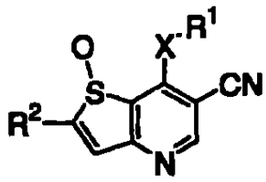
(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),

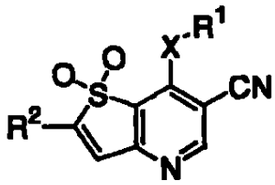
[Continued on next page]

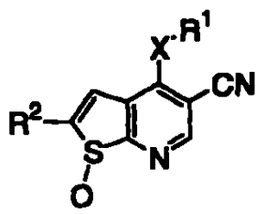
(54) Title: THIENO[3,2-b]PYRIDINE-6-CARBONITRILES AND THIENO[2,3-b]PYRIDINE-5-CARBONITRILES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

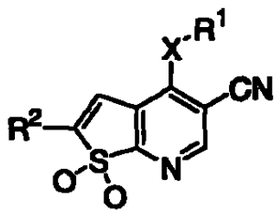

(Ia)


(Ib)


(Ic)


(Id)


(Ie)


(If)

(57) Abstract: This invention provides compounds of Formula (I a) - (If) wherein:X, R^1, and R^2 are defined hereinbefore in the specification, which are useful in the treatment of cancer, stroke, osteoporosis, polycystic kidney disease, autoimmune disease, rheumatoid arthritis, and transplant rejection and process for producing said compounds.

WO 2004/048386 A3

Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- *with international search report*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

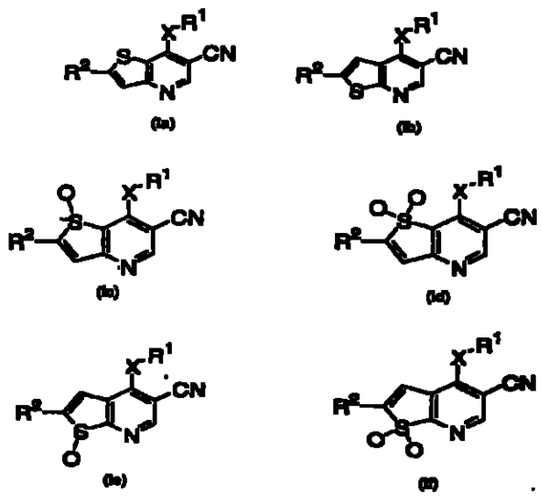
(88) Date of publication of the international search report:
7 October 2004

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

TIENO[3,2-b]PIRIDIN-6-CARBONITRILOS Y TIENO[2,3-b]PIRIDIN-5-CARBONITRILOS COMO INHIBIDORES DE PROTEINA CINASAS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención proporciona compuestos de las fórmulas (1a) - (1f)



en donde: X, R^1 y R^2 se definen anteriormente en la descripción, los cuales son útiles en el tratamiento del cáncer, ataque súbito, osteoporosis, enfermedad de riñón poliquístico, enfermedad autoinmune, artritis reumatoide y rechazo de transplantes y un procedimiento para producir los compuestos.

21

TIENO[3,2-b]PIRIDIN-6-CARBONITRILOS Y TIENO[2,3-b]PIRIDIN-5-CARBONITRILOS COMO INHIBIDORES DE PROTEINA CINASAS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de proteína cinasas. Las proteína cinasas son enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato de ATP a un residuo de aminoácido, tal como tirosina, serina, treonina o histidina en una proteína. La regulación de estas proteína cinasas es esencial para el control de una amplia variedad de eventos celulares que incluyen la proliferación y la migración. Las proteína cinasas específicas han sido implicadas en diversas condiciones que incluyen el cáncer [Blume-Jensen, P., *Nature*, *411*, 355 (2001)) Traxler, P. M., *Exp. Opin. Ther. Patents*, *8*, 1599 (1998); Bridges, A. J., *Emerging Drugs*, *3*, 279 (1998)]; restenosis [Mattsson, E., *Trends Cardiovascular Medicine 5*, 200 (1995)]; aterosclerosis [Raines, E. W., *Bioessays*, *18*, 271 (1996)]; angiogénesis [Shawver, L. K., *Drug Discovery Today*, *2*, 50 (1997); Folkman, J., *Nature Medicine*, *1*, 27 (1995)]; ataque súbito [Paul, R., *Nature Medicine* 7, 222 (2001)] y osteoporosis [Boyce, J. *Clin. Invest.*, *90*, 1622 (1992)].

Las tirosina cinasas (TK, por sus siglas en inglés) son una clase de proteína cinasas. La familia principal de

22

las TK de proteínas citoplasmáticas es la familia de Src que consiste de al menos ocho miembros (Src, Fyn, Lyn, Yes, Lck, Fgr, Hck y Blk) que participan en una variedad de vías de señalización [Schwartzberg, P. L., *Oncogene*, *17*, 1463 (1998)]. El miembro prototípico de esta familia de tirosina cinasas es Src, el cual está involucrado en las respuestas de proliferación y migración en muchos tipos de células [Sawyer, T., *Expert Opin. Investig. Drugs*, *10*, 1327 (2001)]. Se ha mostrado que la actividad de Src es elevada en los tumores de mama, colon (~90%), pancreáticos (>90%) y hepáticos (>90%). La actividad grandemente incrementada de Src también está asociada con la metástasis (>90%) y pobre prognosis. El mensaje antisentido de Src impide el crecimiento de células tumorales de colon en ratones desnudos [Staley, C. A., *Cell Growth Differentiation*, *8*, 269 (1997)], lo que sugiere que los inhibidores de Src podrían disminuir la velocidad del crecimiento de tumores. Además de su papel en la proliferación celular, Src también actúa en las vías de respuesta a la tensión, inclusive la respuesta a la hipoxia. Los estudios en ratones desnudos con células tumorales de colon que expresan el mensaje antisentido de Src han reducido la vascularización [Ellis, L. M., *J. Biol. Chem.*, *273*, 1052 (1998)], lo que sugiere que los inhibidores de Src podrían ser anti-angiogénicos así como también antiproliferativos.

Las Src interrumpe las interacciones de célula-

25

23

célula asociadas con E-cadherina [E. Avezienyte, *Nature Cell Bio.*, *4*, 632 (2002)]. Un inhibidor de Src de bajo peso molecular impide esta interrupción reduciendo con lo cual la metástasis de células cancerígenas [Nam, J. S., *Clinical Cancer Res.*, *8*, 2340 (2002)].

Los inhibidores de Src pueden impedir la lesión secundaria que resulta de un incremento mediado por VEGF en la permeabilidad vascular, tal como aquella observada después del ataque súbito [Eliceiri, B. P., *Mol. Cell.*, *4*, 915 (1999); Paul, R., *Nat. Med.* *7*, 222 (2001)].

La Src también juega un papel importante en la osteoporosis. Se descubrió que los ratones genéticamente diseñados para ser deficientes en la producción de Src exhiben osteopetrosis, la falla en la resorción del hueso [Soriano, P., *Cell*, *64*, 693 (1991); Boyce, B. F., *J. Clin., Invest.*, *90*, 1622 (1992)]. Este defecto se caracterizó por una falta de actividad de osteoclastos. Puesto que los osteoclastos expresan normalmente altos niveles de Src, la inhibición de la actividad de la cinasa Src puede ser útil en el tratamiento de la osteoporosis [Missbach, M., *Bone*, *24*, 437 (1999)].

Los inhibidores del receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) podrían proporcionar un tratamiento para el dolor neuropático, crónico [Urban, L. *Drug Dev. Res.*, *54*, 159 (2002)]. La actividad de los receptores de NMDA es regulada

26

24

por las cinasas de la familia de Src (SFKs, por sus siglas en inglés) (Yu, X. M., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, E.U.A, *96*, 7697 (1999) y un inhibidor de SFK de bajo peso molecular, PP2, disminuye la fosforilzación de la subunidad NR2 del receptor de NMDA [Guo, W. J. *Neuro.*, 22(14), 6208 (2002)]. Por lo tanto, los inhibidores de SFK tienen potencial en el tratamiento del dolor neuropático.

Las tirosina cinasas (TK) están divididas en dos clases: las TKs diferentes de transmembrana y las Tks de receptores de factor de crecimiento transmembrana (RTK, por sus siglas en inglés) [Blume-Jensen, P., *Nature*, *411*, 355 (2001)]. Los factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento epitelial (EGF, por sus siglas en inglés), se unen al domino extracelular de su RTK compañera en la superficie celular que activa la RTK, iniciando una cascada de transducción de señales que controla una amplia variedad de respuestas celulares que incluyen la proliferación y la migración. La sobreexpresión de EGF y también de miembros de la familia de receptores de factor de crecimiento epitelial (EGFr, por sus siglas en inglés), que incluye EGF-R, erbB-2, erbB-3 y erbB-4, está implicada en el desarrollo y progreso del cáncer [Rusch, V., *Cytokine Growth Factor Rev.*, 7, 133 (1996), Davies, D. E., *Biochem. Pharmacol.*, *51*, 1101 (1996) y Modjtahedi, E., *Int. J. Oncol.*, 4, 277 (1994)]. Específicamente, la sobreexpresión del producto de cinasa del

27

receptor del oncogen erbB-2 ha estado asociada con los canceres de mama y ovario de humano [Slamon, D. J., *Science*, *244*, 707 (1989) y Slamon, D. J., *Science*, *235*, 177 (1987)]. La sobreregulación de la actividad de cinasa de EGFr ha estado asociada con tumores epidermoides [Reiss, M., *Cancer Res.*, *51*, 6254 (1991)]; tumores de mama [Macias, A., *Anticancer Res.*, *7*, 459 (1987)] y tumores que involucran otros órganos principales [Gullick, W. J., *Brit. Med. Bull.*, *47*, 87 (1991)].

También se sabe que la desregulación de los receptores de EGF es un factor en el crecimiento de quistes epiteliales en la enfermedad descrita como enfermedad de riñón poliquístico [Du, J., *Amer. J. Physiol*, *269* (2 Pt 1), 487 (1995); Nauta, J., *Pediatric Res.*, *37*(6), 755 (1995); Gattone, V. H., *Developmental Biology*, *169*(2), 504 (1995); Wilson, P. D., *Eur. J. Cell Biol.*, *61*(1), 131, (1993)]. Los compuestos de esta invención, los cuales inhiben la función catalítica de los receptores de EGF, son consecuentemente útiles en el tratamiento de esta enfermedad.

Además del EGFr, existen otras diversas RTKs que incluyen FGFr, el receptor para el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés); flk-1, también conocido como KDR y flt-1, los receptores para el factor de crecimiento endotelial, vascular (VEGF, por sus siglas en inglés); y PDGFr, el receptor para el factor de crecimiento

derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés). La formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogénesis, es esencial para el crecimiento de tumores. Dos inhibidores naturales de la angiogénesis, angiostatina y endostatina, inhibieron dramáticamente el crecimiento de una variedad de tumores sólidos. [O'Reilly, M. S., *Cell*, *79*, 315 (1994); O'Reilly, M. S., *Nature Medicine*, *2*, 689 (1996); O'Reilly, M. S., *Cell*, *88*, 277 (1997)]. Puesto que se sabe que el FGF y VEGF estimulan la angiogénesis, la inhibición de la actividad de cinasa de sus receptores debe bloquear los efectos angiogénicos de estos factores de crecimiento. Además, las tirosina cinasas de los receptores tie-1 y tie-2 también juegan un papel principal en la angiogénesis [Sato, T. N., *Nature*, *376*, 70 (1995)]. Los compuestos de la invención que inhiben la actividad de cinasa del FGFr, flk-1, flt-1, tie-1 o tie-2 pueden inhibir el crecimiento de tumores por su efecto sobre la angiogénesis.

El PDGF es un factor de crecimiento potente y quimioatrayente para las células de músculo liso (SMCs, por sus siglas en inglés). El estrechamiento repetido de las arterias coronarias después de la angioplastía es debido en parte a la proliferación aumentada de SMCs en respuesta a niveles incrementados de PDGF. Por lo tanto, los compuestos que inhiben la actividad de cinasa de PDGFr pueden ser útiles en el tratamiento de la restenosis. Además, puesto que el

27

PDGF y el PDGFr son sobreexpresados en varios tipos de gliomas humanos, las moléculas pequeñas capaces de suprimir la actividad de PDGFr tienen utilidad potencial como agentes terapéuticos anticancerígenos [Nister, M., *J. Biol. Chem.* ***266***, 16755 (1991); Strawn, L. M., *J. Biol. Chem.* ***269***, 21215 (1994)].

Otras RTKs que se podrían inhibir potencialmente por los compuestos de esta invención incluyen el receptor del factor de estimulación de colonias, los receptores de factores de crecimiento de nervios (trka, trkB y trkC), el receptor de insulina, el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina, el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos y el receptor de células hepáticas que producen heritropoyetina (EPH, por sus siglas en inglés).

Además de las RTKs, existe otra familia de TKs denominada las TKs de proteínas citoplásmicas o no receptoras. Las TKs de proteínas citoplásmicas tienen actividad intrínseca de cinasa, están presentes en el citoplasma y el núcleo y participan en diversas vías de señalización. Existe un gran número de TKs no receptoras que incluyen Abl, Jak, Fak, Syk, Zap-70 y Csk. Los inhibidores de la cinasa Abl son útiles para el tratamiento de la leucemia mieloide, crónica como es evidenciado por STI-571, comercializado como Gleevec [Kantarjian, H., N. *Engl. J. Med.*, ***346*** (9), 645 (2110)].

30

Dos miembros de las TKs de proteínas citoplásmicas, Ick y ZAP-70, son expresadas predominantemente en células T y en células eliminadoras naturales (NK, por sus siglas en inglés). Los inhibidores de estas cinasas pueden suprimir el sistema inmune y, por lo tanto, tienen un posible potencial terapéutico para tratar enfermedades autoinmunes, tales como la artritis reumatoide, sepsis y rechazo de transplantes [Kamens, J. S., *Current Opin. Investig. Drugs*, *2*, 1213 (2001); Myers, M., *Current Pharm. Design*, *3*, 473 (1997)]. Un inhibidor de Lck de bajo peso molecular es efectivo en la prevención del rechazo de aloinjertos [Waegell, W. *Transplant. Proceed* 34, 1411 (2002).

Además de las TKs, existen cinasas adicionales que incluyen aquellas que fosforilan residuos de serina y/o treonina en las proteínas. Una vía principal en la cascada de transducción de señales celulares es la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK, por sus siglas en inglés), la cual consiste de las cinasas MAP cinasa (MAPKK, por sus siglas en inglés), que incluyen mek, y sus substratos, y las MAP cinasas (MAPK, por sus siglas en inglés), que incluyen erk [Seger, R., *FASEB*, *9*, 726 (1995)]. Cuando es activada por la fosforilación en dos sitios de serina por las cinasas corriente arriba, tales como los miembros de la familia de raf, mek cataliza la fosforilación de los residuos de treonina y tirosina en erk. La erk

activada entonces fosforila y activa ambos factores de transcripción en el núcleo y otros objetivos celulares. La sobreexpresión y/o sobreactivación de mek o erk está asociada con diversos canceres humanos [Sivaraman, V. S., *J. Clin. Invest.*, *99*, 1478 (1997)].

Como se mencionara anteriormente, los miembros de la familia de raf de cinasas fosforilan los residuos de serina en mek. Existen tres miembros de serina/treonina cinasa de la familia de raf conocidos como a-raf, b-raf y c-raf. Mientras que las mutaciones en los genes de raf son raras en canceres humanos, c-raf es activado por el oncogen ras, el cual es mutado en un amplio número de tumores humanos. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de cinasa de c-raf puede proporcionar una manera para prevenir el crecimiento de tumores mediados por ras [Campbell, S. L., *Oncogene*, *17*, 1395 (1998)].

Las cinasas dependientes de ciclina (cdk, por sus siglas en inglés), que incluyen cdc2/ciclina B, cdk2/ciclina A, cdk2/ciclina E y cdk4/ciclina D y otras, son las serina/treonina cinasas que regulan la división celular en mamíferos. La actividad o activación incrementada de estas cinasas está asociada con el desarrollo de tumores humanos [Garrett, M. D., *Current Opin. Genetics Devel.*, *9*, 104 (1999); Webster, K. R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, *7*, 865 (1998)]. Las serina/treonina cinasas adicionales incluyen las

30

proteína cinasas A, B y C. Estas cinasas son conocidas como PKA o proteína cinasa dependiente de AMP cíclico, PKB (Akt) y PKC, y las tres juegan papeles principales en las vías de transducción de señales responsables de la oncogénesis [Glazer, R. I., *Current Pharm. Design*, 4(3), 277 (1998)]. Los compuestos capaces de inhibir la actividad de cinasa de mek, erk, raf, cdc2/ciclina B, cdk2/ciclina A, cdk2/ciclina E, cdk4/ciclina D, PKA, PKB (Akt) o PKC pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la proliferación anormal de células, tal como cáncer.

La serina/treonina cinasa UL97 es una proteína cinasa asociada con virion, la cual es requerida para la replicación de los citomegalovirus humanos [Wolf, D. G., *Arch. Virology* 143(6), 1223 (1998) y He, Z., *J. Virology*, 71, 405(1997)]. Los compuestos capaces de inhibir la actividad de cinasa de UL97 pueden ser agentes terapéuticos, antivirales, útiles. Puesto que ciertas bacterias requieren la acción de una histidina cinasa para la proliferación [Loomis, W. F., *J. Cell Sci.*, *110*, 1141 (1997)], los compuestos capaces de inhibir esta actividad de histidina cinasa pueden ser agentes antibacterianos, útiles.

Las tieno[3,2-b]piridinas, tieno[2,3-b]piridinas y ciertos derivados de piridina y pirimidina se han observado como inhibidores de cinasa. Estos compuestos difieren tanto en su naturaleza como en su colocación de sustituyentes en

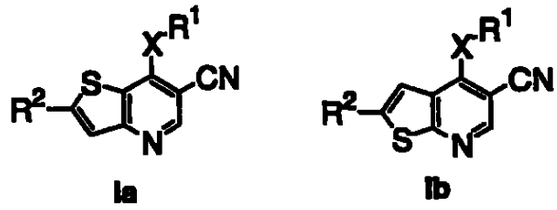
33

31

diversas posiciones cuando se comparan con los compuestos de esta invención.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos de tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo y tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo así como también sus sales farmacéuticamente aceptables de las fórmulas Ia y Ib:



Ia Ib

en donde:

X es -NH-, -NR^4-, -O-, -$S(O)_m$-, -$NHCH_2$-;

m es un número entero de 0-2;

n es un número entero de 2-5;

q es un número entero de 0-5;

R^1 es un anillo de fenilo sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -J, -NO_2, -CN, -N_3, -CHO, -CF_3, -OCF_3, -R^4, -OR^4, -$S(O)_mR^4$, -NR^4R^4, -$NR^4S(O)_mR^4$, -OR^6OR^4, -$OR^6NR^4R^4$, -$N(R^4)R^5OR^4$, -$N(R^4)R^6NR^4R^4$, -$NR^4C(O)R^4$, -$C(O)R^4$, -$C(O)OR^4$, -$C(O)NR^4R^4$, -$OC(O)R^4$, -$OC(O)OR^4$, -$OC(O)NR^4R^4$, -$NR^4C(O)R^4$, -$NR^4C(O)OR^4$, -$NR^4C(O)NR^4R^4$, -R^5OR^4, -$R^5NR^4R^4$, -$R^5S(O)_mR^4$, -$R^5C(O)R^4$, -$R^5C(O)OR^4$, -$R^5C(O)NR^4R^4$, -$R^5OC(O)R^4$,

34

32

$-R^5OC(O)OR^4$, $-R^5OC(O)NR^4R^4$, $-R^5NR^4C(O)R^4$, $-R^5NR^4C(O)OR^4$, $-R^5NR^4C(O)NR^4R^4$ o YR^7;

R^2 es -H, $-R^3$, -J, $-C(O)XR^3$, -CHO, en donde el grupo R^3 puede ser sustituido por uno o más grupos seleccionados de $-C(O)XR^8$, -CHO, -C(O)Q, 1,3-dioxolano, $-R^8$, $-(C(R^9)_2)_qXR^8$, $-(C(R^9)_2)_qQ$, $-X(C(R^9)_2)_nXR^8$, $-X(C(R^9)_2)_nQ$ o $-X(C(R^9)_2)_qR^8$;

R^3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, *cis*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, *trans*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo;

R^4 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, *cis*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, *trans*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o un grupo alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono;

R^5 es un grupo divalente que comprende alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono y alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono;

R^6 es un grupo divalente de 2 a 6 átomos de carbono;

R^7 es un anillo de cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo de arilo o heteroarilo, arilo o heteroarilo fusionado a de uno a tres anillos de arilo o heteroarilo, en donde cualquiera de los anillos de arilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -H, -arilo, $-CH_2$-arilo, -NH-arilo, -O-arilo, $-S(O)_m$-arilo, -J, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^4$, $-OR^4$, $-S(O)_mR^4$, $-NR^4R^4$,

35

33

$-NR^4S(O)_mR^4$, OR^6OR^4, $-OR^6NR^4R^4$, $-N(R^4)R^6OR^4$, $-N(R^4)R^6NR^4R^4$, $-NR^4C(O)R^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^4R^4$, $-OC(O)R^4-$, $-OC(O)OR^4$, $-OC(O)NR^4R^4$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4C(O)OR^4$, $-NR^4C(O)NR^4R^4$, $-R^5OR^4$, $R^5NR^4R^4$, $-R^5S(O)_mR^4$, $-R^5C(O)R^4$, $-R^5C(O)OR^4$, $-R^5C(O)NR^4R^4$, $-R^5C(O)R^4$, $-R^5C(O)OR^4$, $-R^5C(O)NR^4R^4$, $-R^5OC(O)R^4$, $-R^5OC(O)OR^4$, $-R^5OC(O)NR^4R^4$, $-R^5NR^4C(O)R^4$, $-R^5NR^4C(O)OR^4$ o $-R^5NR^4C(O)NR^4R^4$;

R^8 es -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, *cis*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, *trans*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo;

R^9 es $-R^4$ o -F;

Y es $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, $-C(OH)H-$, $-X(C(R^9)_2)_q-$, $-(C(R^9)_2)_q-$, $-(C(R^9)_2)_qX-$, -C≡C-, *cis*- y *trans*- -CH=CH- y cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono;

Q es NZZ' en donde Z y Z' pueden ser los mismos o diferentes y pueden ser H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo, y

Z y Z', tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico, el cual puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y pueden comprender morfolina, piperazina, piperidina, sustituido opcionalmente por $-R^4$ en un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, o en un átomo de nitrógeno

36

34

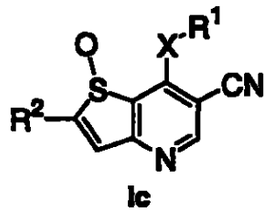
por un grupo $-(C(R^9)_2)_nXR^3$, $-C(R^9)_2)_nNZ''Z'''$ o en un átomo de carbono por un grupo $-(C(R^9)_2)_qXR^3$, $-(C(R^9)_2)_qNZ''Z'''$, y

Z" y Z"', tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico, el cual puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre;

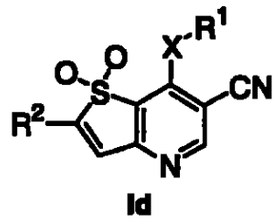
Z"' y Z" pueden ser H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo; y

J es flúor, cloro, bromo y yodo.

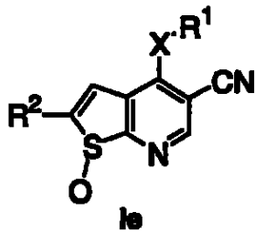
Esta invención también se refiere a los compuestos de las fórmulas Ic, Id, Ie e If:



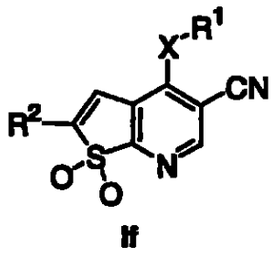
Ic



Id



Ie



If

en donde:

X es -NH-, $-NR^4-$, -O-, $-S(O)_m-$, $-NHCH_2-$;

m es un número entero de 0-2;

37

35

n es un númer entero de 2-5;

q es un número entero de 0-5;

R^1 es un anillo de fenilo sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -J, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^4$, $-OR^4$, $-S(O)_mR^4$, $-NR^4R^4$, $-NR^4S(O)_mR^4$, $-OR^5OR^4$, $-OR^5NR^4R^4$, $-N(R^4)R^5OR^4$, $-N(R^4)R^5NR^4R^4$, $-NR^4C(O)R^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^4R^4$, $-OC(O)R^4$, $-OC(O)OR^4$, $-OC(O)NR^4R^4$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4C(O)OR^4$, $-NR^4C(O)NR^4R^4$, $-R^5OR^4$, $-R^5NR^4R^4$, $-R^5S(O)_mR^4$, $-R^5C(O)R^4$, $-R^5C(O)OR^4$, $-R^5C(O)NR^4R^4$, $-R^5OC(O)R^4$, $-R^5OC(O)OR^4$, $-R^5OC(O)NR^4R^4$, $-R^5NR^4C(O)R^4$, $-R^5NR^4C(O)OR^4$, $-R_5NR_4C(O)NR^4R^4$ o YR^7;

R^2 es -H, $-R^3$, -J, $-C(O)XR^3$, -CHO, en donde el grupo R^3 puede ser sustituido por uno o más grupos seleccionados de $-C(O)XR^8$, -CHO, -C(O)Q, 1,3-dioxolano, $-R^8$, $-(C(R^9)_2)_qXR^8$, $-(C(R^9)_2)_qQ$, $-X(C(R^9)_2)_nXR^8$, $-X(C(R^9)_2)_nQ$ o $-X(C(R^9)_2)_qR^8$;

R^3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, *cis*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, *trans*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo;

R^4 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, *cis*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, *trans*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono;

R^5 es un grupo divalente que comprende alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono y alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono;

38

36

R^6 es un grupo alquilo divalente de 2 a 6 átomos de carbono;

R^7 es un anillo de cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo de arilo o heteroarilo, arilo o heteroarilo fusionado a de uno a tres anillos de arilo o heteroarilo, en donde cualquiera de los anillos de arilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -H, -arilo, $-CH_2$-arilo, -NH-arilo, -O-arilo, $-S(O)_m$-arilo, -J, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^4$, $-OR^4$, $-S(O)_mR^4$, $-NR^4R^4$, $-NR^4S(O)_mR^4$, OR^6OR^4, $-OR^6NR^4R^4$, $-N(R^4)R^6OR^4$, $-N(R^4)R^6NR^4R^4$, $-NR^4C(O)R^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^4R^4$, $-OC(O)R^4$-, $-OC(O)OR^4$, $-OC(O)NR^4R^4$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4C(O)OR^4$, $-NR^4C(O)NR^4R^4$, $-R^5OR^4$, $R^5NR^4R^4$, $-R^5S(O)_mR^4$, $-R^5C(O)R^4$, $-R^5C(O)OR^4$, $-R^5C(O)NR^4R^4$, $-R^5C(O)R^4$, $-R^5C(O)OR^4$, $-R^5C(O)NR^4R^4$, $-R^5OC(O)R^4$, $-R^5OC(O)OR^4$, $-R^5OC(O)NR^4R^4$, $-R^5NR^4C(O)R^4$, $-R^5NR^4C(O)OR^4$ o $-R^5NR^4C(O)NR^4R^4$;

R^8 es -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, *cis*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, *trans*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo;

R^9 es $-R^4$ o -F;

Y es -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, $-NHSO_2$-, $-SO_2NH$-, -C(OH)H-, $-X(C(R^9)_2)_q$-, $-(C(R^9)_2)_q$-, $-(C(R^9)_2)_qX$-, -C≡C-, *cis*- y *trans*- -CH=CH- y cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono;

Q es NZZ', en donde Z y Z' pueden ser los mismos o diferentes

39

37

y pueden ser H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo, y

Z y Z', tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico, el cual puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y puede comprender morfolina, piperazina, piperidina, sustituido opcionalmente por $-R^4$ en un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, o en un átomo de nitrógeno por un grupo $-(C(R^9)_2)_nXR^3$, $-C(R^9)_2)_nNZ''Z''$' o en un átomo de carbono por un grupo $-(C(R^9)_2)_QXR^3$, $-(C(R^9)_2)_QNZ''Z''$', Z'' y Z''', tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico, el cual puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre; Z''' y Z'' pueden ser H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo; y

J es flúor, cloro, bromo y yodo.

R^1 puede ser, por ejemplo, un anillo de fenilo sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -J, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^4$, $-OR^4$ e YR^7; y R^7 es un anillo de arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -H, -J, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^4$ y $-OR^4$.

40

38

En particular, R^1 puede ser un anillo de fenilo sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -Cl, $-R^4$ y $-OR^4$.

Un ejemplo de X es NH.

R^4 puede ser, por ejemplo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Un ejemplo de R^2 es arilo o heteroarilo sustituido, en donde el sustituyente puede ser uno o más grupos seleccionados de $-(C(R^9)_2)_qQ$; por ejemplo, en donde q es 1 a 3 y/o en donde R^9 es H. Q puede ser, por ejemplo, NZZ' en donde Z y Z'pueden ser los mismos o diferentes y pueden ser H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o Z y Z', tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico, el cual puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno, el anillo puede ser sustituido en un átomo de nitrógeno o carbono por R^4 o en un átomo de carbono por $(CH_2)_2OH$.

En algunas modalidades, un ejemplo de R^2 es R^3, en donde R^3 es alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo; grupos que pueden ser sustituidos por uno o más grupos seleccionados de

$-R^8$, $-(CH_2)_qOR^8$, $-(CH_2)_qNHR^8$, $-(CH_2)_qNR^4R^8$, $-(CH_2)_qQ$,

$-O(CH_2)_nOR^8$, $-NH(CH_2)_nOR^8$, $-NR^4(CH_2)_nOR^8$,

$-O(CH_2)_nNHR^8$, $-NH(CH_2)_nNHR^8$, $-NR^4(CH_2)_nNHR^8$,

$-O(CH_2)_nNR^4R^8$, $-NH(CH_2)_nCR^8$, $-NR^4(CH_2)_nNR^4R^8$,

41

39

$-O(CH_2)_nQ$, $-NH(CH_2)_nQ$, $-NR^4(CH_2)_nQ$,

$-O(CH_2)_qR^8$, $-NH(CH_2)_qR^8$; o $-NR^4(CH_2)_qR^8$;

R^4 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^8 es -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, *cis*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, *trans*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo;

Y es $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-NHSO_2-$, $-S-$, $-O-$, $-NR^4-$;

Q es NZZ', en donde Z y Z' pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo, y

Z y Z', tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico, el cual puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y pueden comprender morfolina, piperazina, piperidina, sustituido opcionalmente por $-R^4$ en un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, o en un átomo de nitrógeno por un grupo $-(CH_2)_nOR^3$, $-(CH_2)_nNHR^3$, $-(CH_2)_nNR^4R^3$, $-(CH_2)_nNZ''Z'''$ o en un átomo de carbono por un grupo $-(CH_2)_qOR^3$, $-(CH_2)_qNHR^3$, $-(CH_2)_qNR^4R^3$, $-(CH_2)_qNZ''Z'''$,

Z''' y Z'' pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

Z'' y Z''', tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual

42

40

están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico, el cual puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los compuestos preferidos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen:

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;
7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-feniltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;
2-bromo-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;
7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;
4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;
4-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;
4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-yodotieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;
4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-metiltieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;
7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-metiltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;
7-[(2,4-diclorofenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-

43

41

carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorofenoxi)]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorofenil)tio]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorobencil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

ácido 4-{6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno-[3,2-b]piridin-2-il}benzoico;

4-{6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-2-il}benzamida;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(4-metoxifenil)-etinil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-2-iletinil)-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(dimetilamino)prop-

44

42

1-inil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-(1-benzofuran-2-il)-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(3-formilfenil)tieno-[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-formilfenil)tieno-[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;

éster metílico del ácido 4-[5-ciano-4-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-tieno[2,3-b]piridin-2-il]-butírico;

2-(4-hidroxibutil)-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;

2-[4-(4-morfolinil)butil]-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(trimetilsilil)-etinil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-etiniltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-4-iletinil)-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-3-iletinil)-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

45

43

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(1,3-dioxolan-2-il)tien-3-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(5-formiltien-3-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tien-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(morfolin-4-ilmetil)tien-3-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(hidroximetil)-fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-yodo-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-(4-formilfenil)-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-7-[(4-fenoxifenil)-amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-7-[(4-fenoxifenil)amino]-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-[4-(hidroximetil)fenil]-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-yodo-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

46

44

2-bromo-7-[(4-fenoxifenil)amino]tien [3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(4-fenoxifenil)amino]-2-[(E)-2-piridin-4-iletenil]tieno-[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

(2E)-3-{6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno-[3,2-b]piridin-2-il}prop-2-enoato de *terc*-butilo;

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-3-iletinil)-tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;

(2E)-3-(6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-2-il)prop-2-enoato;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-(4-formilfenil)-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(1E)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxoprop-1-enil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{1-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-imidazol-5-il}tieno[3,2-

47

45

b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)-amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(dimetilamino)-fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(dietilamino)-metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(dimetilamino)-metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}7-[(5-metoxi-2-metilfenil)-amino]-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-{4[(dimetilamino)metil]fenil}-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[6-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piridin-3-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

48

46

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{6-[(dimetilamino)-metil]piridin-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)furan-3-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(dimetilamino)-metil]furan-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-1-oxo-1H-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-1,1-dioxo-1H-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(dimetilamino)-metil]fenil}-1-oxo-1H-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(dimetilamino)-metil]fenil}-1,1-dioxo-1H-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-oxo-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1H-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

y

2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1,1-dioxo-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1H-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo.

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

49

47

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-[4-(morfolin-4-ilbut-1-inil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-[3-(dietilamino)prop-1-inil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(5-formil-2-furil)-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-furil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

48

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(dimetilamino)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{3-[(dimetilamino)-metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(dimetilamino)-metil]-2-furil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(1,3-dioxolan-2-il)tien-2-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(2-formiltien-3-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(5-formiltien-2-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(dimetilamino)-metil]tien-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tien-2-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tien-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]metil}fenil)tieno[3,2-

51

49

b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-({6-[(dimetilamino)-metil]piridin-2-il}etinil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(dimetilamino)metil]tien-2-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[(piridin-4-ilmetil)amino]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(1H-pirrol-3-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[(2-metoxietil)-amino]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-({[2-(metiltio)etil]amino}metil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-morfolin-4-ilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-{4-[(dietilamino)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-

52

50

carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-({5-[(dimetilamino)-metil]piridin-2-il}etinil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(1H-pirazol-4-iletinil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-{4-[(butilamino)metil]fenil}-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(1-oxidotiomorfolin-4-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(dietilamino)-metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[(3-hidroxipropil)amino]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-etoxifenil)amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

51

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4{[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-etoxifenil)amino]-2-(4-formilfenil)tieno-[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[(3-metilbutil)-amino]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[4-

54

52

(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-etoxifenil)amino]-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirrol-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-[4-(dimetilamino)fenil]tieno-[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)etinil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{6-[(dimetilamino)-metil]piridin-2-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]etinil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(dimetilamino)-metil]piridin-2-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(dietilamino)metil]piridin-2-il}tieno[3,2-b]piridin-6-

55

53

carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[2-(dimetilamino)-etil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

4-{6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-2-il}-N,N-dimetilbenzamida;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-furil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo; y

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(5-formil-3-furil)-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo.

Para propósitos de esta invención, heteroarilo es un sistema de anillos heterocíclicos, aromáticos de uno a tres anillos fusionados. Las porciones de heteroarilo son anillos de cinco o seis miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de S, N y O; por ejemplo, heteroarilo puede tener de 5 a 14 miembros en el anillo. Un anillo del sistema de anillos puede ser completamente insaturado, parcialmente saturado o completamente saturado. Las porciones de heteroarilo incluyen, pero no están limitadas a, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, pirimidina, pirazina,

56

54

piridazina, 1,3,5-triazina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-dióxido, piperidina, piperazina, pirrolidina, aziridina, oxirano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, 1,2-pirano, 1,4-pirano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetrahidropirano, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, indano, indeno, isoindeno, indol, 2,3-dihidroindol, 2-indazol, isoindazol, quinolina, isoquinolina, tetrahidroquinolina, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzotriazol, benzotiazol, benzoxazol, bencisoxazol, 1,2-benzopirano, cinolina, ftalazina, quinazolina, 1,8-naftiridina, pirido[3,2-b]piridina, pirido[3,4-b]piridina, pirido[4,3-b]piridina, pirido[2,3-d]pirimidina, purina y pteridina. El heteroarilo puede ser oxidado en un átomo de nitrógeno para proporcionar el N-óxido correspondiente, tal como piridin-N-óxido o quinolin-N-óxido. El heteroarilo también puede ser oxidado en un átomo de nitrógeno tri-sustituido para proporcionar el N-óxido correspondiente, tal como N-etilpiperazin-N-óxido. En otra modalidad, el heteroarilo puede contener un grupo carbonilo en uno de los átomos de carbono, tal como pirrolidinona, 1,3,4-oxadiazol-2-ona o 2-indanona.

Para propósitos de esta invención, alquilo incluye porciones de alquilo tanto rectas como ramificadas, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono e incluye iso-propilo, n-butilo y similares.

57

55

Para pr pósitos de esta invención, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo alicíclicos de 3 a 7 átomos de carbono e incluye un carbociclo simple así como también un carbociclo que contiene un sustituyente de alquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo, adamantilo y similares.

Para propósitos de esta invención, el término "arilo" se define como una porción de hidrocarburo aromático y puede ser sustituida o no sustituida y puede contener por ejemplo de 6 a 14 átomos de carbono y puede tener de uno a tres anillos. Un arilo puede seleccionarse, pero no está limitado a, del grupo: fenilo o bifenilo y puede ser mono-, di-, tri- o tetra-sustituido opcionalmente por sustituyentes seleccionados de, pero no limitados a, el grupo que consiste de alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, ciano, halógeno, hidroxi o nitro.

Para propósitos de esta invención, "alquenilo" se define como un hidrocarburo alifático, radical que contiene al menos un enlace doble de carbono-carbono e incluye cadenas de carbono tanto rectas como ramificadas de 2 a 6 átomos de carbono en todos los posibles isómeros configuracionales, por ejemplo *cis* y *trans*, e incluye etenilo, 3-hexen-1-ilo y similares.

Para propósitos de esta invención, "alquinilo"

58

56

incluye una cadena de carbono tanto recta como ramificada de 2 a 6 átomos de carbono que contiene al menos una unión triple de carbono-carbono e incluye propenilo y similares.

En una modalidad de esta invención, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser sustituidos con sustituyentes tales como fenilo, fenilo sustituido, hidroxi, halógeno, alcoxi, tioalquilo, carboxi, alcoxicarbonilo y acilo.

Para propósitos de esta invención, "alcoxi" comprende un grupo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene un grupo alquilo unido a un átomo de oxígeno e incluye metoxi, t-butoxi y también incluye poliéteres, tales como -O-$(CH_2)_2OCH_3$. Un grupo tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono es definido como un grupo alquilo unido a un átomo de azufre e incluye metiltio y similares. Un grupo carboxi es definido como -C(O)OH y un grupo alcoxicarbonilo es definido como -C(O)OR, donde R es un grupo de 1 a 6 átomos de carbono e incluye metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo y similares. Un grupo acilo es definido como un grupo -C(O)R, donde R es un radical alifático (por ejemplo, alquilo) o arilo e incluye acetilo, trifluoroacetilo, benzoilo y similares.

Los compuestos de esta invención pueden incluir un "grupo divalente" definido en este texto como un grupo de enlace, por ejemplo, CH_2CH_2.

Los compuestos de esta invención pueden contener

57

uno o más átomos de carbono asimétricos y, de esta manera, pueden dar origen a estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros. Mientras se muestra sin importar la estereoquímica en las fórmulas (Ia)-(If), la presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros individuales; así como también las mezclas racémicas y otras mezclas de los estereoisómeros R y S (mezclas escalémicas que son mezclas de cantidades desiguales de enantiómeros) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se debe observar que los estereoisómeros de la invención que tienen la misma configuración relativa en un centro quiral pueden tener, no obstante, diferentes designaciones R y S dependiendo de la sustitución en el centro quiral indicado. Algunos de los compuestos de esta invención pueden contener una o más uniones dobles; en estos casos, los compuestos de esta invención incluyen cada uno de los posibles isómeros configuracionales, así como también mezclas de estos isómeros.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas (Ia) - (If) con una porción ácida se pueden formar a partir de bases orgánicas e inorgánicas. Por ejemplo, sales de metales alcalinos: sodio, litio o potasio y sales de N-tetraalquilamonio, tales como sales de N-tetrabutilamonio. De manera similar, cuando un compuesto de esta invención contiene una porción básica, las sales se

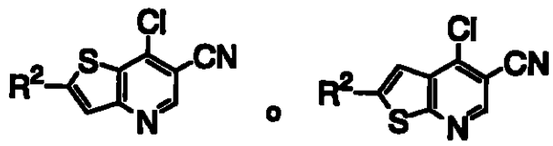
60

58

pueden formar a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Por ejemplo, las sales se pueden formar a partir de ácido acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, naftalensulfónico, bencensulfónico, toluensulfónico, canforsulfónico y ácidos aceptables, similarmente conocidos.

Esta invención también proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (1a) o (1b) como se definiera en este texto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende uno de los siguientes pasos:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



o un S-óxido o S-dióxido del mismo; en donde R^2 es como se definiera en este texto con un compuesto de la fórmula R^1XH, donde R^1 y X son como se definiera en este texto para proporcionar un compuesto de la fórmula (Ia) o (Ib); o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 1a o 1b o un S-óxido o S-dióxido del mismo, en la cual R^2 es un grupo sustituyente, reactivo para proporcionar un compuesto de la fórmula 1a o 1b, en la cual R^2 es un grupo

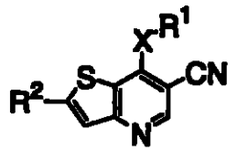
61

59

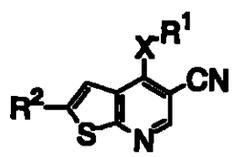
sustituyente, diferente como se definiera en este texto; o

c) convertir un compuesto de la fórmula (1a) o (1b) a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención también proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula (Ia) o (Ib),



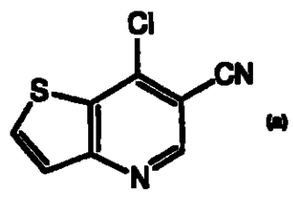
Ia



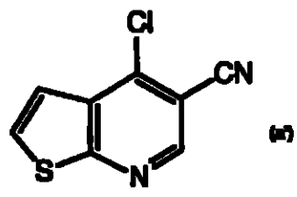
Ib

en donde R^2 e yodo, que comprende:

a. tratar con una base, en un solvente inerte a temperatura reducida, un compuesto de la fórmula (a) o (a');



(a)

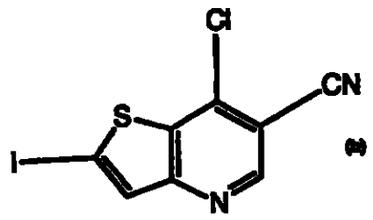


(a')

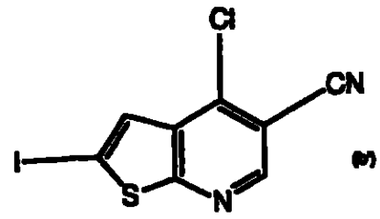
b. adicionar yodo al compuesto en el paso (a) para formar un compuesto de la fórmula (b) o (b'); y

62

60



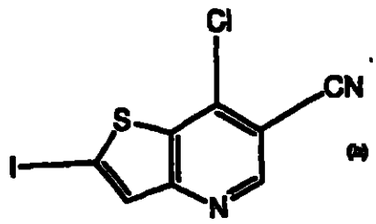
(a)



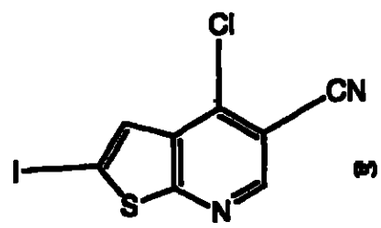
(a')

c. adicionar un compuesto de la fórmula R^1XH al compuesto del paso (b) para formar un compuesto de la fórmula (Ia) o (I), en donde R^2 es yodo.

Esta invención incluye un compuesto de la fórmula (b) o (b')



(b)

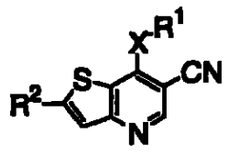


(b')

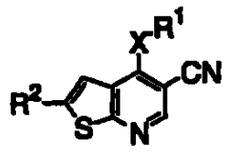
Esta invención también proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula (Ia) o (Ib)

63

61



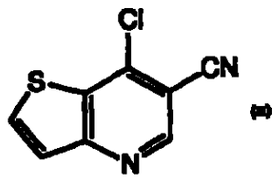
Ia



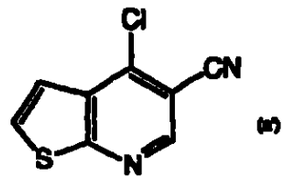
Ib

en donde R^2 es bromo, que comprende:

a. tratar con una base, en un solvente inerte a temperatura reducida, un compuesto de la fórmula (a) o (a');



(a)

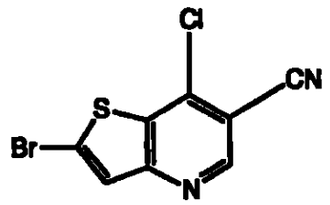


(a')

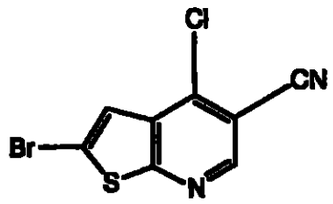
b. adicionar bromo o 1,1-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroetano al compuesto en el paso (a) para formar un compuesto de la fórmula (z) o (z'); y

64

62



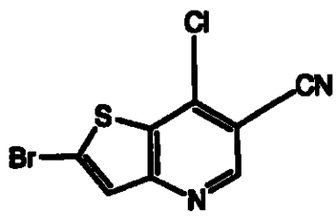
(z)



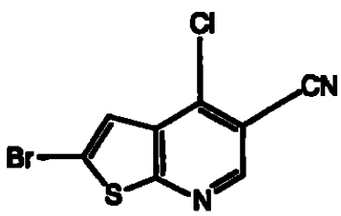
(z')

c. adicionar un compuesto de la fórmula R^1XH al compuesto del paso (b) para formar un compuesto de la fórmula (Ia) o (Ib), en donde R^2 es bromo.

Esta invención incluye un compuesto de la fórmula (z) o (z')



(z)



(z')

Los procedimientos identificados anteriormente se explican en mayor detalle bajo la "descripción detallada de la invención".

En una modalidad preferida de esta invención, un

65

solvente inerte es un compuesto que no reacciona químicamente con los compuestos de esta invención. Un solvente inerte, preferido incluye, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF).

Para propósitos de esta invención, una temperatura reducida es una temperatura $\leq$-78°C. En una modalidad preferida, esta temperatura es -78°C.

Para propósitos de esta invención, una temperatura elevada es una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 150°C.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la inhibición de una condición patológica o trastorno en un mamífero. La presente invención proporciona por consiguiente, a un mamífero, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención en combinación o asociación con un portador farmacéuticamente aceptable. El compuesto de esta invención se puede proporcionar solo o en combinación con otros compuestos terapéuticamente efectivos o terapias para el tratamiento o prevención de una condición patológica o trastorno en un mamífero.

Los compuestos se proporcionan preferiblemente por la ruta oral o subcutánea. Los compuestos se pueden proporcionar mediante la inyección intralesional, intraperitoneal, intramuscular o intravenosa; infusión; suministro mediado por liposomas; suministro tópico; nasal;

64

anal; vaginal; sublingual; uretral; transdérmico; intratecal; ocular; u ótico. A fin de obtener consistencia en la provisión del compuesto de esta invención, se prefiere que un compuesto de la invención esté en la forma de una dosis unitaria. Las formas de dosis unitaria adecuadas incluyen tabletas, cápsulas y polvos en saquitos o frasquitos. Estas formas de dosis unitaria pueden contener de 0.1 a 100 mg de un compuesto de la invención y preferiblemente de 2 a 50 mg. Las formas de dosis unitaria aun adicionalmente preferidas contienen de 5 a 25 mg de un compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por la ruta oral en un rango de dosificación de aproximadamente 0.01 a 100 mg/kg o preferiblemente en un rango de dosificación de 0.1 a 10 mg/kg. Estos compuestos se pueden administrar de 1 a 6 veces al día, más usualmente de 1 a 4 veces al día. La cantidad efectiva será conocida para una persona experta en el campo; también dependerá de la forma del compuesto. Una persona experta en el campo podría realizar de manera rutinaria pruebas de actividad empíricas para determinar la bioactividad del compuesto en bioensayos y, de esta manera, determinar que dosificación es la cantidad efectiva a administrar.

Los compuestos de la invención se pueden formular con excipientes convencionales, tal como un material de relleno, agente desintegrante, sustancia aglutinante,

67

lubricante, agente saborizante, aditivo de color o portador. El potador puede ser, por ejemplo, un diluyente, aerosol, portador tópico, solución acuosa, solución no acuosa o portador sólido. El portador puede ser un polímero o una pasta dentífrica. Un portador en esta invención incluye cualquiera de los portadores farmacéuticamente aceptados, estándar, tales como solución salina amortiguada con fosfato, solución salina amortiguada con acetato, agua, emulsiones, tales como emulsión de aceite/agua o una emulsión de triglicéridos, varios tipos de agentes humectantes, tabletas, tabletas revestidas y cápsulas.

Cuando se proporcionan por la ruta oral o tópica, estos compuestos se proporcionarían a un sujeto mediante el suministro en diferentes portadores farmacéuticos. Típicamente, estos portadores contienen excipientes, tales como almidón, leche, azúcar, ciertos tipos de arcilla, gelatina, ácido esteárico, talco, grasas o aceites vegetales, gomas o glicoles. El portador específico necesitaría seleccionarse en base al método deseado de suministro, por ejemplo, la solución salina amortiguada con fosfato (PBS) se podría utilizar para el suministro intravenoso o sistémico y las grasas vegetales, cremas, bálsamos, ungüentos o geles se pueden utilizar para el suministro tópico.

Los compuestos de la presente invención se pueden suministrar junto con diluyentes, conservadores,

66

solubilizadores, emulsionantes, adyuvantes y/o portadores adecuados. Estas composiciones son líquidas o liofilizadas o de otra manera son formulaciones secas e incluyen diluyentes de diversos contenidos de amortiguador (por ejemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato), pH e intensidad iónica, aditivos tales como albúminas o gelatina para impedir la absorción a las superficies, detergentes, (por ejemplo, TWEEN 20, TWEEN 80, PLURONIC F68, sales de ácidos biliares), agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, polietilenglicerol), antioxidantes (por ejemplo ácido ascórbico, metabisulfato de sodio), conservadores (por ejemplo, timerosal, alcohol bencílico, parabenos), sustancias de aumento de volumen o modificadores de tonicidad (por ejemplo, lactosa, manitol), unión covalente de polímeros, tales como polietilenglicol, formación de complejos con iones metálicos o incorporación del compuesto en o sobre preparaciones particuladas de hidrogeles o liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilaminares o multilaminares, fantasmas de eritrocitos o esferoplastos. Estas composiciones influirán en el estado físico, solubilidad, estabilidad, velocidad de liberación *in vivo* y velocidad de eliminación *in vivo* del compuesto o composición. La selección de las composiciones dependerá de las propiedades físicas y químicas del compuesto capaz de tratar o inhibir una condición patológica o trastorno.

El compuesto de la presente invención se puede

69

suministrar localmente por vía de una cápsula que permita una liberación sostenida del compuesto durante un periodo de tiempo. Las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen la formulación en depósitos lipofílicos (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, aceites).

Para propósitos de esta invención, una condición patológica o trastorno está enlazado a moléculas de cinasa y la inhibición de las señales generadas por estas moléculas. Las señales generadas regulan una variedad de funciones celulares, tales como el crecimiento celular, diferenciación y muerte celular. Las señales generadas por estas moléculas han sido implicadas en el inicio de respuestas a nivel tisular, como se describe en detalle en los "antecedentes de la invención". La respuesta a nivel tisular desencadena el daño celular o el crecimiento celular desregulado. El crecimiento celular desregulado ocurre como resultado de señales alteradas que moderan o alteran el comportamiento o función celular. Un método para tratar una condición patológica o trastorno sería interceptar la señal generada antes de que alcance al tejido. Como se describe en detalle previamente, las cinasas específicas están asociadas con eventos celulares que han sido implicados en condiciones patológicas o trastornos que incluyen, pero no están limitados a, cáncer, ataque súbito, osteoporosis, enfermedad de riñón poliquístico, enfermedad autoinmune, artritis

68

reumatoide, dolor neuropático y rechazo de transplantes.

Una condición patológica o trastorno es mediado en un mamífero cuando está enlazado a moléculas de cinasa, como se describiera anteriormente. Para propósitos de esta invención, una condición o trastorno mediado en un mamífero es uno que se efectúa o actúa para alterar el estado normal del mamífero.

Para propósitos de esta invención, el cáncer es un tumor celular. El curso natural del cáncer es fatal. La metástasis se desarrolla como resultando de la adhesión de células tumorales al endotelio vascular. A medida que crece el tumor, las células son esparcidas en la circulación y depositadas en un nódulo de tumor independiente conocido como metástasis.

En todo el contenido de esta solicitud, las estructuras se presentan con nombres químicos. Donde surja alguna duda en cuanto a la nomenclatura prevalece la estructura.

Los siguientes detalles experimentales se exponen para ayudar en el entendimiento de la invención y de ninguna manera se proponen ni deben considerarse como limitantes de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de esta invención se preparan

71

convenientemente de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción: (1) a partir de materiales de inicio comercialmente disponibles o: (2) a partir de materiales de inicio conocidos que se pueden preparar como se describe en los procedimientos de la bibliografía o: (3) a partir de nuevos productos intermedios descritos en los esquemas de reacción y procedimientos experimentales. Los isómeros ópticamente activos se pueden preparar, por ejemplo, al resolver los derivados racémicos o mediante la síntesis asimétrica. La resolución se puede llevar a cabo por medio de métodos conocidos para aquellas personas expertas en el campo, tal como en presencia de un agente de resolución, mediante la cromatografía o combinaciones de las mismas.

Las reacciones se realizan en un solvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuados para la transformación que se efectúa. Aquellas personas expertas en el campo de la síntesis orgánica entienden que las diversas funcionalidades presentes en la molécula deben ser consistentes con las transformaciones químicas que se proponen. Esto puede necesitar un criterio en cuanto al orden de los pasos de síntesis, grupos protectores, si se requieren, y las condiciones de desprotección. Los sustituyentes en los materiales de inicio pueden ser incompatibles con algunas de las condiciones de reacción. Estas restricciones a los sustituyentes que son compatibles

70

con las condiciones de reacción serán aparentes para una persona experta en el campo. Las reacciones se conducen bajo atmósferas inertes donde sea apropiado.

La preparación de los compuestos y productos intermedios de esta invención que están incluidos por las fórmulas **Ia** y **Ib** se describe como sigue.

Como se muestra en el esquema de reacción 1, la descarboxilación de un 3-amino-2-tiofencarboxilato de la fórmula 1 con N-metilpiperazina en N-metilpirrolidinona proporciona los 3-aminotiofenos de la fórmula 2. Esta descarboxilación también se puede realizar en una base tal como hidróxido de sodio acuoso a temperaturas elevadas. La adición de cianoacetato de etilo (etoximetileno) a los compuestos de la fórmula 2, en un solvente tal como tolueno, proporciona el propenoato intermedio. La ciclización térmica de estos propionatos intermedios en un sistema de solventes tal como éter bifenílico o difenílico da por resultado los 7-oxo-4,7-dihidrotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilos de la fórmula 3. Los compuestos de la fórmula 3 también se pueden preparar mediante la ruta alterna representada en el esquema de reacción 1. El tratamiento de los 3-amino-2-tiofencarboxilatos de la fórmula 1 con dimetilacetal o dimetilformamida proporciona amidinas de la fórmula 4. La adición de estas amidinas al anión de acetonitrilo, generado a baja temperatura, preferiblemente -78°C mediante la adición

73

71

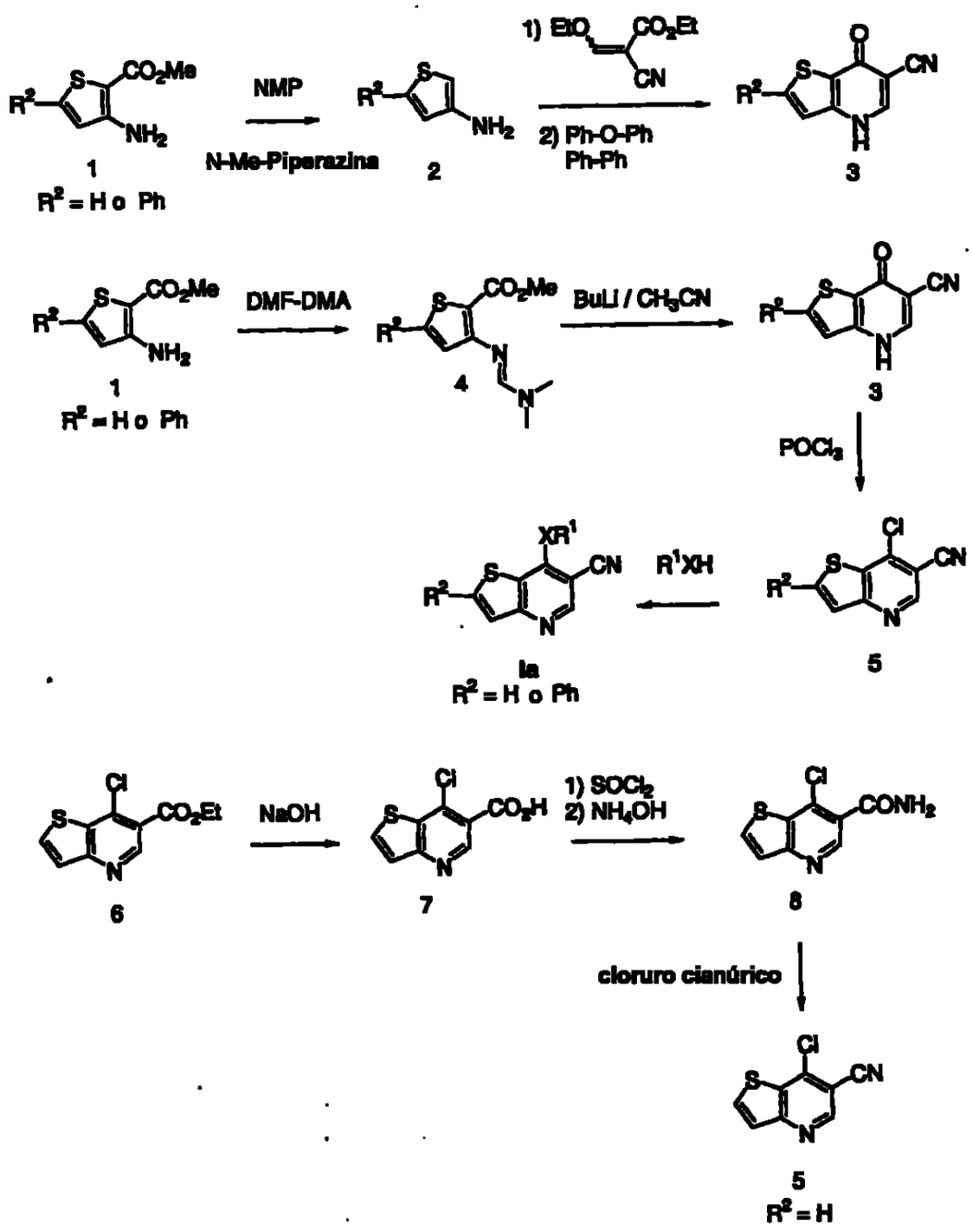
de n-butil-litio en acetonitrilo, en un solvente tal como tetrahidrofurano, proporciona los 7-oxo-4,7-dihidrotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilos de la fórmula 3.

Los tratamientos de los compuestos de la fórmula 3 con un agente de cloración, preferiblemente oxicloruro de fósforo, proporciona los compuestos de la fórmula 5. La adición de un compuesto de la fórmula R^1XH a los compuestos de la fórmula 5, en presencia de clorhidrato de piridina en un solvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C o en presencia de hidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, proporciona los compuestos de la fórmula Ia de la invención. Alternativamente, el grupo etilo del compuesto 6, 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carboxilato de etilo [Thompson, M.; Forbes, I. F. EP 126970] es hidrolizado al ácido 6-carboxílico correspondiente 7 con hidróxido de sodio acuoso en un co-solvente tal como etanol a temperatura elevada. El análogo de 6-carboxamida correspondiente 8 se prepara mediante por el tratamiento del compuesto 7 con un reactivo tal como cloruro de tionilo o alternativamente N,N-carbonildiimidazol y similares, seguido por la adición de hidróxido de amonio acuoso o alternativamente gas amoniacal. La deshidratación del compuesto 8 con un reactivo, tal como cloruro cianúrico, proporciona el producto intermedio, clave 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo 5, donde R^2 es H.

74

72

Esquema de reacción 1



75

73

Los compuestos de la fórmula Ia de la invención también se pueden preparar de acuerdo con las rutas representadas en el esquema de reacción 2. El 2-bromo-7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carboxilato de etilo 9, [Elliott, R.; O'Hanlon, P. J.; Rodgers, N. B. *Tetrahedron*, 43(14), 3295 (1987)] se convierte al ácido correspondiente 10 mediante el tratamiento con hidróxido de sodio acuoso en un cosolvente tal como etanol a temperaturas elevadas de 60-70°C. El análogo de 6-carboxamida correspondiente 11 se prepara mediante el tratamiento del compuesto 10 con un reactivo tal como cloruro de tienilo o alternativamente N,N-carbonildiimidazol y similares, seguido por la adición de hidróxido de amonio acuoso o alternativamente gas amoniacal. El tratamiento del compuesto 11 con un reactivo tal como oxicloruro de fósforo proporciona el producto intermedio, clave 2-bromo-7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo 12. La adición de un compuesto de la fórmula R^1XH a los compuestos de la fórmula 12, opcionalmente en presencia de clorhidrato de piridina en un solvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en presencia de hidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, proporciona los compuestos de la fórmula Ia de la invención, donde R^2 es Br.

El esquema de reacción 2 también representa una ruta alterna para la preparación del producto intermedio,

76

74

clave 12.

La adición de un compuesto de la fórmula R^1XH al compuesto 13, opcionalmente en presencia de clorhidrato de piridina en un solvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en presencia de hidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, proporciona los compuestos de la fórmula Ia de la invención, donde R^2 es I.

El tratamiento del tiofeno 5 con una base, preferentemente diisopropilamina de litio (LDA) pero que también incluye n-butil-litio, t-butil-litio o hidruro de sodio en un solvente inerte, preferiblemente tetrahidrofurano, pero que también incluye éter dietílico, en presencia opcional de TMEDA (N, N, N', N'-tetrametiletilendiamina), a temperatura reducida, preferiblemente a aproximadamente -78°C, seguido por la adición de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroetano o bromo, seguido por el calentamiento a temperatura ambiente proporciona el compuesto 12.

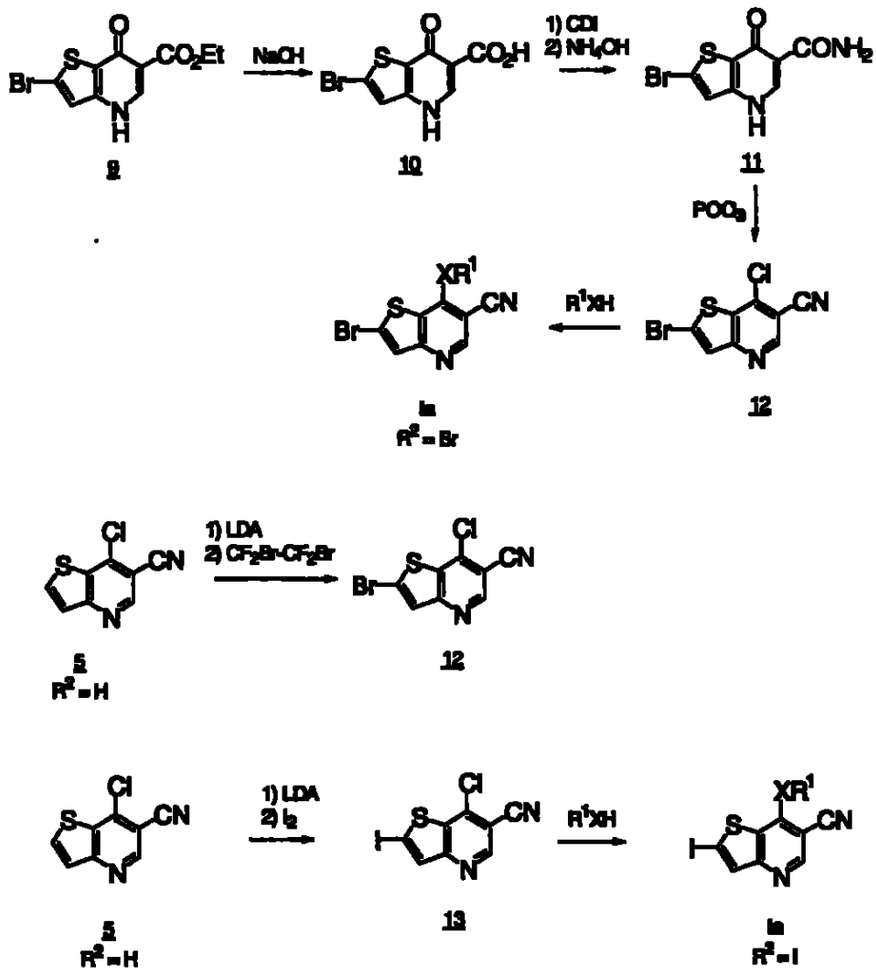
El tratamiento del tiofeno 5 con una base, preferentemente diisopropilamina de litio (LDA) pero que también incluye n-butil-litio, t-butil-litio o hidruro de sodio en un solvente inerte, preferiblemente tetrahidrofurano, pero que también incluye éter dietílico, en presencia opcional de TMEDA (N, N, N', N'-tetrametiletilendiamina), a temperatura reducida, preferiblemente a aproximadamente -78°C, seguido por

77

75

la adición de yodo, seguido por el calentamiento a temperatura ambiente proporciona el compuesto 13.

Esquema de Reacción 2



El esquema de reacción 3 representa la preparación de los compuestos de la fórmula Ia de la invención con grupos R^2 adicionales. El tratamiento del

78

tiofeno 5 con una base, preferentemente diisopropilamina de litio (LDA), en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano a temperatura reducida, preferiblemente -78°C, seguido por la adición de un compuesto de la fórmula R^2LG, donde LG es un grupo saliente, preferiblemente yodo, y R^2 es preferiblemente un grupo alquilo, proporciona los compuestos de la fórmula 5, donde R^2 es alquilo. La adición de un compuesto de la fórmula R^1XH a los compuestos de la fórmula 5, opcionalmente con la adición de clorhidrato de piridina en un solvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en presencia de hidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, proporciona los compuestos de la fórmula Ia de la invención, donde R^2 es alquilo. Alternativamente, el tratamiento del tiofeno 5 con una base, preferentemente diisopropilamina de litio (LDA), en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano a temperatura reducida, preferiblemente -78°C, seguido por la adición de un agente de formilación, preferiblemente N,N-dimetilformamida (DMF), proporciona los compuestos de la fórmula 5, donde R^2 es formilo. La reacción del grupo formilo de la fórmula 5 con un reactivo Wittig, tal como (terc-butoxicarbonilmetilen)-trifenilfosforano en un solvente inerte, preferiblemente diclorometano, proporciona ésteres α,β-insaturados de la fórmula 14. La

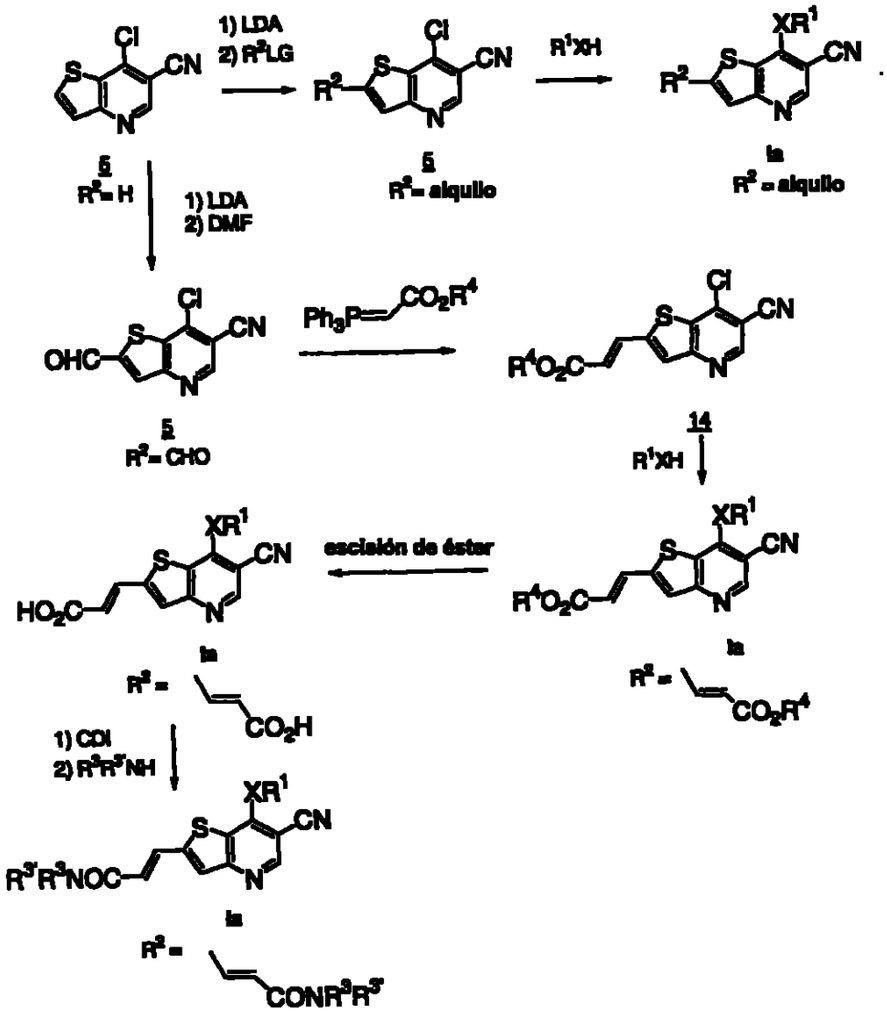
77

adición de un compuesto de la fórmula R^1XH a los compuestos de la fórmula 14, preferentemente bajo condiciones de acoplamiento catalizadas por paladio, que incluyen el uso de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) y (2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, en un solvente tal como éter dimetílico de etilenglicol a temperaturas elevadas tales como 90°C, proporciona los compuestos de la fórmula Ia de la invención, donde R^2 es un éster insaturado. Los compuestos de la fórmula Ia, donde R^2 es un éster insaturado, se pueden convertir en los compuestos de la fórmula Ia de la invención, donde R^2 es un ácido insaturado, mediante el tratamiento con una base acuosa en presencia de un cosolvente opcional tal como etanol o metanol. Los compuestos de la fórmula Ia de la invención, donde R^2 es una amida α,β-insaturada, se pueden obtener mediante el tratamiento de los compuestos de la fórmula Ia de la invención, donde R^2 es un ácido α,β-insaturado, con un agente tal como N,N-carbonildiimidazol seguido por la adición de una amina de la fórmula $R^3R^{3'}NH$, donde $R^3R^{3'}N$ o $NR^3R^{3'}$ = Q.

80

78

Esquema de Reacción 3



Los compuestos adicionales de la invención de la fórmula Ia, donde R^2 es un grupo alquenilo, alquinilo, heteroarilo o arilo, se pueden preparar como se representa en el esquema de reacción 4 a partir de los compuestos de la fórmula Ia, donde R^2 es ya sea I o Br. El tratamiento de los compuestos de la fórmula Ia, donde R^2 es ya sea I o Br, con

81

79

alquenilo o alquinilo de la fórmula R^9-H en presencia de un catalizador de paladio proporciona los compuestos de la fórmula Ia, donde R^2 es un grupo ya sea alquenilo o alquinilo. Este grupo alquenilo o alquinilo se puede sustituir por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también alquilo y alquilamino, entre otros.

Para la adición de alquenilos de la fórmula R^9-H, el catalizador de paladio preferido es acetato de paladio en presencia de un ligando, preferiblemente tri-o-tolilfosfina, en un sistema de solventes que incluye trietilamina o preferiblemente una mezcla de trietilamina y N,N-dimetilformamida. Para la adición de alquinilos de la fórmula R^9-H, el catalizador de paladio preferido es tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) junto con una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) en una mezcla de solventes que incluye trietilamina y benceno.

El tratamiento de los compuestos de la fórmula Ia, donde R^2 es ya sea I o Br, con un compuesto de organoboro de arilo o heteroarilo de la fórmula R^9-BL^1L^2 en presencia de un catalizador de paladio proporciona los compuestos de la fórmula Ia, donde R^2 es un grupo ya sea arilo o heteroarilo. En los compuestos de la fórmula R^9-BL^1L^2, los grupos L^1L^2 representan ligandos e incluyen grupos tales como alcoxi inferior o preferiblemente hidroxi. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-BL^1L^2 puede ser sustituido por

82

80

grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también formilo, carboxilato, alquilo y alquilamino, entre otros. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-BL^1L^2 también puede ser fusionado a un segundo grupo arilo o heteroarilo. Para la adición de los compuestos de la fórmula R^9-BL^1L^2, el catalizador de paladio preferido es tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) en una mezcla de solventes que incluye bicarbonato de sodio acuoso, saturado y éter dimetílico de etilenglicol.

Los compuestos de la fórmula Ia, donde R^2 es ya sea arilo o heteroarilo, también se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula Ia, donde R^2 es ya sea I o Br, con un compuesto de hidruro de estaño de arilo o heteroarilo de la fórmula R^9-SnR_3 en presencia de un catalizador de paladio. En los compuestos de la fórmula R^9-SnR_3 el grupo R es un grupo alquilo inferior tal como butilo o metilo. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-SnR_3 puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también formilo, carboxilato, acetal, alquilo y alquilamino, entre otros. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-SnR_3 también se puede fusionar a un segundo grupo arilo o heteroarilo. Para la adición de los compuestos de la fórmula R^9-SnR_3, el catalizador de paladio preferido es cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en un solvente tal como dioxano.

83

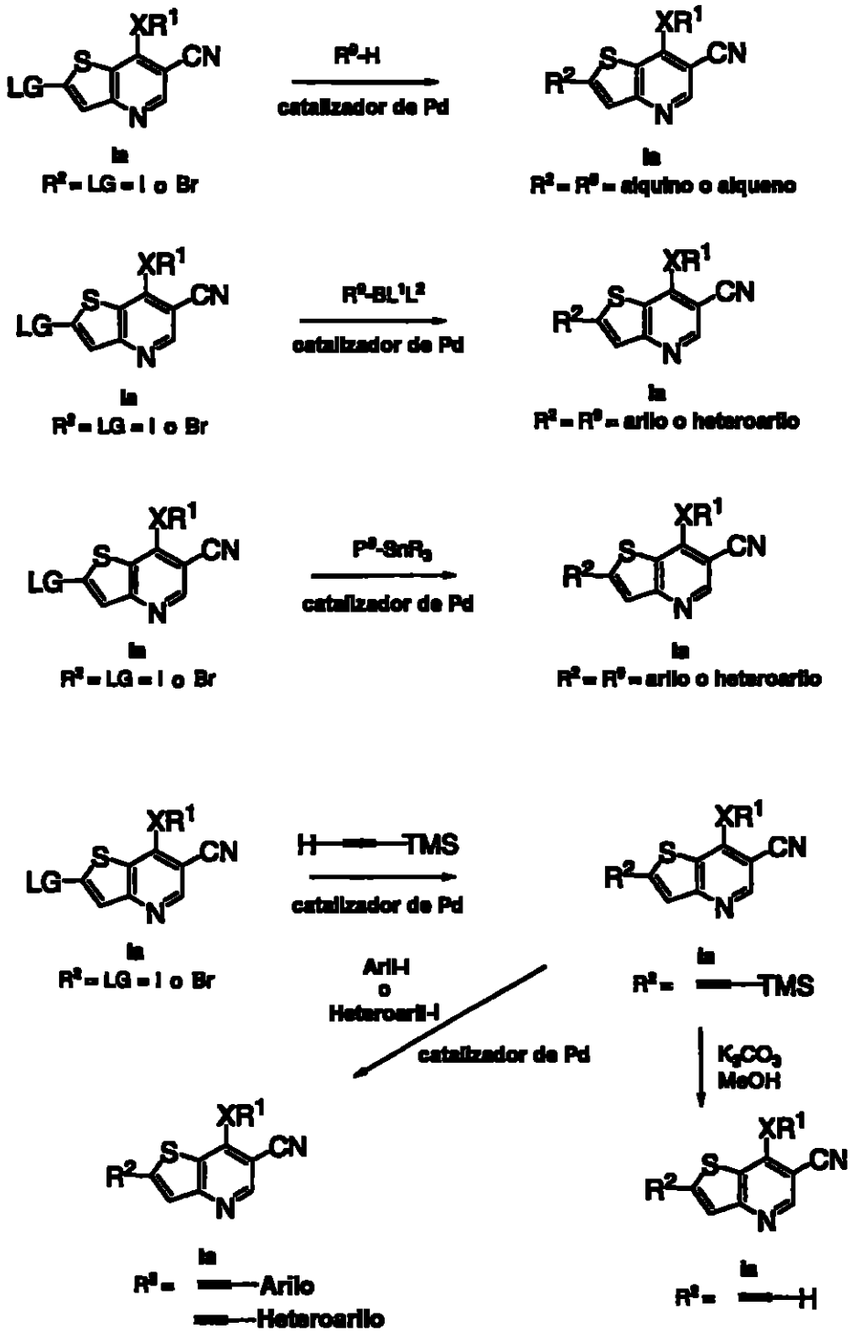
81

Los compuestos de la fórmula **Ia**, donde R^2 es un grupo alquinilo, se pueden preparar mediante la ruta alterna que se muestra en el esquema de reacción 4. El tratamiento de un compuesto de la fórmula **Ia**, donde R^2 es ya sea Br o I, con (trimetilsilil)acetileno en presencia de un catalizador de paladio, preferiblemente tetracis(trifenilfosfina)paladio (0), con una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) en un solvente inerte tal como trietilamina y benceno, proporciona los compuestos de la fórmula **Ia**, donde R^2 es un grupo 2-(trimetilsilil)etinilo. La reacción de los compuestos de la fórmula **Ia**, donde R^2 es un grupo 2-(trimetilsilil)etinilo, con arilyodos o heteroarilyodos en presencia de un catalizador de paladio, preferiblemente cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), en presencia de trifenilfosfina, carbonato de potasio o yoduro de cobre (I), en una mezcla de solventes de tetrahidrofurano y metanol, proporciona los compuestos de la fórmula **Ia**, donde R^2 es un grupo 2-(aril)etinilo o un 2-(heteroaril)etinilo. Además, el grupo 2-(trimetilsilil)etinilo puede ser escindido mediante el tratamiento con carbonato de potasio en metanol para proporcionar los compuestos de la fórmula **Ia**, donde R^2 es un grupo etinilo.

84

82

Esquema de Reacción 4



Algunas rutas adicionales para los compuestos de la invención de la fórmula Ia se muestran en el esquema de reacción 5. Los compuestos de la fórmula Ia, donde el grupo R^2 es R^9-CHO, se pueden convertir a los compuestos de la fórmula Ia, donde el grupo R^2 es R^9-$CH_2NR^3R^{3'}$ por vía de la aminación reductiva. El tratamiento de los compuestos de la fórmula Ia, donde el grupo R^2 es R^9-CHO, con una amina de la fórmula $HNR^3R^{3'}$ en presencia de un agente reductor, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio, en un sistema de solventes que incluye diclorometano y N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de ácido acético, proporciona los compuestos de la fórmula Ia, donde el grupo R^2 es R^9-$CH_2NR^3R^{3'}$. Los compuestos de la fórmula Ia, donde el grupo R^2 es R^9-CH_2OH, se pueden obtener como un subproducto de esta invención, por vía de la reducción del grupo formilo de los compuestos de la fórmula Ia, donde el grupo R^2 es R^9-CHO.

Los compuestos de la fórmula Ia, donde el grupo R^2 es R^9-CHO, se pueden preparar mediante la hidrólisis del grupo acetal de los compuestos de la fórmula Ia, donde el grupo R^2 es R^9-acetal, preferiblemente con ácido clorhídrico acuoso en presencia de un cosolvente tal como tetrahidrofurano.

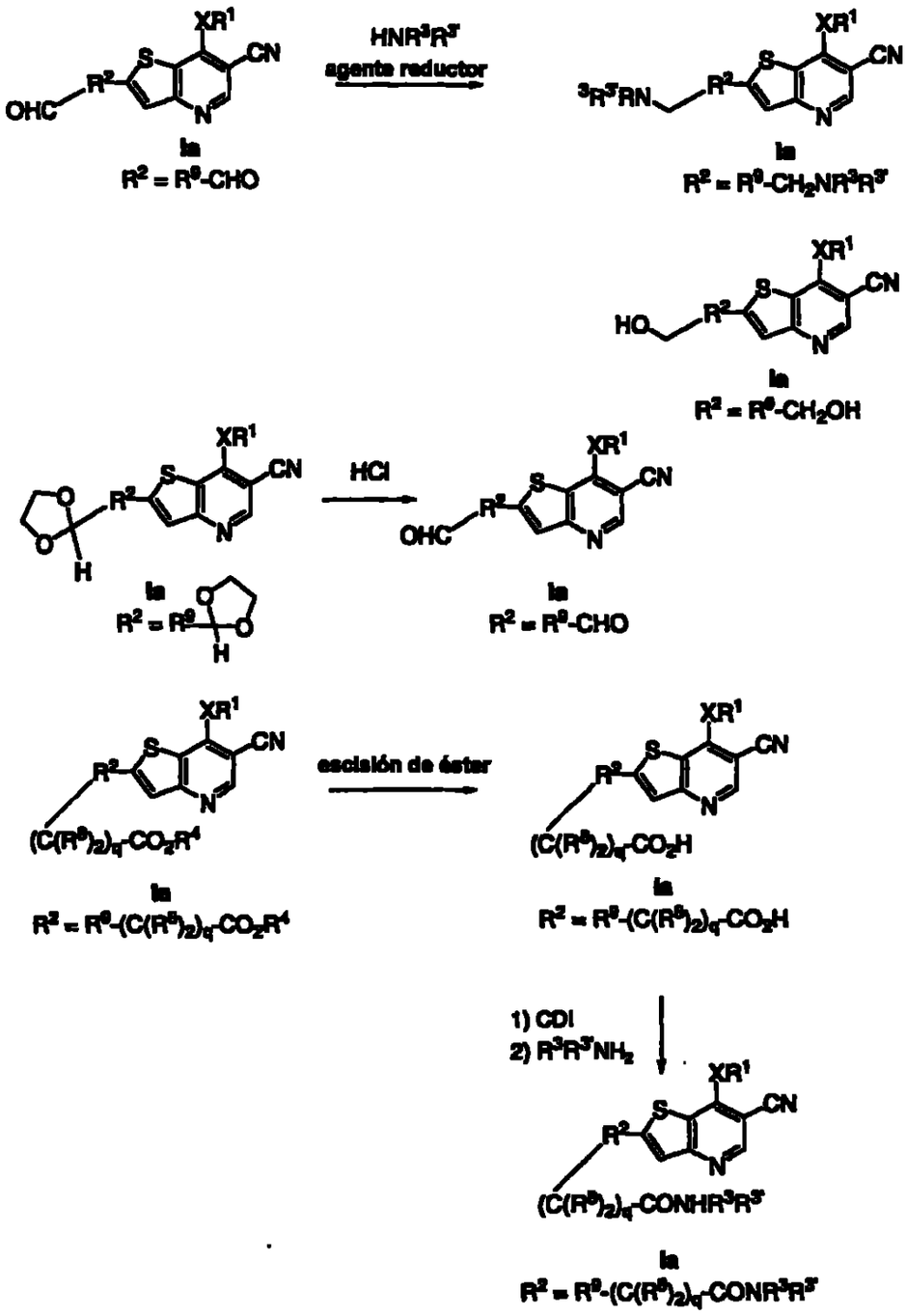
El esquema de reacción 5 también representa la preparación de los compuestos de la fórmula Ia, donde el

84

grupo R^2 es $(C(R^8)_2)_q$-CO_2H y $(C(R^8)_2)_q$-$CONR^3R^{3'}$, a partir de los compuestos de la fórmula Ia, donde el grupo R^2 es $(C(R^8)_2)_q$-CO_2R^4. Los compuestos de la fórmula Ia, donde el grupo R^2 es $(C(R^8)_2)_q$-CO_2R^4, se convierten a los ácidos correspondientes de la fórmula Ia, donde el grupo R^2 es $(C(R^8)_2)_q$-CO_2H, mediante el tratamiento con hidróxido de sodio acuoso en un cosolvente tal como etanol a temperaturas elevadas. Las amidas correspondientes de la fórmula Ia, donde el grupo R^2 es $(C(R^8)_2)_q$-$CONR^3R^{3'}$, se preparan mediante el tratamiento del ácido con N,N-carbonildiimidazol o alternativamente cloruro de tionilo o similares, seguido por la adición de una amina de la fórmula $HNR^3R^{3'}$.

85

Esquema de Reacción 5



88

86

El esquema de reacción 6 representa la preparación de los compuestos de la invención de la fórmula **Ib**. La adición de un compuesto de la fórmula R^1XH a un compuesto de la fórmula 15 [Khan, M. A.; Guarconi, A. E., *J. Heterocyclic Chem.*, 14, 807 (1977)], opcionalmente en presencia de clorhidrato de piridina en un solvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en presencia de hidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C proporciona los compuestos de la fórmula **Ib** de la invención, donde R^2 es H. Alternativamente, la adición de un compuesto de la fórmula R^1XH a un compuesto de la fórmula 15 en presencia de un catalizador de paladio, tal como tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) y un ligando tal como 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo y fosfato de potasio en un solvente tal como éter dimetílico de etilenglicol a temperaturas elevadas de preferentemente 90°C proporciona los compuestos de la fórmula **Ib** de la invención, donde R^2 es H.

El esquema de reacción 6 también representa una ruta para la preparación de los productos intermedios, clave de la fórmula 16. El tratamiento del tiofeno 15 con una base, preferentemente diisopropilamina de litio (LDA) pero que también incluye n-butil-litio, t-butil-litio o hidruro de sodio en un solvente inerte, preferiblemente tetrahidrofurano, pero que también incluye éter dietílico, en presencia opcional de

~~89~~

87

TMEDA (N, N, N', N'-tetrametiletilendiamina), a temperatura reducida, preferiblemente a aproximadamente -78°C, seguido por la adición de 1,2-dibromo-1,1,2,2,-tetrafluoroetano o bromo, seguido por el calentamiento a temperatura ambiente proporciona el compuesto 12.

El tratamiento del tiofeno 5 con una base, preferentemente diisopropilamina de litio (LDA) pero que también incluye n-butil-litio, t-butil-litio o hidruro de sodio en un solvente inerte, preferiblemente tetrahidrofurano, pero que también incluye éter dietílico, en presencia opcional de TMEDA (N, N, N', N'-tetrametiletilendiamina), a temperatura reducida, preferiblemente a aproximadamente -78°C, seguido por la adición de yodo, seguido por el calentamiento a temperatura ambiente proporciona el compuesto 1b.

La adición de un compuesto de la fórmula R^1XH a los compuestos de la fórmula 16, opcionalmente en presencia de clorhidrato de piridina en un solvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en presencia de hidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, proporciona los compuestos de la fórmula Ib de la invención, donde R^2 es Br o I. El esquema de reacción 6 también representa una ruta alterna para la preparación del producto intermedio, clave 15, iniciando a partir del compuesto 17 [Khan, M. A.; Guarconi,

90

A. E., *J. Heterocyclic Chem.*, 14, 807 (1977)]. El grupo etilo del 4-clorotieno[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo, 17, es hidrolizado al ácido 5-carboxílico correspondiente 18 con hidróxido de sodio acuoso en un cosolvente tal como etanol a temperatura elevada. El análogo de 5-carboxamida correspondiente 19 se prepara mediante el tratamiento del compuesto 18 con un reactivo tal como cloruro de tionilo o alternativamente N,N-carbonildiimidazol y similares, seguido por la adición de hidróxido de amonio acuoso o alternativamente gas amoniacal. La deshidratación del compuesto 19 con un reactivo tal como cloruro cianúrico proporciona el producto intermedio, clave 4-clorotieno[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo 15.

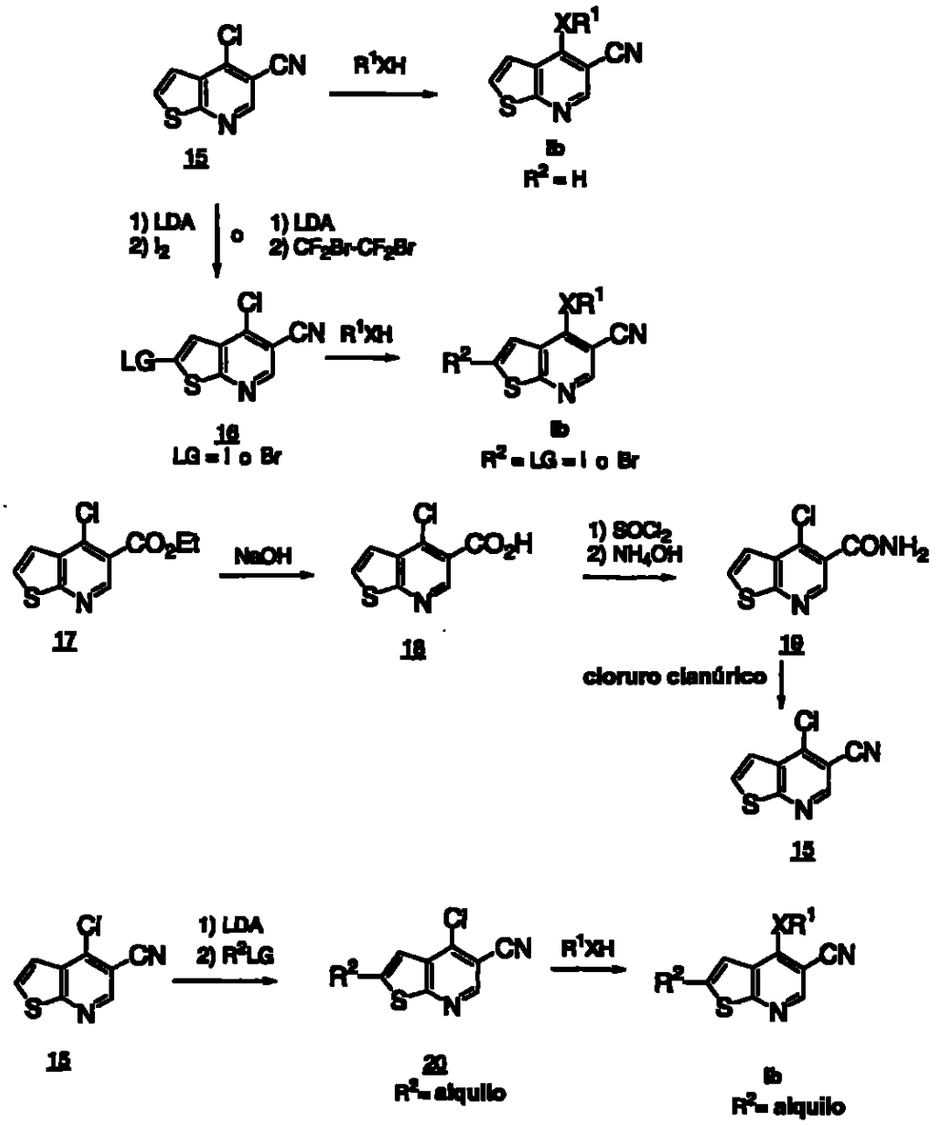
El esquema de reacción 6 también representa la preparación de los compuestos de la invención de la fórmula Ib, donde R^2 es alquilo. El tratamiento del compuesto 15 con una base, preferentemente diisopropilamina de litio (LDA), en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano a temperatura reducida, preferiblemente -78°C, seguido por la adición de un grupo R^2LG, donde LG es un grupo saliente, preferiblemente yodo, proporciona el producto intermedio, clave 20, donde R^2 es alquilo. La adición de un compuesto de la fórmula R^1XH a los compuestos de la fórmula 20, opcionalmente en presencia de clorhidrato de piridina en un solvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en

89

presencia de hidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, proporciona los compuestos de la fórmula **Ib** de la invención donde R^2 es alquilo. Alternativamente, la adición de un compuesto de la fórmula R^1XH a un compuesto de la fórmula 20 en presencia de un catalizador de paladio, tal como tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) y un ligando tal como 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo y fosfato de potasio en un solvente tal como éter dimetílico de etilenglicol a temperaturas elevadas de preferentemente 90°C proporciona los compuestos de la fórmula **Ib** de la invención, donde R^2 es alquilo.

92

Esquema de Reacción 6



El esquema de reacción 7 representa una ruta alterna para la preparación de los compuestos de la invención de la fórmula Ib. Un tiofeno sustituido adecuadamente de la fórmula 21 es nitrado, preferiblemente con ácido nítrico en

91

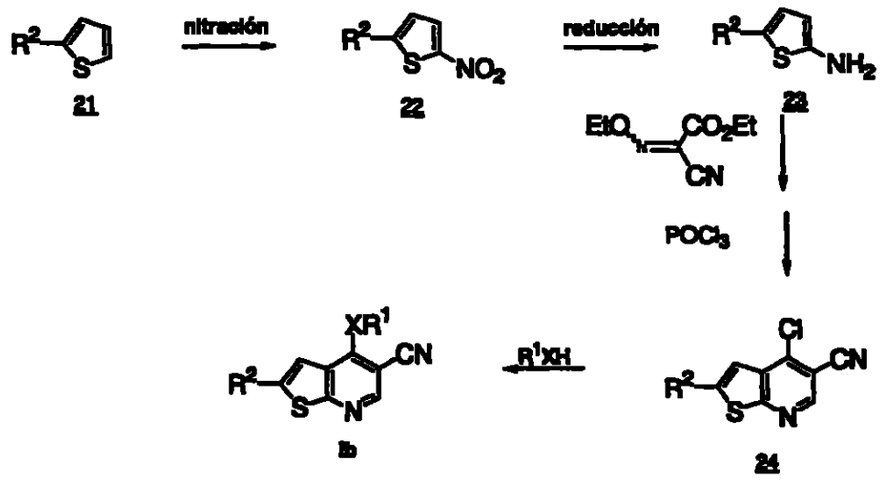
anhídrido acético a temperatura reducida para proporcionar los 2-nitrotiofenos de la fórmula 22. La reducción del grupo nitro de los compuestos de la fórmula 22 con un agente reductor, preferiblemente gas de hidrógeno en presencia de un catalizador, preferiblemente hidróxido de paladio en un solvente, que incluye metanol, proporciona los compuestos de la fórmula 23. La adición de (etoximetilen)cianoacetato de etilo en un solvente tal como tolueno seguido por la ciclización a temperaturas elevadas, preferiblemente en un sistema de solventes de éter bifenílico
o difenílico a reflujo y la cloración subsecuente con oxicloruro de fósforo, preferiblemente con una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida, da por resultado los compuestos de la fórmula 24. La adición de un compuesto de la fórmula R^1XH a los compuestos de la fórmula 24, opcionalmente en presencia de clorhidrato de piridina en un solvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en presencia de hidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, proporciona los compuestos de la fórmula Ib de la invención. Alternativamente, la adición de un compuesto de la fórmula R^1XH a un compuesto de la fórmula 24 en presencia de un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) y un ligando tal como 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo y fosfato de potasio en un

94

92

solvente tal como éter dimetílico de etilenglicol a temperaturas elevadas de preferentemente 90°C proporciona los compuestos de la fórmula Ib de la invención.

Esquema de Reacción 7



Los compuestos adicionales de la invención de la fórmula Ib, donde R^2 es un grupo alquenilo, alquinilo, heteroarilo o arilo, a partir de los compuestos de la fórmula 1b, donde R^2 es ya sea I o Br, se pueden preparar como se representa en el esquema de reacción 8. El tratamiento de los compuestos de la fórmula 1b, donde R^2 es ya sea I o Br, con un alquenilo o alquinilo de la fórmula R^9-H en presencia de un catalizador de paladio proporciona los compuestos de la fórmula 1b, donde R^2 es un grupo ya sea alquenilo o alquinilo. Este grupo alquenilo o alquinilo puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y

95

93

también alquilo o alquilamino, entre otros. Este grupo arilo o heteroarilo también puede ser sustituido por grupos tales como alcoxi, alquilamino y otros. Para la adición de alquenilos de la fórmula R^9-H, el catalizador de paladio preferido es acetato de paladio en presencia de un ligando, preferiblemente tri-o-tolilfosfina, en un sistema de solventes que incluye trietilamina y preferiblemente una mezcla de trietilamina y N,N'-dimetilformamida. Para la adición de alquinilos de la fórmula R^9-H, el catalizador de paladio preferido es tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) junto con una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) en una mezcla de solventes que incluye trietilamina y benceno.

El tratamiento de los compuestos de la fórmula **1b**, donde R^2 es ya sea I o Br, con un compuesto de organoboro de arilo o heteroarilo de la fórmula R^9-BL^1L^2, en presencia de un catalizador de paladio proporciona los compuestos de la fórmula **1b**, donde R^2 es un grupo ya sea arilo o heteroarilo. En los compuestos de la fórmula R^9-BL^1L^2, los grupos L^1L^2 representan ligandos e incluyen grupos tales como alcoxi inferior o preferiblemente hidroxi. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-BL^1L^2 puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también formilo, carboxilato, alquilo y alquilamino entre otros. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-BL^1L^2 también puede ser fusionado a un segundo grupo arilo o heteroarilo. Para la

96

94

adición de los compuestos de la fórmula R^9-BL^1L^2, el catalizador de paladio preferido es tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) en una mezcla de solventes que incluye bicarbonato de sodio acuoso, saturado y éter dimetílico de etilenglicol.

Los compuestos de la fórmula **1b**, donde R^2 es ya sea arilo o heteroarilo, también se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula **1b**, donde R^2 es ya sea I o Br, con un compuesto de hidruro de estaño de arilo o heteroarilo de la fórmula R^9-SnR_3 en presencia de un catalizador de paladio. En los compuestos de la fórmula R^9-SnR_3, el grupo R es un grupo alquilo inferior, tal como butilo o metilo. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-SnR^3 puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también formilo, carboxilato, acetal, alquilo y alquilamino entre otros. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-SnR_3, también se puede fusionar a un segundo grupo arilo o heteroarilo. Para la adición de los compuestos de la fórmula R^9-SnR_3, el catalizador de paladio preferido es cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en un solvente tal como dioxano.

Los compuestos de la fórmula **Ib**, donde R^2 es un grupo alquinilo, se pueden preparar mediante la ruta alterna que se muestra en el esquema de reacción 8. El tratamiento de un compuesto de la fórmula **1b**, donde R^2 es ya sea Br o I, con

97

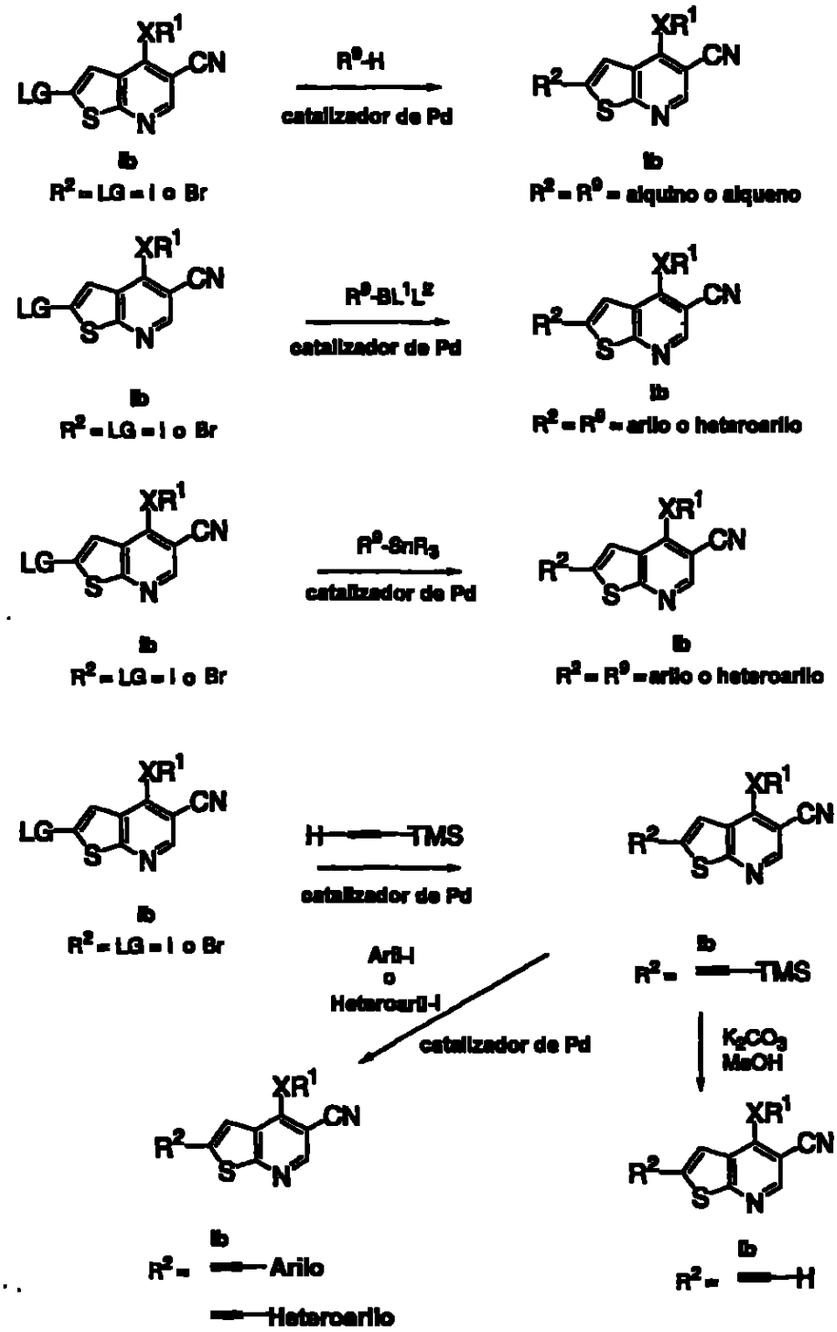
95

(trimetilsilil)acetileno en presencia de un catalizador de paladio, preferiblemente tetracis(trifenilfosfina)paladio (0), con una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) en un solvente inerte tal como trietilamina y benceno, proporciona los compuestos de la fórmula Ib, donde R^2 es un grupo 2-(trimetilsilil)etinilo. La reacción de los compuestos de la fórmula Ib, donde R^2 es un grupo 2-(trimetilsilil)etinilo, con arilyodos o heteroarilyodos en presencia de un catalizador de paladio, preferiblemente cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), en presencia de trifenilfosfina, carbonato de potasio y yoduro de cobre (I), en una mezcla de solventes de tetrahidrofurano y metanol, proporciona los compuestos de la fórmula Ib, donde R^2 es un grupo 2-(aril)etinilo o un 2-(heteroaril)etinilo. Además, el grupo 2-(trimetilsilil)etinilo puede ser escindido mediante el tratamiento con carbonato de potasio en metanol para proporcionar los compuestos de la fórmula Ib, donde R^2 es un grupo etinilo.

98

96

Esquema de Reacción 8



99

Algunas rutas adicionales para los compuestos de la invención de la fórmula **Ib** se muestran en el esquema de reacción 9. Los compuestos de la fórmula **Ib**, donde el grupo R^2 es R^9-CHO, se pueden convertir a los compuestos de la fórmula **Ib**, donde el grupo R^2 es R^9-$CH_2NR^3R^{3'}$, por vía de la aminación reductiva. El tratamiento de los compuestos de la fórmula **Ib**, donde el grupo R^2 es R^9-CHO, con una amina de la fórmula $HNR^3R^{3'}$ en presencia de un agente reductor, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio, en un sistema de solventes que incluye diclorometano y N,N-dimetilformamida, proporciona los compuestos de la fórmula **Ib**, donde el grupo R^2 es R^9-$CH_2NR^3R^{3'}$. Los compuestos de la fórmula **Ib**, donde el grupo R^2 es R^9-CH_2OH, se pueden obtener como un subproducto de esta reacción, por vía de la reducción del grupo formilo de los compuestos de la fórmula **Ib**, donde el grupo R^2 es R^9-CHO.

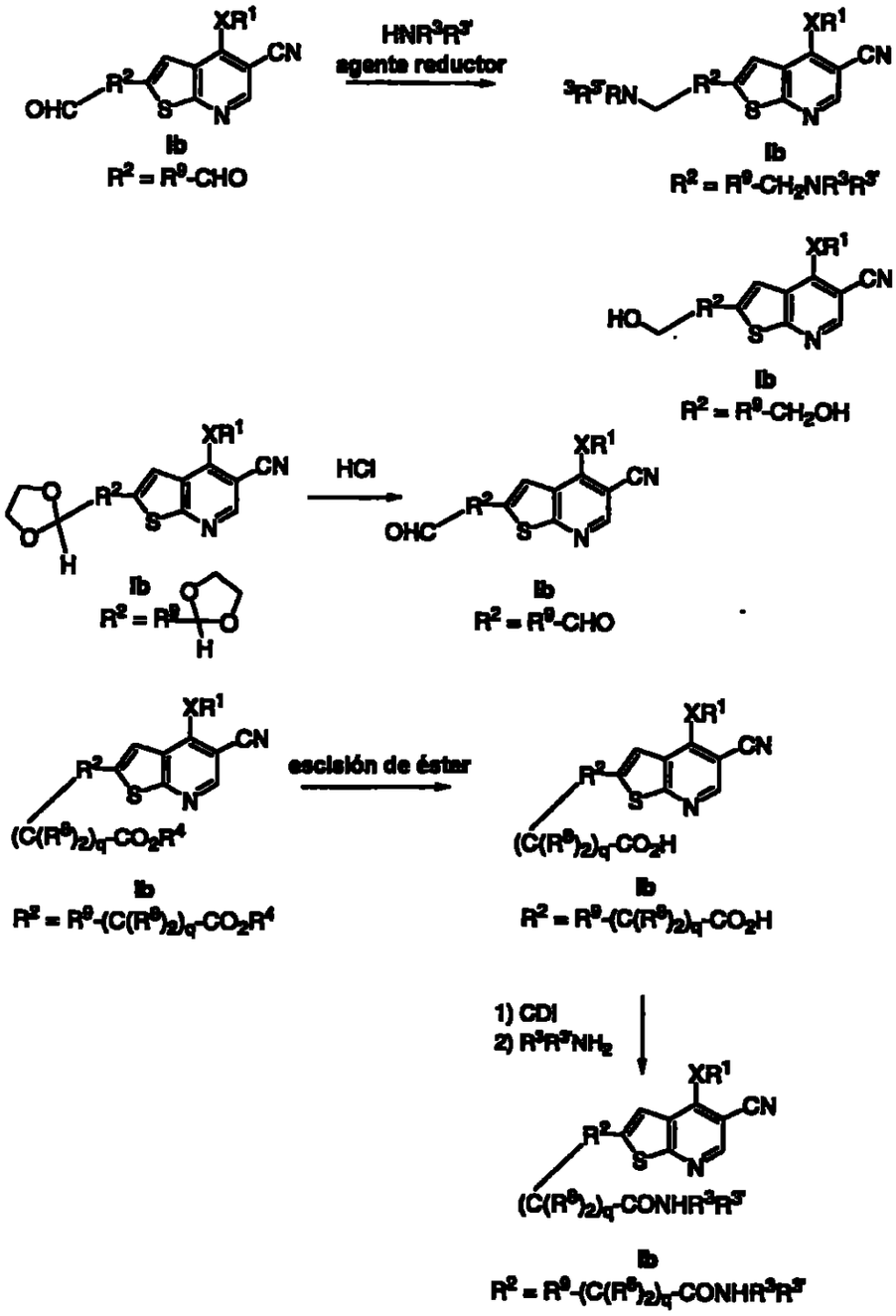
Los compuestos de la fórmula **Ib**, donde el grupo R^2 es R^9-CHO, se pueden preparar mediante la hidrólisis del grupo acetal de los compuestos de la fórmula **Ib**, donde el grupo R^2 es R^9-acetal, preferiblemente con ácido clorhídrico acuoso en presencia de un cosolvente tal como tetrahidrofurano.

El esquema de reacción 9 también representa la preparación de los compuestos de la fórmula **Ib**, donde el grupo R^2 es $(C(R^8)_2)_q$-CO_2H y $(C(R^8)_2)_q$-$CONR^3R^{3'}$, a partir de los

compuestos de la fórmula **Ib**, donde el grupo R^2 es $(C(R^8)_2)_q$-CO_2R^4. Los compuestos de la fórmula **Ib**, donde el grupo R^2 es $(C(R^8)_2)_q$-CO_2R^4 se convierten a los ácidos correspondientes de la fórmula **Ib**, donde el grupo R^2 es $(C(R^8)_2)_q$-CO_2H, mediante el tratamiento con hidróxido de sodio acuoso en un cosolvente tal como etanol a temperaturas elevadas. Las amidas correspondientes de la fórmula **Ib**, donde el grupo R^2 es $(C(R^8)_2)_q$-$CHONR^3R^{3'}$, se preparan mediante el tratamiento de los ácidos con N,N-carbonildiimidazol o alternativamente cloruro de tionilo o similares, seguido por la adición de una amina de la fórmula $HNR^3R^{3'}$.

99

Esquema de Reacción 9



El esquema de reacción 10 representa la preparación

102

del producto intermedio, clave de sulfóxido 25. La oxidación de los compuestos 12 o 13 con un agente oxidante, tal como ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético o una oxaziridina, proporciona el derivado de sulfóxido 25. Las condiciones de reacción deben controlarse para impedir la sobreoxidación a la sulfona. Si tanto el sulfóxido como la sulfona se obtienen en la reacción, se pueden prepara mediante técnicas de laboratorio estándar. La adición de un compuesto de la fórmula R^1XH al compuesto 25, opcionalmente en presencia de clorhidrato de piridina en un solvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en presencia de hidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, proporciona los compuestos de la fórmula Ic de la invención, donde R^2 es Br o I.

Los compuestos de la invención de la fórmula Ic, donde R^2 es un grupo alqueno, alquino, heteroarilo o arilo, se pueden preparar como se representa en el esquema de reacción 10 a partir de los compuestos de la fórmula Ic, donde R^2 es ya sea I o Br. El tratamiento de los compuestos de la fórmula Ic, donde R^2 es ya sea I o Br, con un alqueno o alquino de la fórmula R^9-H en presencia de un catalizador de paladio proporciona los compuestos de la fórmula Ic, donde R^2 es un grupo ya sea alqueno o alquino. Este grupo alqueno o alquino puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también alquilo y alquilamino, entre otros.

Para la adición de alquenos de la fórmula R^9-H, el catalizador de paladio preferido es acetato de paladio en presencia de un ligando, preferiblemente tri-o-tolilfosfina, en un sistema de solventes que incluye trietilamina o preferiblemente una mezcla de trietilamina y N,N-dimetilformamida. Para la adición de los alquinilos de la fórmula R^9-H, el catalizador de paladio preferido es tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) junto con una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) en una mezcla de solventes que incluye trietilamina y benceno.

El tratamiento de los compuestos de la fórmula Ic, donde R^2 es ya sea I o Br, con un compuesto de organoboro de arilo o heteroarilo de la fórmula R^9-BL^1L^2 en presencia de un catalizador de paladio proporciona los compuestos de la fórmula Ic, donde R^2 es un grupo ya sea arilo o heteroarilo. En los compuestos de la fórmula R^9-BL^1L^2, los grupos L^1L^2 representan ligandos e incluyen grupos tales como alcoxi inferior o preferiblemente hidroxi. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-BL^1L^2 puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también formilo, carboxilato, alquilo y alquilamino, entre otros. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-BL^1L^2 también se puede fusionar a un segundo grupo arilo o heteroarilo. Para la adición de los compuestos de la fórmula R^9-BL^1L^2, el catalizador de paladio preferido es

tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) en una mezcla de solventes que incluye bicarbonato de sodio acuoso, saturado y éter dimetílico de etilenglicol.

Los compuestos de la fórmula Ic, donde R^2 es ya sea arilo o heteroarilo, también se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula Ic', donde R^2 es ya sea I o Br, con un compuesto de hidruro de estaño de arilo o heteroarilo de la fórmula R^9-SnR^3 en presencia de un catalizador de paladio. En los compuestos de la fórmula R^9-SnR_3, el grupo R es un grupo alquilo inferior, tal como butilo o metilo. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-SnR_3 puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también formilo, carboxilato, acetal, alquilo y alquilamino, entre otros. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-SnR_3 también se puede fusionar a un segundo grupo arilo o heteroarilo. Para la adición de los compuestos de la fórmula R^9-SnR_3, el catalizador de paladio preferido es cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en un solvente tal como dioxano.

Los compuestos de la fórmula Ic, donde R^2 es un grupo alquino, se pueden preparar mediante la ruta mostrada en el esquema de reacción 10. El tratamiento de un compuesto de la fórmula Ic, donde R^2 es ya sea Br o I, con (trimetilsilil)acetileno en presencia de un catalizador de paladio, preferiblemente tetracis(trifenilfosfina)paladio

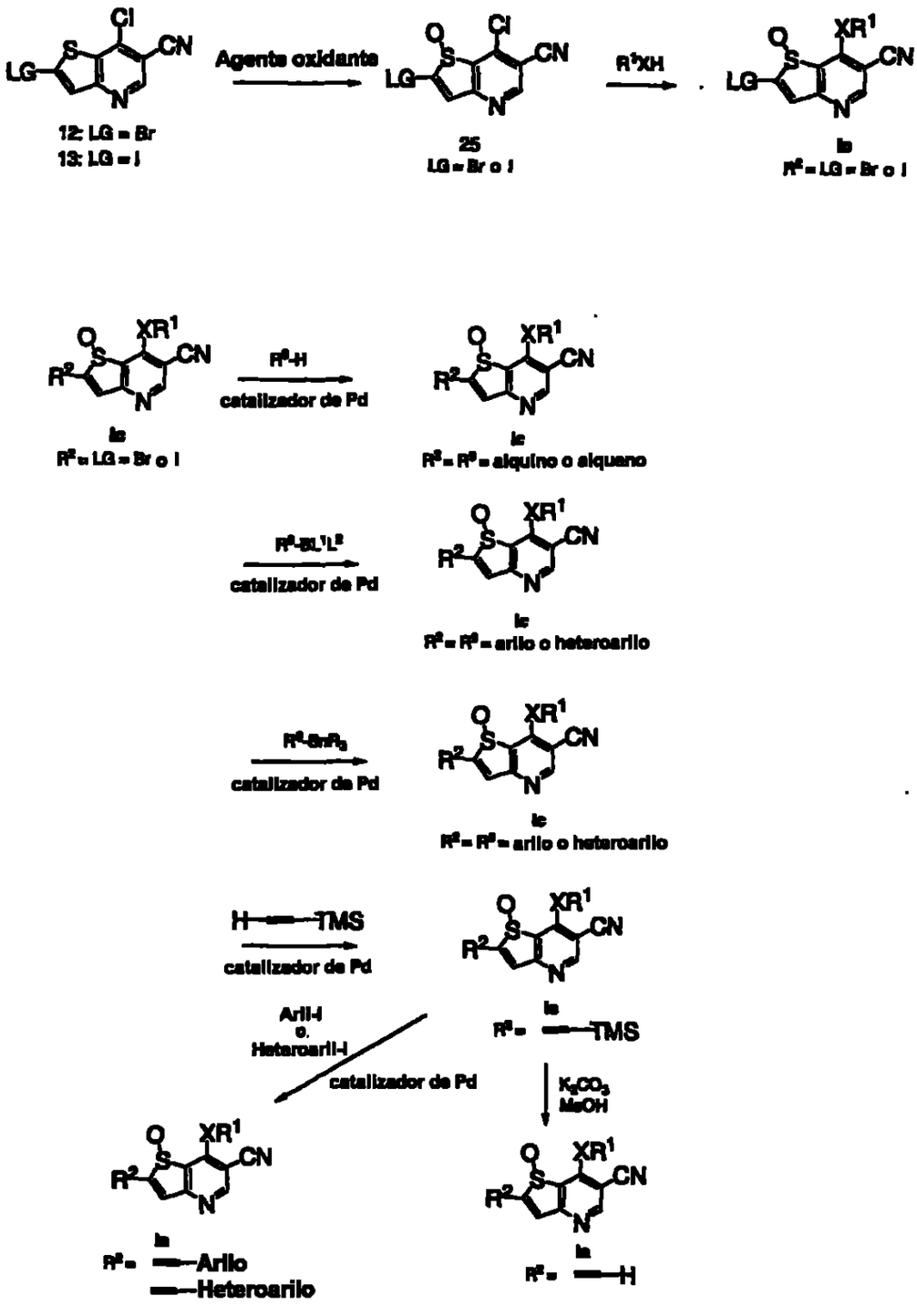
103

(0), con una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) en un sistema de solventes tal como trietilamina y benceno, proporciona los compuestos de la fórmula Ic, donde R^2 es un grupo 2-(trimetilsilil)etinilo. La reacción de los compuestos de la fórmula Ic, donde R^2 es un grupo 2-(trimetilsilil)etinilo, con arilyodos o heteroarilyodos en presencia de un catalizador de paladio, preferiblemente cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), en presencia de trifenilfosfina, carbonato de potasio y yoduro de cobre (I), en una mezcla de solventes de tetrahidrofurano y metanol, proporciona los compuestos de la fórmula Ic, donde R^2 es un grupo 2-(aril)etinilo o un grupo 2-(heteroaril)etinilo. Además, el grupo 2-(trimetilsilil)etinilo puede ser escindido mediante el tratamiento con carbonato de potasio en metanol para proporcionar los compuestos de la fórmula Ic, donde R^2 es un grupo etinilo.

106

104

Esquema de Reacción 10



107

El esquema de reacción 11 representa la preparación del producto intermedio, clave de sulfona 26. La oxidación del compuestos 12 o 13 con un exceso de un agente oxidante, tal como ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético o una oxaziridina proporciona el derivado de sulfona 26. Si tanto el sulfóxido como la sulfona se obtienen en la reacción, se pueden separar mediante técnicas de laboratorio estándar. La adición de un compuesto de la fórmula R^1XH al compuesto 26, opcionalmente en presencia de clorhidrato de piridina en un solvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en presencia de hidruro de sodio en un solvente, tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, proporciona los compuestos de la fórmula Id de la invención, donde R^2 es Br o I.

Los compuestos de la invención de la fórmula Id, donde R^2 es un grupo alqueno, alquino, heteroarilo o arilo, se pueden preparar como se representa en el esquema de reacción 11 a partir de los compuestos de la fórmula Id, donde R^2 es ya sea I o Br. El tratamiento de los compuestos de la fórmula Id, donde R^2 es ya sea I o Br, con un alqueno o alquino de la fórmula R^9-H en presencia de un catalizador de paladio proporciona los compuestos de la fórmula Id, donde R^2 es un grupo ya sea alqueno o alquino. Este grupo alqueno o alquino puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también alquilo y alquilamino, entre otros.

106

Para la adición de alquenos de la fórmula R^9-H, el catalizador de paladio preferido es acetato de paladio en presencia de un ligando, preferiblemente tri-o-tolilfosfina, en un sistema de solventes que incluye trietilamina o preferiblemente una mezcla de trietilamina y N,N-dimetilformamida. Para la adición de alquinos de la fórmula R^9-H, el catalizador de paladio preferido es tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) junto con una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) en una mezcla de solventes que incluye trietilamina y benceno.

El tratamiento de los compuestos de la fórmula **Id**, donde R^2 es ya sea I o Br, con un compuesto de organoboro de arilo o heteroarilo de la fórmula R^9-BL^1L^2 en presencia de un catalizador de paladio proporciona los compuestos de la fórmula **Id**, donde R^2 es un grupo ya sea arilo o heteroarilo. En los compuestos de la fórmula R^9-BL^1L^2, los grupos L^1L^2 representan ligandos e incluyen grupos tales como alcoxi inferior y preferiblemente hidroxi. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-BL^1L^2 puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también formilo, carboxilato, alquilo y alquilamino, entre otros. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-BL^1L^2 también se puede fusionar a un segundo grupo arilo o heteroarilo. Para la adición de los compuestos de la fórmula R^9-BL^1L^2, el catalizador de paladio preferido es

109

107

tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) en una mezcla de solventes que incluye bicarbonato de sodio acuoso, saturado y éter dimetílico de etilenglicol.

Los compuestos de la fórmula Id, donde R^2 es ya sea arilo o heteroarilo, también se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula Id, donde R^2 es ya sea I o Br, con un compuesto de hidruro de estaño de arilo o heteroarilo de la fórmula R^9-SnR_3 en presencia de un catalizador de paladio. En los compuestos de la fórmula R^9-SnR_3, el grupo R es un grupo alquilo inferior, tal como butilo o metilo. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-SnR_3 puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también formilo, carboxilato, acetal, alquilo y alquilamino, entre otros. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-SnR_3 también se puede fusionar a un segundo grupo arilo o heteroarilo. Para la adición de los compuestos de la fórmula R^9-SnR_3, el catalizador de paladio preferido es cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en un solvente tal como dioxano.

Los compuestos de la fórmula Id, donde R^2 es un grupo alquino, también se pueden preparar mediante la ruta mostrada en el esquema de reacción 11. El tratamiento de un compuesto de la fórmula Id, donde R^2 es ya sea Br o I, con (trimetilsilil)acetileno en presencia de un catalizador de paladio, preferiblemente tetracis(trifenilfosfina)paladio

110

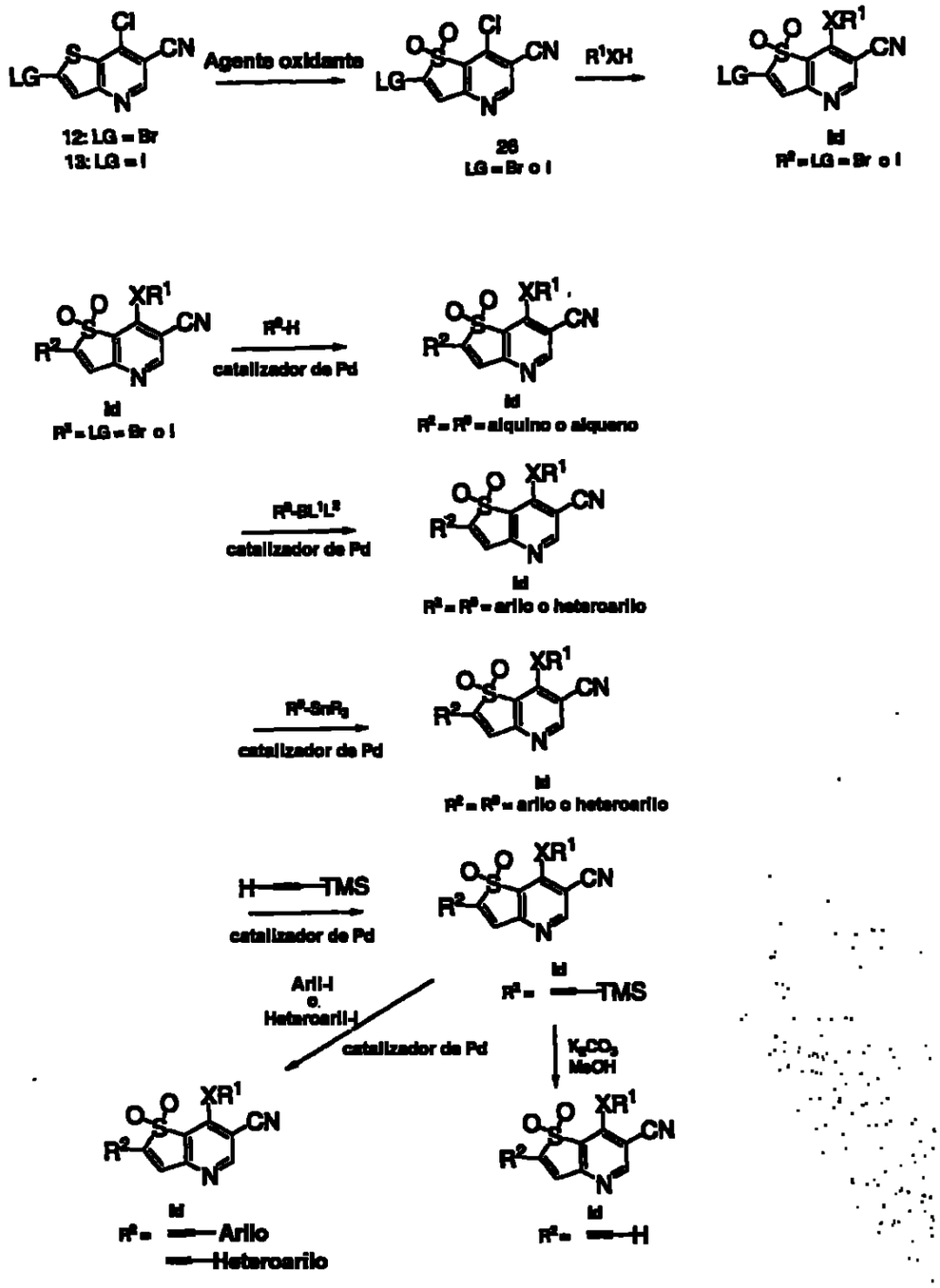
108

(0), con una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) en un sistema de solventes tal como trietilamina y benceno, proporciona los compuestos de la fórmula Id, donde R^2 es un grupo 2-(trimetilsilil)etinilo. La reacción de los compuestos de la fórmula Id, donde R^2 es un grupo 2-(trimetilsilil)etinilo, con arilyodos o heteroarilyodos en presencia de un catalizador de paladio, preferiblemente cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), en presencia de trifenilfosfina, carbonato de potasio y yoduro de cobre (I), en una mezcla de solventes de tetrahidrofurano y metanol, proporciona los compuestos de la fórmula Id, donde R^2 es un grupo 2-(aril)etinilo o un grupo 2-(heteroaril)etinilo. Además, el grupo 2-(trimetilsilil)etinilo puede ser escindido mediante el tratamiento con carbonato de potasio en metanol para proporcionar los compuestos de la fórmula Id, donde R^2 es un grupo etinilo.

111

109

Esquema de Reacción 11



112

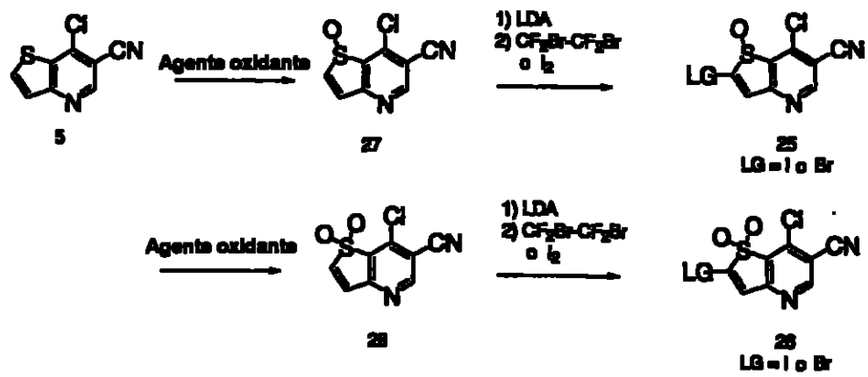
110

Las rutas alternas para la preparación de los productos intermedios, clave 25 y 26 se muestran en el esquema de reacción 12. La oxidación del compuesto 5 con un agente oxidante proporciona el sulfóxido 27 o la sulfona 28. Se esperaría que las cantidades en exceso del agente oxidante proporcionaran la sulfona por vía de un sulfóxido intermedio. El tratamiento del sulfóxido 27 con una base, preferentemente diisopropilamina de litio (LDA), en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano a temperatura reducida, preferiblemente -78°C, seguido por la adición de 1,2-dibromo-1,1,2,2,-tetrafluoroetano o bromo proporciona el compuesto 25 donde LG = Br. De manera análoga, el tratamiento del compuesto 27 con una base, preferentemente diisopropilamina de litio (LDA), en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano a temperatura reducida, preferiblemente -78°C, seguido por la adición de yodo proporciona el compuesto 25, donde LG = I. De forma similar, el tratamiento de la sulfona 28 con una base, preferentemente diisopropilamina de litio (LDA), en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano a temperatura reducida, preferiblemente -78°C, seguido por la adición de 1,2-dibromo-1,1,2,2,-tetrafluoroetano o bromo proporciona el compuesto 26, donde LG = Br. De manera análoga, el tratamiento del compuesto 28 con una base, preferentemente diisopropilamina de litio (LDA), en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano a temperatura reducida, preferiblemente -78°C, seguido por la adición de yodo

113

proporciona el compuesto 26, donde LG = I.

Esquema de Reacción 12



El esquema de reacción 13 representa la preparación del producto intermedio, clave de sulfóxido 29. La oxidación del compuesto 16 con un agente oxidante, tal como ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético o una oxiziridina, proporciona el derivado de sulfóxido 29. Las condiciones de reacción son controladas para impedir la sobreoxidación a la sulfona. Si tanto el sulfóxido como la sulfona se obtienen en la reacción, se pueden separar mediante técnicas de laboratorio estándar. La adición de un compuesto de la fórmula R^1XH al compuesto 29, opcionalmente en presencia de clorhidrato de piridina en un solvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en presencia de hidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, proporciona los compuestos de la fórmula Ie de la invención, donde R^2 es Br o I.

112

Los compuestos de la invención de la fórmula Ie, donde R^2 es un grupo alqueno, alquino, heteroarilo o arilo, se pueden preparar como se representa en el esquema de reacción 13 a partir de los compuestos de la fórmula Ie, donde R^2 es ya sea I o Br. El tratamiento de los compuestos de la fórmula Ie, donde R^2 es ya sea I o Br, con un alqueno o alquino de la fórmula R^9-H en presencia de un catalizador de paladio proporciona los compuestos de la fórmula Ie, donde R^2 es un grupo ya sea alqueno o alquino. Este grupo alqueno o alquino puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también alquilo y alquilamino, entre otros.

Para la adición de alquenos de la fórmula R^9-H, el catalizador de paladio preferido es acetato de paladio en presencia de un ligando, preferiblemente tri-o-tolilfosfina, en un sistema de solventes que incluye trietilamina o preferiblemente una mezcla de trietilamina y N,N-dimetilformamida. Para la adición de alquinos de la fórmula R^9-H, el catalizador de paladio preferido es tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) junto con una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) en una mezcla de solventes que incluye trietilamina y benceno.

El tratamiento de los compuestos de la fórmula Ie, donde R^2 es ya sea I o Br, con un compuesto de organoboro de arilo o heteroarilo de la fórmula R^9-BL^1L^2 en presencia de un catalizador de paladio proporciona los compuestos de la fórmula

115

113

Ie, donde R^2 es un grupo ya sea arilo heteroarilo. En los compuestos de la fórmula R^9-BL^1L^2, los grupos L^1L^2 representan ligandos e incluyen grupos tales como alcoxi inferior o preferiblemente hidroxi. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-BL^1L^2 puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también formilo, carboxilato, alquilo y alquilamino, entre otros. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-BL^1L^2 también se puede fusionar a un segundo grupo arilo o heteroarilo. Para la adición de los compuestos de la fórmula R^9-BL^1L^2, el catalizador de paladio preferido es tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) en una mezcla de solventes que incluye bicarbonato de sodio acuoso, saturado y éter dimetílico de etilenglicol.

Los compuestos de la fórmula Ie, donde R^2 es ya sea arilo o heteroarilo, también se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula Ie, donde R^2 es ya sea I o Br, con un compuesto de hidruro de estaño de arilo o heteroarilo de la fórmula R^9-SnR_3 en presencia de un catalizador de paladio. En los compuestos de la fórmula R^9-SnR_3, el grupo R es un grupo alquilo inferior, tal como butilo o metilo. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-SnR_3 puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también formilo, carboxilato, acetal, alquilo y alquilamino, entre otros. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-SnR_3 también se puede fusionar a un segundo

116

114

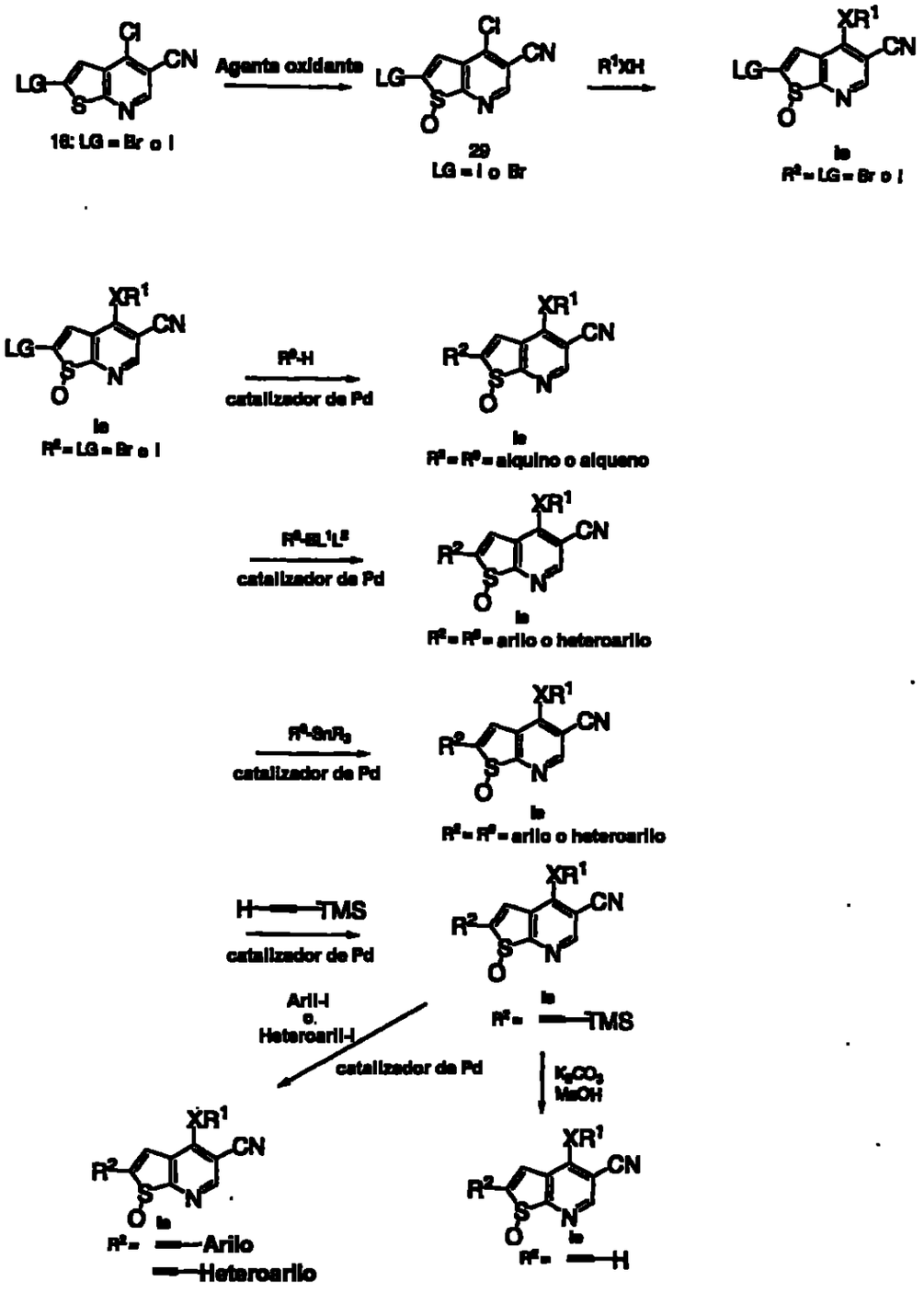
grupo arilo o heteroarilo. Para la adición de los compuestos de la fórmula R^9-SnR_3, el catalizador de paladio preferido es cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en un solvente tal como dioxano.

Los compuestos de la fórmula **Ie**, donde R^2 es un grupo alquino, también se pueden preparar mediante la ruta mostrada en el esquema de reacción 13. El tratamiento de un compuesto de la fórmula **Ie**, donde R^2 es ya sea Br o I, con (trimetilsilil)acetileno en presencia de un catalizador de paladio, preferiblemente tetracis(trifenilfosfina)paladio (0), con una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) en un sistema de solventes tal como trietilamina y benceno, proporciona los compuestos de la fórmula **Ie**, donde R^2 es un grupo 2-(trimetilsilil)etinilo. La reacción de los compuestos de la fórmula **Ie**, donde R^2 es un grupo 2-(trimetilsilil)etinilo, con arilyodos o heteroarilyodos en presencia de un catalizador de paladio, preferiblemente cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), en presencia de trifenilfosfina, carbonato de potasio y yoduro de cobre (I), en una mezcla de solventes de tetrahidrofurano y metanol, proporciona los compuestos de la fórmula **Ie**, donde R^2 es un grupo 2-(aril)etinilo o un grupo 2-(heteroaril)etinilo. Además, el grupo 2-(trimetilsilil)etinilo puede ser escindido mediante el tratamiento con carbonato de potasio en metanol para proporcionar los compuestos de la fórmula **Ie**, donde R^2 es un grupo etinilo.

117

115

Esquema de Reacción 13



118

116

El esquema de reacción 14 representa la preparación del producto intermedio, clave de sulfona 30. La oxidación del compuesto 16 con un exceso de agente oxidante, tal como ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético o una oxaziridina, proporciona el derivado de sulfona 30. Si tanto el sulfóxido como la sulfona se obtienen en la reacción, se pueden separar mediante técnicas de laboratorio estándar. La adición de un compuesto de la fórmula R^1XH al compuesto 30, opcionalmente en presencia de clorhidrato de piridina en un solvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en presencia de hidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, proporciona los compuestos de la fórmula If de la invención, donde R^2 es Br o I.

Los compuestos de la invención de la fórmula If, donde R^2 es un grupo alqueno, alquino, heteroarilo o arilo, se pueden preparar como se representa en el esquema de reacción 14 a partir de los compuestos de la fórmula If, donde R^2 es ya sea I o Br. El tratamiento de los compuestos de la fórmula If, donde R^2 es ya sea I o Br, con un alqueno o alquino de la fórmula R^9-H en presencia de un catalizador de paladio proporciona los compuestos de la fórmula If, donde R^2 es un grupo ya sea alqueno o alquino. Este grupo alqueno o alquino puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también alquilo y alquilamino, entre otros.

119

117

Para la adición de alquenos de la fórmula R^9-H, el catalizador de paladio preferido es acetato de paladio en presencia de un ligando, preferiblemente tri-o-tolilfosfina, en un sistema de solventes que incluye trietilamina y preferiblemente una mezcla de trietilamina y N,N-dimetilformamida. Para la adición de alquinos de la fórmula R^9-H, el catalizador de paladio preferido es tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) junto con una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) en una mezcla de solventes que incluye trietilamina y benceno.

El tratamiento de los compuestos de la fórmula **If**, donde R^2 es ya sea I o Br, con un compuesto de organoboro de arilo o heteroarilo de la fórmula R^9-BL^1L^2 en presencia de un catalizador de paladio proporciona los compuestos de la fórmula **If**, donde R^2 es un grupo ya sea arilo o heteroarilo. En los compuestos de la fórmula R^9-BL^1L^2, los grupos L^1L^2 representan ligandos e incluyen grupos tales como alcoxi inferior o preferiblemente hidroxi. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-BL^1L^2 puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también formilo, carboxilato, alquilo y alquilamino, entre otros. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-BL^1L^2 también se puede fusionar a un segundo grupo arilo o heteroarilo. Para la adición de los compuestos de la fórmula R^9-BL^1L^2, el catalizador de paladio preferido es

120

118

tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) en una mezcla de solventes que incluye bicarbonato de sodio acuoso, saturado y éter dimetílico de etilenglicol.

Los compuestos de la fórmula If, donde R^2 es ya sea arilo o heteroarilo, también se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula If, donde R^2 es ya sea I o Br, con un compuesto de hidruro de estaño de arilo o heteroarilo de la fórmula R^9-SnR_3 en presencia de un catalizador de paladio. En los compuestos de la fórmula R^9-SnR_3, el grupo R es un grupo alquilo inferior, tal como butilo o metilo. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-SnR_3 puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también formilo, carboxilato, acetal, alquilo y alquilamino, entre otros. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^9-SnR_3 también se puede fusionar a un segundo grupo arilo o heteroarilo. Para la adición de los compuestos de la fórmula R^9-SnR_3, el catalizador de paladio preferido es cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en un solvente tal como dioxano.

Los compuestos de la fórmula If, donde R^2 es un grupo alquino, también se pueden preparar mediante la ruta mostrada en el esquema de reacción 14. El tratamiento de un compuesto de la fórmula If, donde R^2 es ya sea Br o I, con (trimetilsilil)acetileno en presencia de un catalizador de paladio, preferiblemente tetracis(trifenilfosfina)paladio

121

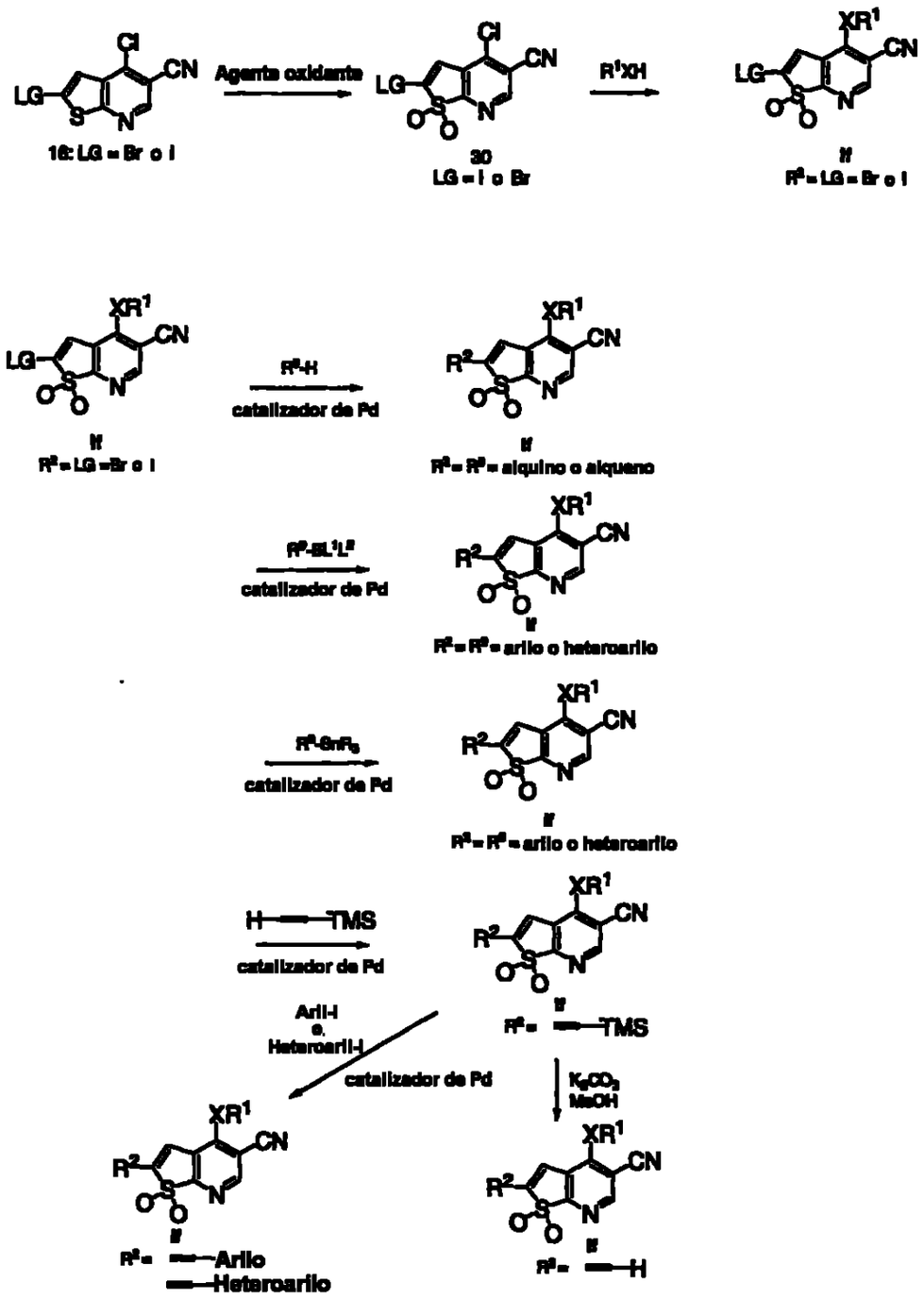
119

(0), con una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) en un sistema de solventes tal como trietilamina y benceno, proporciona los compuestos de la fórmula If, donde R^2 es un grupo 2-(trimetilsilil)etinilo. La reacción de los compuestos de la fórmula If, donde R^2 es un grupo 2-(trimetilsilil)etinilo, con arilyodos o heteroarilyodos en presencia de un catalizador de paladio, preferiblemente cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), en presencia de trifenilfosfina, carbonato de potasio y yoduro de cobre (I), en una mezcla de solventes de tetrahidrofurano y metanol, proporciona los compuestos de la fórmula If, donde R^2 es un grupo 2-(aril)etinilo o un grupo 2-(heteroaril)etinilo. Además, el grupo 2-(trimetilsilil)etinilo puede ser escindido mediante el tratamiento con carbonato de potasio en metanol para proporcionar los compuestos de la fórmula If, donde R^2 es un grupo etinilo.

122

120

Esquema de Reacción 14



123

121

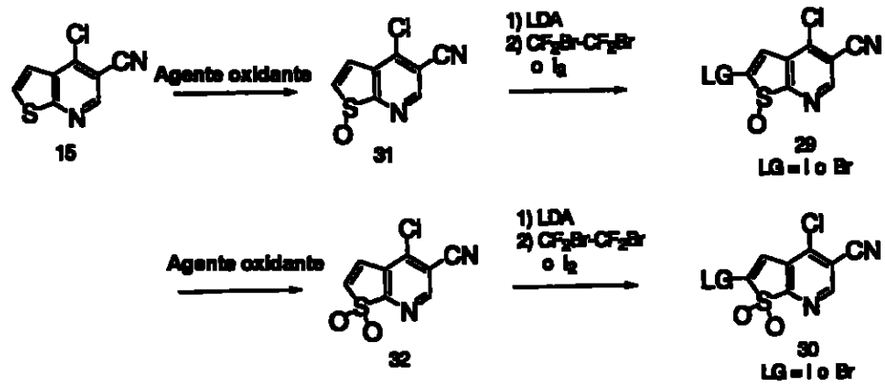
Las rutas alternas para la preparación de los productos intermedios, clave 29 y 30 se muestran en el esquema de reacción 15. La oxidación del compuesto 15 con un agente oxidante proporciona el sulfóxido 31 o la sulfona 32. Se esperaría que las cantidades en exceso del agente oxidante proporcionaran la sulfona por vía de un sulfóxido intermedio. El tratamiento del sulfóxido 31 con una base, preferentemente diisopropilamina de litio (LDA), en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano a temperatura reducida, preferiblemente -78°C, seguido por la adición de 1,2-dibromo-1,1,2,2,-tetrafluoroetano proporciona el compuesto 29, donde LG = Br. De manera análoga, el tratamiento del compuesto 31 con una base, preferentemente diisopropilamina de litio (LDA), en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano a temperatura reducida, preferiblemente -78°C, seguido por la adición de yodo proporciona el compuesto 29, donde LG = I. De forma similar, el tratamiento de la sulfona 32 con una base, preferentemente diisopropilamina de litio (LDA), en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano a temperatura reducida, preferiblemente -78°C, seguido por la adición de 1,2-dibromo-1,1,2,2,-tetrafluoroetano proporciona el compuesto 30, donde LG = Br. De manera análoga, el tratamiento del compuesto 32 con una base, preferentemente diisopropilamina de litio (LDA), en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano a temperatura reducida, preferiblemente

124

122

-78°C, seguido por la adición de yodo proporciona el compuesto 30, donde LG = I.

Esquema de Reacción 15



Los compuestos adicionales de la invención de la fórmula Ia, donde R^2 es un grupo alquenilo o alquinilo, se pueden preparar como se representa en el esquema de reacción 16. El tratamiento de los productos intermedios 12 o 13 con un reactivo de alquenilo o alquinilo de la fórmula R^3-H en presencia de un catalizador de paladio proporciona los productos intermedios de la fórmula 33, donde R^3 es un grupo ya sea alquenilo o alquinilo. Este grupo alquenilo o alquinilo puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también alquilo y alquilamino, entre otros. Este grupo arilo o heteroarilo también puede ser sustituido por grupos tales como alcoxi, alquilamino y otros. Para la adición de alquenilos de la fórmula R^3-H, el catalizador de

125

paladio preferido es acetato de paladio en presencia de un ligando, preferiblemente tri-o-tolilfosfina, en un sistema de solventes que incluye trietilamina y preferiblemente una mezcla de trietilamina y N,N'-dimetilformamida. Para la adición de alquinilos de la fórmula R^3-H, el catalizador de paladio preferido es tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) junto con una cantidad catalítica de yoduro de cobre(I) en una mezcla de solventes que incluye trietilamina y benceno. La adición de un compuesto de la fórmula R^1NH_2 a los compuestos de la fórmula 33, opcionalmente con la adición de clorhidrato de piridina en un solvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en presencia de hidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, o bajo condiciones de acoplamiento catalizadas por paladio, incluyendo el uso de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) y (2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, en un solvente tal como éter dimetílico de etilenglicol a temperaturas elevadas tales como 90°C proporciona los compuestos de la fórmula Ia.

El tratamiento de los productos intermedios de la fórmula 12 o 13 con un compuesto de organoboro de arilo o heteroarilo de la fórmula R^3-BL^1L^2 en presencia de un catalizador de paladio proporciona los productos intermedios de la fórmula 33 donde R^3 es un grupo ya sea arilo o

124

heteroarilo. En los compuestos de la fórmula R^3-BL^1L^2, los grupos L^1L^2 representan ligandos e incluyen grupos tales como alcoxi inferior o preferiblemente hidroxi. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^3-BL^1L^2 puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también formilo, carboxilato, alquilo y alquilamino, entre otros. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^3-BL^1L^2 también puede ser fusionado a un segundo grupo arilo o heteroarilo. Para la adición de los compuestos de la fórmula R^3-BL^1L^2, el catalizador de paladio preferido es tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) en una mezcla de solventes que incluye bicarbonato de sodio acuoso, saturado y éter dimetílico de etilenglicol. La adición de un compuesto de la fórmula R^1NH_2 a los compuestos de la fórmula 33, opcionalmente con la adición de clorhidrato de piridina en un solvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en presencia de hidruro de sodio en un solvente, tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, o bajo condiciones de acoplamiento catalizadas por paladio, incluyendo el uso de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) y (2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, en un solvente tal como éter dimetílico de etilenglicol a temperaturas elevadas tales como 90°C, proporciona l s compuestos de la fórmula Ia.

Los compuestos de la fórmula Ia, donde R^2 es ya sea

127

125

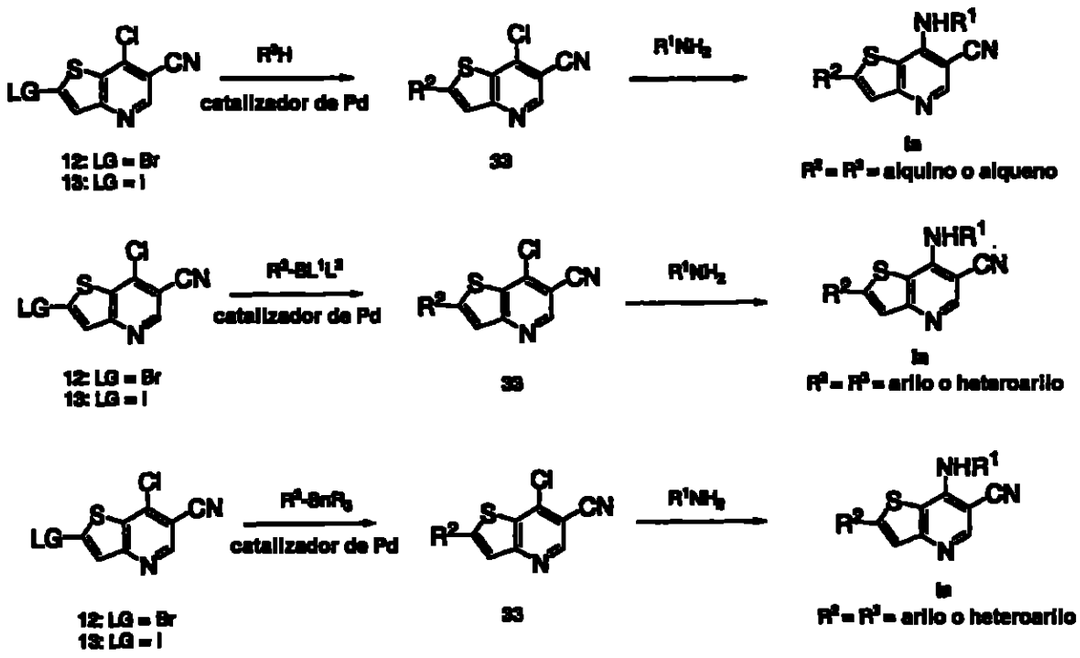
arilo o heteroarilo, también se pueden preparar mediante la reacción de los productos intermedios de la fórmula **12** o **13** con un compuesto de hidruro de estaño de arilo o heteroarilo de la fórmula R^3-SnR_3 en presencia de un catalizador de paladio. En los compuestos de la fórmula R^3-SnR_3, el grup R es un grupo alquilo inferior tal como butilo o metilo. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^3-SnR_3 puede ser sustituido por grupos que incluyen arilo y heteroarilo y también formilo, carboxilato, acetal, alquilo y alquilamino, entre otros. El grupo arilo o heteroarilo del compuesto R^3-SnR_3 también puede ser fusionado a un segundo grupo arilo o heteroarilo. Para la adición de los compuestos de la fórmula R^3-SnR_3, el catalizador de paladio preferido es cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en un solvente tal como dioxano. La adición de un compuesto de la fórmula R^1NH_2 a los compuestos de la fórmula **33**, opcionalmente con la adición de clorhidrato de piridina en un solvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en presencia de hidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, o bajo condiciones de acoplamiento catalizadas por paladio, incluyendo el uso de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) y (2-diciclohexilfosfino-2'-(*N*,*N*-dimetilamino)bifenilo, en un solvente tal como éter dimetílico de etilenglicol a temperaturas elevadas tales como 90°C, proporciona los

128

126

compuestos de la fórmula Ia.

Esquema de Reacción 16



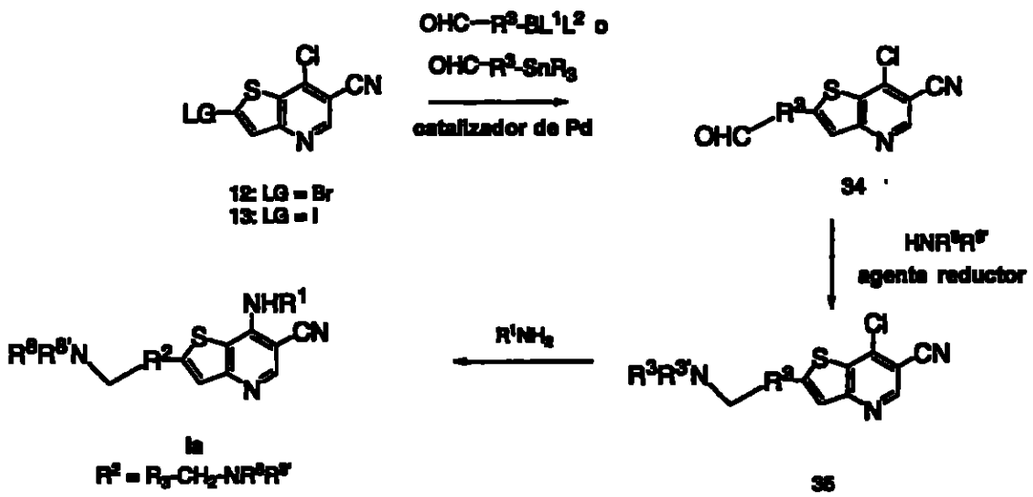
Algunas rutas adicionales para los compuestos de la invención de la fórmula Ia se muestran en el esquema de reacción 17. Los productos intermedios de la fórmula 34 se pueden convertir a los productos intermedios de la fórmula 35 por vía de la aminación reductiva con una amina de la fórmula $HNR^{8}R^{8'}$ y un agente reductor, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio, en un sistema de solventes que incluye diclorometano y N,N-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona, opcionalmente en presencia de ácido acético. La adición de un compuesto de la fórmula $R^{1}NH_{2}$ a los

129

127

compuestos de la fórmula 35, opcionalmente con la adición de clorhidrato de piridina en un solvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en presencia de hidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, o bajo condiciones de acoplamiento catalizadas por paladio, que incluyen el uso de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) y (2-diciclohexilfosfino-2'-(*N*,*N*-dimetilamino)bifenilo, en un solvente tal como éter dimetílico de etilenglicol a temperaturas elevadas tales como 90°C, proporciona los compuestos de la fórmula Ia.

Esquema de Reacción 17



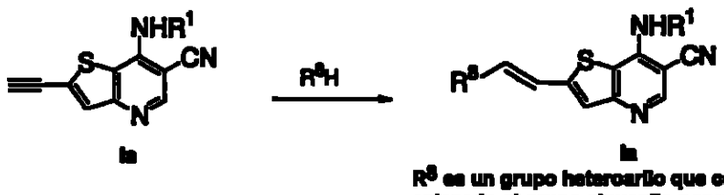
Los compuestos adicionales de la invención de la fórmula Ia, donde R^2 es un grupo alquenilo, se puede preparar

130

128

como se representa en el esquema de reacción 18 a partir de la reacción de los compuestos de la fórmula Ia, donde R^2 es un grupo alquinilo, con un compuesto de heteroarilo que contiene un grupo NH en el anillo. Estos compuestos de heteroarilo incluyen 1,2,3-triazol, imidazol, pirrol y similares. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de hidróxido de cesio en un solvente tal como 1-metil-2-pirrolidinona.

Esquema de Reacción 18



Ia

Ia

R^8 es un grupo heteroarilo que contiene N enlazado al grupo alquenilo por vía de un átomo de N

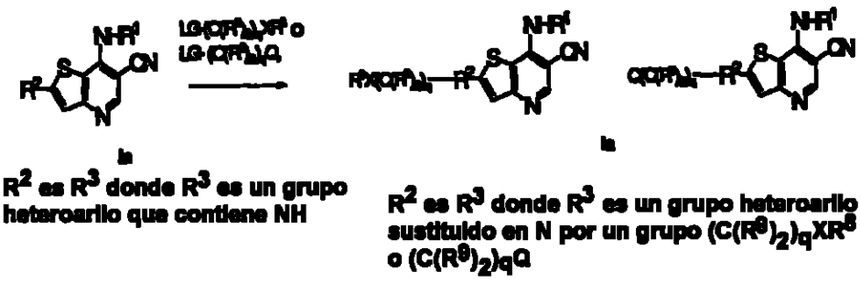
Los compuestos adicionales de la invención de la fórmula Ia, donde R^2 es un grupo heteroarilo sustituido, se pueden preparar como se representa en el esquema de reacción 19 a partir de la reacción de los compuestos de la fórmula Ia, donde R^3 es un grupo heteroarilo que contiene un grupo NH con un reactivo de la fórmula LG-$(C(R^9)_2)_q$-X-R^8 o LG-$(C(R^9)_2)_q$-Q, en donde LG es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, mesilato o tosilato. Estos reactivos incluyen 4-(2-cloroetil)morfolina, 2-cloroetanol, cloruro 2-(dimetilamino)etilo y similares. El grupo heteroarilo que

131

129

contiene un grupo NH incluye pirazol, pirr l y similares. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como carbonato de cesio en un solvente tal como dimetilformamida a una temperatura ligeramente elevada tal como 50°C.

Esquema de Reacción 19



R^2 es R^3 donde R^3 es un grupo heteroarilo que contiene NH

R^2 es R^3 donde R^3 es un grupo heteroarilo sustituido en N por un grupo $(C(R^9)_2)_qXR^8$ o $(C(R^9)_2)_qQ$

Ejemplo de Referencia 1

7-Oxo-4,7-dihidrotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla de 3-amino-2-tiofenocarboxilato de metilo (18.3 g, 116.5 mmol) y 80 mL de dimetil-acetal de N,N-dimetilformamida se calienta a reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* para dar por resultado un aceite de color café oscuro. Este material se agita con éter dietílico. La adición de hexano da por resultado la formación de una pequeña cantidad de un sólido de color café, el cual se remueve mediante la filtración. La concentración del producto filtrado proporciona 10.65 g de la amidina intermedia como un aceite de color amarillo brillante.

132

130

A una solución de 40 mL de n-butil-litio 2.5 M en tetrahidrofurano a -78°C se adiciona acetonitrilo (6.3 mL). Después de la agitación durante 10 minutos, se adiciona gota a gota una solución de amidina en 100 mL de tetrahidrofurano durante 40 minutos. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 2 horas, entonces se adicionan 6.3 mL de ácido acético. La mezcla se deja llegar a la temperatura ambiente y la agitación continua durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y el residuo se divide entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se calienta a reflujo en 60 mL de ácido acético durante 3 horas, entonces se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y el producto crudo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a metanol al 10% en acetato de etilo. Una porción del producto se agita con metanol y se filtra para proporcionar el 7-oxo-4,7-dihidrotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color anaranjado, p.f. 265-275°C (desc.); RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.32 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H); EM 177.0 (M+H)+.

Análisis para $C_8H_4N_2OS$ - 0.10 H_2O:

Calculado: C, 53.98; H, 2.38; N, 15.74.

133

131

Encontrado: C, 54.04; H, 2.38; N, 15.85.

Ejemplo de Referencia 2

7-Clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 7-oxo-4,7-dihidrotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (3.00 g, 17.0 mmol) y 25 mL de oxicloruro de fósforo se calienta a reflujo durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y los sólidos oscuros se remueven mediante la filtración. El producto filtrado se vierte en hexano y se deja reposar a temperatura ambiente. El solvente es decantado y el aceite residual se disuelve en acetato de etilo y la solución se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se pasa a través de gel de sílice. El producto filtrado se concentra *in vacuo* para proporcionar 770 mg del producto deseado como un sólido de color anaranjado oscuro. Una porción de este material se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:1 para proporcionar el 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color canela, p.f. 110-111°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H); EM 194.9 (M+H)+.

Análisis para $C_8H_3ClN_2S$:

Calculado: C, 49.37; H, 1.55; N, 14.39

134

132

Encontrado: C, 49.57; H, 1.44; N, 14.48.

Preparación Alterna del Ejemplo de Referencia 2

7-Clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

A una solución de la 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (10.8 g, 51 mmol) en 80.0 mL de N,N-dimetilformamida se adiciona cloruro cianúrico (5.72 g, 31 mmol). Después de 30 minutos, la suspensión se vierte en agua helada. El sólido se filtra, se lava con agua helada y se seca *in vacuo* para proporcionar 9.0 g del 7-clorotieno [3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color blanquecino, p.f. 105-107°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); EM 195.0, 197.0 (M+H)+.

Análisis para $C_8H_3ClN_2S$:

Calculado: C, 49.37; H, 1.55; N, 14.39.

Ejemplo de Referencia 3

5-Fenil-3-tienilamina

Una mezcla del 3-amino-5-feniltiofen-2-carboxilato de metilo (2.50 g, 10.7 mmol), 3.5 mL de N-metilpiperazina y 12 mL de N-metilpirrolidinona se calienta a 160°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte en 100 mL de agua. Los sólidos se colectan mediante la filtración lavando con 50 mL de agua. Se adicionan acetato de etilo y hexano y el producto filtrado se

135

133

decanta del residuo gomoso de color negro. El producto filtrado se concentra para proporcionar 850 mg de 5-fenil-3-tienilamina como un sólido de color amarillo, p.f. 76-78°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 4.87 (s, 2H), 5.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7 Hz, 2H); EM 176.2 (M+H)+.

Análisis para $C_8H_3ClN_2S$:

Calculado: C, 68.53; H, 5.18; N, 7.99

Encontrado: C, 68.73; H, 4.79; N, 7.86.

Ejemplo de Referencia 4

Etil-2-ciano-3-[(5-fenil-3-tienil)amino]-2-propenoato

Una mezcla de la 5-fenil-3-tienilamina (1.00 g, 5.7 mmol) y (etoximetilen)cianoacetato de etilo (950 mg, 5.7 mmol) en 20 mL de tolueno se calienta a reflujo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se filtra mientras que se calienta y el sólido colectado se lava con éter dietílico para proporcionar 198 mg de 2-ciano-3-[(5-fenil-3-tienil)amino]-2-propenoato de etilo como cristales de color blanco, p.f. 190-193°C; EM 296.9 (M-H)-.

Análisis para $C_{16}H_{14}N_2O_2S$:

Calculado: C, 64.41; H, 4.73; N, 9.39

Encontrado: C, 64.32; H, 4.67; N, 9.21.

Con el enfriamiento se colectan del producto filtrado 705 mg adicionales del 2-ciano-3-[(5-fenil-3-

136

134

tienil)amino]-2-propenoato de etilo.

Ejemplo de Referencia 5

7-Oxo-2-fenil-4,7-dihidrotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 2-ciano-3-[(5-fenil-3-tienil)amino]-2-propenoato de etilo (696 mg, 2.33 mmol) en 15 mL de Dowtherm-A^{MR} se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y los sólidos se colectan mediante la filtración lavando con hexano para proporcionar 170 mg de un sólido de color café claro. El sólido se suspende en metanol caliente y acetato de etilo y la mezcla se filtra mientras se calienta para proporcionar el 7-oxo-2-fenil-4,7-dihidrotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color café, p.f. >300°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.43-7.55 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 13.3 (s, 1H); EM 253.1 (M+H)+.

Análisis para $C_{14}H_8N_2OS$ - 0.1 H_2O:

Calculado: C, 66.17; H, 3.23; N, 11.02

Encontrado: C, 66.14; H, 3.42; N, 11.00.

Ejemplo de Referencia 6

2-Bromo-7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 2-bromo-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxilato de etilo (1.3 g, 4.3 mmol) [Elliott, R.; O'Hanlon, P. J.; Rodgers, N. B. *Tetrahedron*,

137

139

43(14), 3295 (1987)] en 20 mL de etanol y 6 mL de hidróxido de sodio 2.5 N se calienta a reflujo durante 4 horas. La mezcla se vierte en agua helada y el pH se ajusta a 5-6 mediante la adición de ácido acético. La mezcla se agita a temperatura ambiente y el producto precipitado, resultante se colecta mediante la filtración lavando con agua para proporcionar 840 mg del ácido 2-bromo-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxílico. Una mezcla del ácido 2-bromo-7-hidroxitieno[2,3-b]piridin-6-carboxílico (810 mg, 2.95 mmol) y N,N-carbonildiimidazol (1.0 g, 6.17 mmol) en 15 mL de N,N'dimetilformamida se calienta a 65°C durante 2 horas. La mezcla se vierte en 50 mL de hidróxido de amonio acuoso, helado y se agita durante 14 horas. Los sólidos resultantes se colectan mediante la filtración lavando con agua para proporcionar 800 mg de 2-bromo-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida. Una mezcla de la 2-bromo-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (273 mg, 1.0 mmol) y 3 mL de oxicloruro de fósforo se calienta a reflujo durante 1 hora. El solvente se remueve *in vacuo* y el residuo se vierte en agua helada y se trata con bicarbonato de sodio. Los sólidos resultantes se colectan mediante la filtración lavando con agua. Los sólidos se purifican mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con cloroformo para proporcionar 240 mg del 2-bromo-7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

138

136

como cristales de color amarillo, p.f. 198-199°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 9.11 (s, 1H); EM 273.1, 275.1, 277.1 (M+H)+ Análisis para $C_8H_2BrClN_2S$:

Calculado: C, 35.13; H, 0.74; N, 10.24

Encontrado: C, 34.98; H, 0.80; N, 10.24.

Preparación Alterna del Ejemplo de Referencia 6

2-Bromo-7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

A una solución del 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 1.03 mmol) en tetrahidrofurano (5.0 mL) se adiciona lentamente diisopropilamina de litio (0.7 mL, 1.40 mmol, 2 M en tetrahidrofurano) a -78°C durante 5 minutos. Después de 30 minutos, se adiciona lentamente 1,2-dibromo-1,1,2,2,-tetrafluoroetano (0.16 mL, 1.3 mmol) a la solución del anión. La temperatura se mantiene a -78°C durante 4 horas, entonces se calienta a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte en agua helada, se extrae con diclorometano, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra *in vacuo* para proporcionar un residuo sólido de color oscuro. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 2% en hexano a acetato de etilo al 8% en hexano para proporcionar 103 mg del 2-bromo-7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color blanquecino, p.f. 190-191°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6)

139

137

δ 8.13 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); EM 272.8, 274.8, 276.9 (M+H)+.

Análisis para $C_8H_2BrClN_2S$ - 0.3 H_2O:

Calculado: C, 34.45; H, 0.94; N, 10.04

Encontrado: C, 34.51; H, 1.01; N, 10.04.

Segunda Preparación Alterna del Ejemplo de Referencia 6

2-Bromo-7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

A una solución del 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 1.03 mmol) en tetrahidrofurano (9.0 mL) a -78°C se adiciona lentamente diisopropilamina de litio (0.62 mL, 1.24 mmol, 2 M en tetrahidrofurano) durante 10 minutos. Después 40 minutos, se adiciona lentamente una solución de bromo (198 mg, 1.24 mmol) en 1.5 mL de tetrahidrofurano a la solución del anión. La temperatura se mantiene a -78°C durante 5 horas, entonces se calienta a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte en agua helada, se extrae con diclorometano, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía preparativa de capa delgada que se desarrolla con diclorometano al 90% en hexano para proporcionar 48 mg del 2-bromo-7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color rosa, RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); EM 272.8, 274.8, 276.8 (M+H)+.

140

138

Ejemplo de Referencia 7

Acido 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carboxílico

Una mezcla del 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carboxilato de etilo (2.98 g, 12.3 mmol) [Thompson, M.; Forbes, L. F. EP 126970] en 40 mL de etanol y 15 mL de hidróxido de sodio 2.5 N se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfría a 0°C y el pH se ajusta a 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 4 N. La mezcla se agita a temperatura ambiente y el producto precipitado, resultante se colecta mediante la filtración lavando con agua para proporcionar 2.47 g del ácido 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carboxílico como un sólido de color blanco, RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.73 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 6 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 8

7-Clorotieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida

Una mezcla del ácido 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carboxílico (13.8 g, 65 mmol) y cloruro de tionilo (234 mL) se calienta a reflujo durante 2 horas. Después del enfriamiento, el exceso de cloruro de tionilo se remueve mediante la evaporación giratoria. El residuo se suspende en acetona (350 mL) y la solución resultante se enfría en un baño helado. Se adiciona gradualmente amoniaco acuoso (S. G. 0.880, 62 mL), manteniendo la temperatura abajo de 10°C.

141

139

Después de la concentración de la mezcla, la suspensión resultante se filtra, se lava con agua y se seca al aire para proporcionar 10.9 g de la 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida como un sólido de color beige, p.f. 180-182°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.71 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H); EM 213.0, 215.0 (M+H)+.

Análisis para $C_8H_5ClN_2OS$:

Calculado: C, 45.18; H, 2.37; N, 13.17.

Encontrado: C, 45.38; H, 2.26; N, 13.11.

Encontrado: C, 49.32; H, 1.50; N, 14.41.

Ejemplo de Referencia 9

7-Cloro-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

A una solución del 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (735 mg, 3.78 mmol) en 20 mL de tetrahidrofurano a -78°C se adiciona gota a gota diisopropilamida de litio 2.0 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno (2.2 mL, 4.40 mmol). Después de la agitación durante 20 minutos, se adiciona gota a gota una solución de yodo (1.15 g, 4.53 mmol) en 4 mL de tetrahidrofurano durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 5 horas, entonces se adicionan 20 mL de cloroformo y 10 mL de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche, entonces se divide entre agua y cloroformo. La capa orgánica se lava con una solución de tiosulfato de sodio, seguido por agua,

142

140

entonces se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con metanol al 5% en diclorometano para proporcionar 750 mg del 6-cloro-2-yodotieno[3,2-b]piridin-7-carbonitrilo como cristales de color amarillo, p.f. 209-211 °C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 9.05 (s, 1H).

Análisis para $C_8H_2ClIN_2S$:

Calculado: C, 29.98; H, 0.63; N, 8.74

Encontrado: C, 29.61; H, 0.87; N, 8.68.

Ejemplo de Referencia 10

4-Cloro-2-yodotieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

A una solución del 4-clorotieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (1.2 g, 6.16 mmol) [Khan, M. A.; Guarconi, A. E., J. *Heterocyclic Chem.*, 14, 807 (1977)] en 72 mL de tetrahidrofurano a -78°C se adiciona gota a gota diisopropilamida de litio 2.0 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno (3.7 mL, 7.40 mmol). Después de la agitación durante 35 minutos, se adiciona gota a gota una solución de yodo (1.9 g, 7.40 mmol) en 8 mL de tetrahidrofurano durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 4 horas, entonces se adicionan 85 mL de diclorometano y 20 mL de agua. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se divide entre

143

141

agua y diclorometano. La capa orgánica se lava con una solución de tiosulfato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con diclorometano para proporcionar 1.0 g del 4-cloro-2-yodotieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo como cristales incoloros, p.f. 181-182°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); EM 320.8 (M+H)+.

Análisis para $C_8H_2ClIN_2S$:

Calculado: C, 29.98; H, 0.63; N, 8.74

Encontrado: C, 30.12; H, 0.83; N, 8.35.

Ejemplo de Referencia 11

Acido 4-clorotieno[2,3-b]piridin-5-carboxílico

Una mezcla del 4-clorotieno[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (800 mg, 3.31 mmol) [Khan, M. A.; Guarconi, A. E., *J. Heterocyclic Chem.*, 14, 807 (1977)] en 15 mL de etanol y 5 mL de hidróxido de sodio 2.5 N se calienta a reflujo durante 90 minutos. La mezcla se enfría a 0°C y el pH se ajusta a 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se agita a temperatura ambiente y el producto precipitado, resultante se colecta mediante la filtración y se lava con agua para proporcionar 250 mg del ácido 4-clorotieno[2,3-b]piridin-5-carboxílico como un sólido de color blanco, p.f. 172-174°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.62 (d, J =

144

142

6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H); EM 212.0 (M-H)-.

Análisis para $C_8H_4ClNO_2S$:

Calculado: C, 44.98; H, 1.89; N, 6.56

Encontrado: C, 44.99; H, 2.14; N, 6.43.

230 mg adicionales del ácido 4-clorotieno[2,3-b]piridin-5-carboxílico se obtienen del producto filtrado.

Ejemplo de Referencia 12

4-Clorotieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida

Una mezcla del ácido 4-clorotieno[2,3-b]piridin-5-carboxílico (250 mg, 1.16 mmol) y 5 mL de cloruro de tionilo se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentra *in vacuo* y se seca. Se adiciona acetona al residuo y la solución se enfría a 0°C. Se adiciona lentamente hidróxido de amonio acuoso (15 mL) y la mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y se adiciona agua al residuo. Los sólidos resultantes se colectan mediante la filtración lavando con agua para proporcionar 175 mg de la 4-clorotieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida como un sólido de color blanco, p.f. 159-160°C; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 7.57 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.12 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H); EM 213.0, 214.9 (M+H)+.

Análisis para $C_8H_5ClN_2OS$:

145

143

Calculado: C, 45.18; H, 2.37; N, 13.17

Encontrado: C, 44.88; H, 2.35; N, 12.77.

Ejemplo de Referencia 13

4-Clorotieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

Una mezcla de la 4-clorotieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida (145 mg, 0.68 mmol) y cloruro cianúrico (200 mg, 1.08 mmol) en 5 mL de N,N-dimetilformamida se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adiciona hielo a la mezcla de reacción y los sólidos resultantes se colectan mediante la filtración lavando con agua para proporcionar 84 mg del 4-clorotieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo como un sólido de color blanco, p.f. 100-103°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.66 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H); EM 195.0 (M+H)+.

Análisis para $C_8H_3ClN_2S$ - 0.4 H_2O:

Calculado: C, 47.60; H, 1.90; N, 13.88

Encontrado: C, 47.65; H, 1.55; N, 13.90.

Ejemplo de Referencia 14

4-Cloro-2-metiltieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

A una solución del 4-clorotieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (0.3 g, 1.54 mmol) en 15 mL de tetrahidrofurano a -78°C se adiciona gota a gota diisopropilamida de litio 2.0 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno (0.93 mL, 1.85

146

mmol).

Después de la agitación durante 45 minutos, se adiciona gota a gota una solución de yodometano (0.115 mL, 1.85 mmol) en 1 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 4 horas, entonces se adicionan diclorometano y agua. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, entonces se divide entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lava con una solución de tiosulfato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:9 para proporcionar 0.1 g del 4-cloro-2-metiltieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo como cristales incoloros, p.f. 101-102°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.68 (s, 3H), 7.39 (s, 1H), 8.92 (s, 1H); EM 209.0 (M+H)+.

Análisis para $C_9H_5ClN_2S$:

Calculado: C, 51.80; H, 2.42; N, 13.42

Encontrado: C, 52.11; H, 2.14; N, 13.08.

Ejemplo de Referencia 15

7-Cloro-2-metiltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

A una solución del 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (500 mg, 2.57 mmol) en 15 mL de tetrahidrofurano a -78°C se adiciona gota a gota diisopropilamida de litio 2.0 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno (1.6 mL, 3.21

145

mmol). Después de la agitación durante 40 minutos, se adiciona gota a gota yodometano (616 mg, 0.27 mL, 4.34 mmol) durante 7 minutos. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 5 horas, entonces la mezcla se divide entre 20 mL de diclorometano y 10 mL de agua. La capa orgánica se lava con una solución acuosa, saturada de cloruro de amonio, seguido por cloruro de sodio acuoso, saturado, entonces se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5% en hexano a acetato de etilo al 20% en hexano para proporcionar 274 mg del 7-cloro-2-metiltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color blanco, p.f. 163-164°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.73 (s, 3H), 7.55 (s, 1H), 9.03 (s, 1H); EM 209.0, 211.1 (M+H)+.

Análisis para $C_9H_5ClN_2S$:

Calculado: C, 51.80; H, 2.42; N, 13.42

Encontrado: C, 51.56; H, 2.25; N, 13.43.

Ejemplo de Referencia 16

Ester metílico del ácido 4-tiofen-2-il-butírico

Una mezcla del ácido 4-(2-tienil)butírico (4.25 g, 25.0 mmol) y 3 mL de ácido sulfúrico concentrado en 25 mL de metanol se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se divide entre

148

146

acetato de etilo y una solución acuosa, saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se separa y pasa a través de una almohadilla corta de gel de sílice. El producto filtrado se concentra y se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:5 para proporcionar 4.02 g del éster metílico del ácido 4-tiofen-2-il-butírico como un aceite de color amarillo, RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1.85 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 6.84 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 5,1 Hz, 1H); EM 185.0 (M+H)+

Análisis para $C_9H_{12}O_2S$:

Calculado: C, 58.67; H, 6.56; N, 0.00

Encontrado: C, 58.87; H, 6.57; N, 0.02.

Ejemplo de Referencia 17

Ester metílico del ácido 4-(5-nitro-tiofen-2-il)-butírico

A 8 mL de anhídrido acético a -20°C se adicionan 1.2 mL de ácido nítrico (d = 1.5). La mezcla se mantiene a -20°C y se adiciona gota a gota una solución de éster metílico del ácido 4-tiofen-2-il-butírico (1.84 g, 10.0 mmol) en 12 mL de anhídrido acético. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos después de completar la adición y se vierte en una mezcla de agua helada. El producto se extrae con acetato de etilo y la capa orgánica se lava con una

149

147

solución acuosa de hidróxido de sodio 10 N, se seca y se concentra. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:4 para proporcionar 1.32 g del éster metílico del ácido 4-(5-nitro-tiofen-2-il)-butírico como un aceite de color amarillo; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1.93 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 7.04 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5 Hz, 1H); EM 229.0 (M)+ Análisis para $C_9H_{11}NO_4S$:

Calculado: C, 47.15; H, 4.84; N, 6.11

Encontrado: C, 47.17; H, 4.91; N, 6.36.

Ejemplo de Referencia 18

Ester metílico del ácido 4-(5-amino-tiofen-2-il)-butírico

Una mezcla del éster metílico del ácido 4-(5-nitro-tiofen-2-il)-butírico (2.29 g, 10.0 mmol) e hidróxido de paladio (500 mg, 20% sobre carbono) en 30 mL de acetato de etilo y 30 mL de metanol es hidrogenada a 3.511 kg/cm^2 (50 psi) durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:3 para proporcionar 1.32 g del éster metílico del ácido 4-(5-amino-tiofen-2-il)-butírico como un aceite oscuro; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1.74 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 5.66 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.24 (d,

150

J = 3 Hz, 1H); EM 200.2 (M+H)+.

Ejemplo de Referencia 19

Ester metílico del ácido 4-(4-cloro-5-ciano-tieno[2,3-b]piridin-2-il)-butírico

Una mezcla del éster metílico del ácido 4-(5-amino-tiofen-2-il)-butírico (1.00 g, 5.0 mmol) y (etoximetilen)cianoacetato de etilo (930 mg, 5.5 mmol) en 50 mL de tolueno se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra y se adicionan 50 mL de Dowtherm-A^{MR}. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se pasa a través de una almohadilla corta de gel de sílice, eluyendo con diclorometano seguido por metanol al 10% en diclorometano. El producto crudo se purifica adicionalmente mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con metanol al 10% en diclorometano seguido por otra cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con metanol al 10% en acetato de etilo para proporcionar 136 mg del 4-(5-ciano-4-oxo-4,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-2-il)butanoato de metilo como un sólido de color canela.

Una mezcla del 4-(5-ciano-4-oxo-4,7-dihidrotieno-[2,3-b]piridin-2-il)butanoato de metilo (136 mg) y 2 gotas de N,N-dimetilformamida en 5 mL de oxicloruro de fósforo se

149

calienta a reflujo durante 10 minutos y se concentra. Al residuo se adiciona diclorometano y la solución se lava con una solución acuosa al 1% de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se seca y se concentra. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con diclorometano para proporcionar 126 mg del éster metílico del ácido 4-(4-cloro-5-ciano-tieno[2,3-b]piridin-2-il)-butírico como un sólido de color canela, p.f. 55-57°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1.98 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 7.42 (s, 1H), 8.94 (s, 1H); EM 295.1 (M+H)+.

Análisis para $C_{13}H_{11}ClN_2O_2S$:

Calculado: C, 52.97; H, 3.76; N, 9.50

Encontrado: C, 52.80; H, 3.90; N, 9.25.

Ejemplo de Referencia 20

7-Cloro-2-formiltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

A una solución del 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 1.03 mmol) en 6 mL de tetrahidrofurano a -78°C se adiciona gota a gota diisopropilamida de litio 2.0 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno (0.645 mL, 1.29 mmol). Después de la agitación durante 40 minutos, se adiciona gota a gota N,N-dimetilformamida (99 mg, 1.35 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 4 horas, entonces se adiciona diclorometano y la

152

150

mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Se adiciona agua y la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan y se lavan con cloruro de sodio acuoso, saturado, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía preparativa de capa delgada que se desarrolla con acetato de etilo al 30% en hexano para proporcionar 62 mg del 7-cloro-2-formiltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color blanco, p.f. 188-189°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); EM 221.9, 223.9 (M-H)-.

Análisis para $C_9H_3ClN_2OS$:

Calculado: C, 48.55; H, 1.36; N, 12.58

Encontrado: C, 48.69; H, 1.48; N, 12.30.

Ejemplo de Referencia 21

(2E)-3-(7-Cloro-6-cianotieno[3,2-b]piridin-2-il)prop-2-enoato de *terc*-butilo

A una solución del 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (100 mg, 0.45 mmol) en 5 mL de diclorometano se adiciona, en porciones, (terc-butoxicarbonilmetilen)-trifenilfosforano (0.645 mL, 1.29 mmol). Después de la agitación durante 2.5 horas, la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentra a ½ de su volumen y se purifica mediante

153

151

la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con diclorometano para proporcionar 126 mg del (2E)-3-(7-cloro-6-cianotieno[3,2-b]piridin-2-il)prop-2-enoato de *terc*-butilo como un sólido de color blanco, p.f. 193-194°C; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1.55 (s, 9H), 6.46 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.77 (d, J = 16 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H); EM 321.1, 323.2 (M+H)+

Análisis para $C_{15}H_{13}ClN_2O_2S$:

Calculado: C, 56.16; H, 4.08; N, 8.73

Encontrado: C, 55.76; H, 3.76; N, 8.50.

Ejemplo de Referencia 22

7-Cloro-2-[4-(dimetilamino)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 7-cloro-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (321 mg, 1.0 mmol), ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico (248 mg, 1.5 mmol) y 58 mgs de tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) en 13 mL de éter dimetílico de etilenglicol y 11 mL de bicarbonato de sodio saturado, acuoso se calienta a reflujo durante 6 horas. Se adicionan ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico (105 mg) y tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) (29 mg) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 6 horas. La mezcla se trata con agua y se extrae en diclorometano y la fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de

154

152

sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de diclorometano a acetato de etilo al 2% en diclorometano para proporcionar 187 mg (60%) del 7-cloro-2-[4-(dimetilamino)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color anaranjado, p.f. 270-272°C; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3.07 (s, 6H), 6.73 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.63 (d, J = 5 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H); EMAR encontrada: 314.05127.

Ejemplo de Referencia 23

7-Cloro-2-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 7-cloro-2-yodo-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (1.00 g, 3.12 mmol), ácido 4-formilfenilborónico (936 mg, 6.24 mmol) y 108 mgs de tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) en 30 mL de éter dimetílico de etilenglicol y 25 mL de bicarbonato de sodio saturado, acuoso se calienta a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfría y el producto precipitado se colecta mediante la filtración lavando con acetato de etilo y éter dietílico para proporcionar 818 mg del 7-cloro-2-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color amarillo, p.f. 300-305°C; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.93 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.87 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), EM 298.0, 300.0 (M-H)-H.

155

Ejemplo de Referencia 24

7-Cloro-2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 7-cloro-2-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (700 mg, 2.34 mmol) y 6.0 mL de dimetilamina 0.2 M en tetrahidrofurano en 30 mL de diclorometano y 5 mL de dimetilformamida se enfría a 0-5°C. Se adiciona en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (2.5 g, 11.7 mmol) y después de 5 minutos se adicionan 0.10 mL de ácido acético. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se enfría rápidamente por la adición de agua helada y se divide entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso, saturado. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de diclorometano a metanol al 10% en diclorometano para proporcionar 496 mg (65%) del 7-cloro-2-{4-[(dimetilamino)-metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color amarillo, p.f. 166-168°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.21 (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 7.48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 9.11 (s, 1H); EM 328.1, 330.1 (M+H)+; EMAR encontrada: 328.06622

Análisis para $C_{17}H_{14}ClN_3S$ -0.3 H_2O:

Calculado: C, 61.27; H, 4.42; N, 12.61

154

Encontrado: C, 61.22; H, 4.13; N, 12.50.

Ejemplo 1

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla de la 2,4-dicloro-5-metoxianilina (336 mg, 1.75 mmol) e hidruro de sodio al 60% (70 mg, 1.75 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano se calienta a reflujo durante 30 minutos. La solución se enfría y se adiciona 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 1.02 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3.5 horas, entonces se deja agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución resultante de color negro se divide entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:1. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran. Se adiciona éter dietílico y el material insoluble se colecta mediante la filtración para proporcionar 131 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color anaranjado, p.f. 216-220°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.85 (s, 3H), 7.40 (3, 1H), 7.46 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.71 (s, 1H);

157

155

EM 350.2 (M+H)+.

Análisis para $C_{15}H_9Cl_2N_3OS$ - 0.25 H_2O:

Calculado: C, 50.79; H, 2.70; N, 11.85.

Encontrado: C, 50.79; H, 2.48; N, 11.56.

Ejemplo 2

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-feniltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 7-oxo-2-fenil-4,7-dihidrotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (878 mg, 3.48 mmol) y 10 mL de oxicloruro de fósforo se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se adiciona hexano. Los sólidos se colectan mediante la filtración y se agitan con bicarbonato de sodio acuoso, saturado. Los sólidos se colectan mediante la filtración lavando con agua, acetato de etilo y metanol para proporcionar 751 mg del 7-cloro-2-feniltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo que no se purifica.

Una mezcla de la 2,4-dicloro-5-metoxianilina (336 mg, 1.75 mmol) e hidruro de sodio al 60% (69 mg, 1.73 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano se calienta a reflujo durante 40 minutos. La solución se enfría y se adiciona 7-cloro-2-feniltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (270 mg, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5.5 horas, entonces se deja agitar durante toda la noche a

158

156

temperatura ambiente. La solución resultante de color negro se divide entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se trata con acetato de etilo y hexano y el material insoluble se colecta mediante la filtración. El sólido se suspende en metanol caliente y acetato de etilo y la mezcla se filtra mientras que se calienta para proporcionar 50 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-feniltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color café claro, p.f. 274-276°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.86 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.73 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.78 (s, 1H); EM 426.1 (M+H)+.

Análisis para $C_{21}H_{13}Cl_2N_3OS$ - 0.25 H_2O:

Calculado: C, 58.54; H, 3.16; N, 9.75.

Encontrado: C, 58.50; H, 3.07; N, 9.49.

Ejemplo 3

2-Bromo-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla de la 2,4-dicloro-5-metoxianilina (221.8 mg, 1.16 mmol) e hidruro de sodio al 60% (46.2 mg, 1.16 mmol) en 6 mL de tetrahidrofurano se calienta a reflujo durante 1 hora. La solución se enfría y se adiciona 2-bromo-7-

159

157

clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (150 mg, 0.55 mmol). La mezcla de reacción resultante se calienta a reflujo durante 5 horas, se enfría a temperatura ambiente, y entonces se divide entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lava con cloruro de sodio acuoso, saturado, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía preparativa de capa delgada que se desarrolla con acetato de etilo al 40% en hexano para proporcionar 114.6 mg del 2-bromo-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color blanco, p.f. 228-229°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.86 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.80 (s, 1H); EM 426.0, 428.0 (M-H)-.

Análisis para $C_{15}H_8BrCl_2N_3OS$:

Calculado: C, 41.98; H, 1.88; N, 9.79.

Encontrado: C, 42.08; H, 2.09; N, 9.62.

Ejemplo 4

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla de la 2,4-dicloro-5-metoxianilina (380 mg, 2.0 mmol) e hidruro de sodio al 60% (80 mg, 2.0 mmol) en 20 mL de tetrahidrofurano se calienta a reflujo durante 1 hora. La solución se enfría y se adiciona 7-cloro-2-

160

158

yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (320 mg, 1.0 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se divide entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con metanol al 2% en cloroformo para proporcionar 240 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color amarillo, p.f. 233-234°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.85 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.74 (s, 1H); EM 475.9 (M+H)+.

Análisis para $C_{15}H_8Cl_2N_3OS$:

Calculado: C, 37.84; H, 1.69; N, 8.83.

Encontrado: C, 37.44; H, 1.75; N, 8.80.

Ejemplo 5

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

Una mezcla de la 2,4-dicloro-5-metoxianilina (300 mg, 1.57 mmol) e hidruro de sodio al 60% (70 mg, 1.75 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano se calienta a reflujo durante 30 minutos. La solución se enfría y se adiciona 4-clorotieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (150 mg, 0.8 mmol)

161

159

[Khan, M. A.; Guarconi, A. E., *J. Heterocyclic Chem.*, 14, 807; 1977)]. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3.5 horas. La solución resultante de color negro se divide entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con acetato de etilo:hexano 2:3. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran. Se adiciona éter dietílico y el material insoluble se colecta mediante la filtración para proporcionar 60 mg del 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo como un sólido de color canela, p.f. 197-199°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.85 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.68 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.80 (s, 1H); EM 348.2 (M-H)-.

Análisis para $C_{15}H_9Cl_2lN_3OS$:

Calculado: C, 51.44; H, 2.59; N, 12.00.

Encontrado: C, 51.57; H, 2.99; N, 11.60.

Ejemplo 6

4-[(3-Cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil)amino]tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

Una mezcla de la (3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-

162

160

2-il)sulfanil]anilina (135 mg, 0.57 mmol), clorhidrato de piridina (66 mg, 0.57 mmol) y 4-clorotieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (0.1 g, 0.52 mmol) en 4 mL de 2-etoxietanol se calienta a reflujo durante 24 horas. La solución se enfría y el solvente se evapora. El residuo resultante se trata con una cantidad mínima de metanol y el producto se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con metanol al 3% en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran. Se adiciona acetato de etilo y el material insoluble se colecta mediante la filtración para proporcionar 5 mg del 4-[(3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil)amino]tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo como un sólido de color canela, p.f. >240°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.61 (s, 3H), 6.53 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.81 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.76 (s, 1H); EM 396.2 (M-H)-.

Análisis para $C_{18}H_{12}ClN_5S_2$ - 0.05 H_2O:

Calculado: C, 54.33; H, 3.04; N, 17.60.

Encontrado: C, 54.21; H, 3.06; N, 17.56.

Ejemplo 7

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-yodotieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

Una mezcla de la 2,4-dicloro-5-metoxianilina (1.1

161

g, 5.7 mmol) e hidruro de sodio al 60% (285 mg, 9.9 mmol) en 30 mL de tetrahidrofurano se calienta a reflujo durante 1 hora. La solución se enfría y se adiciona 4-cloro-2-yodotieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (1.0 g, 3.12 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas, entonces se deja agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución resultante, oscura se divide entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con metanol:diclorometano 0.5:9.5 para proporcionar 0.28 g del 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-yodotieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo como un sólido de color blanco, p.f. 231-233°C. Se obtienen 0.09 g adicionales mediante la cromatografía de una mezcla del material de inicio sin reaccionar y el producto utilizando un gradiente de 9:1 a 1:1 de hexano:acetato de etilo. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.87 (s, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.76 (s, 1H); EM 473.8 (M-H)-.

Análisis para $C_{15}H_8Cl_2IN_3OS$ - 0.05 H_2O:

Calculado: C, 37.84; H, 1.69; N, 8.83.

Encontrado: C, 37.77; H, 1.71; N, 8.81.

162

Ejemplo 8

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-metiltieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

Una mezcla de la 2,4-dicloro-5-metoxianilina (0.15 g, 0.73 mmol) e hidruro de sodio al 60% (50 mg, 1.25 mmol) en 15 mL de tetrahidrofurano se calienta a reflujo durante 1 hora. La solución se enfría y se adiciona 4-cloro-2-metiltieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (0.06 g, 0.29 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas, entonces se deja agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución resultante de color negro se divide entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con acetato de etilo:hexano 3:7. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran. Se adiciona éter dietílico y el material insoluble se coleta mediante la filtración para proporcionar 79 mg del 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-metiltieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo como un sólido de color canela, p.f. 179-181°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.57 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.61 (s, 1H); EM 362.1 (M-H)-.

Análisis para $C_{16}H_{11}Cl_2N_3OS$

Calculado: C, 52.76; H, 3.04; N, 11.54.

165

163

Encontrado: C, 52.46; H, 3.22; N, 11.14.

Ejemplo 9

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-metiltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla de la 2,4-dicloro-5-metoxianilina (507 mg, 2.64 mmol) e hidruro de sodio al 60% (105.6 mg, 2.64 mmol) en 15 mL de tetrahidrofurano se calienta a reflujo durante 1 hora. La solución se enfría y se adiciona 7-cloro-2-metiltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (275.3 mg, 1.32 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 6 horas, se enfría a temperatura ambiente y se divide entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lava con cloruro de sodio acuoso, saturado, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5% en hexano a acetato de etilo al 20% en hexano seguido por la cromatografía preparativa de capa delgada que se desarrolla con acetato de etilo al 20% en diclorometano, para proporcionar 108 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-metiltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color blanquecino, p.f. 213-214°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.51 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); EM 362.1, 364.3 (M+H)+.

166

164

Análisis para $C_{16}H_{11}Cl_2N_3OS$:

Calculado: C, 52.76; H, 3.04; N, 11.54.

Encontrado: C, 52.86; H, 2.95; N, 11.56.

Ejemplo 10

7-[(2,4-Diclorofenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla de la 2,4-dicloroanilina (333.8 mg, 2.06 mmol) e hidruro de sodio al 60% (82.4 mg, 2.06 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano se calienta a reflujo durante 1 hora. La solución se enfría y se adiciona 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 1.03 mmol). La mezcla de reacción resultante se calienta a reflujo durante 7 horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra *in vacuo*. El residuo se trata con agua durante 1 hora. El producto precipitado se filtra, se lava con agua y se seca al aire. El sólido resultante se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 1% en hexano a acetato de etilo al 8% en hexano para proporcionar 173.1 mg del 7-[(2,4-diclorofenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color blanco, p.f. 198-200°C; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 7.47 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 6, 2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.67 (s, 1H); EM 318.1, 320.2 (M+H)+.

Análisis para $C_{14}H_7Cl_2N_3S$ - 0.3 H_2O:

167

165

Calculado: C, 51.64; H, 2.35; N, 12.91.

Encontrado: C, 51.64; H, 2.08; N, 12.86.

Ejemplo 11

7-[(2,4-Diclorofenoxi)]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 1.03 mmol), carbonato de potasio (194.9 mg, 1.41 mmol) y 2,4-diclorofenol (218.3 mg, 1.34 mmol) en 3 mL de N,N-dimetilformamida se agita a 110°C durante 4 horas y se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trata con agua y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. El sólido crudo se colecta mediante la filtración lavando con agua, se seca *in vacuo*, luego se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5% en hexano a acetato de etilo al 20% en hexano para proporcionar 244 mg del 7-[(2,4-diclorofenoxi)]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color blanco, p.f. 158-160°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.63 (dd, J = 6, 2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 4 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H); EM 320.9, 322.9 (M+H)+.

Análisis para $C_{14}H_6Cl_2N_2OS$:

Calculado: C, 52.35; H, 1.88; N, 8.72.

Encontrado: C, 52.28; H, 1.69; N, 8.49.

168

166

Ejemplo 12

7-[(2,4-Diclorofenil)tio]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 1.03 mmol) y 2,4-diclorotiofenol (202.9 mg, 1.13 mmol) en 5 mL de N,N-dimetilformamida se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se concentra *in vacuo*. El residuo resultante se trata con agua y se agita durante 1 hora. El producto precipitado se filtra, se lava con agua, se seca al aire y entonces se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5% en hexano a acetato de etilo al 20% en hexano para proporcionar 249.0 mg del 7-[(2,4-diclorofenil)tio]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color blanco, p.f. 126-128°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.47 (dd, J = 6, 2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 4 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H); EM 336.9, 339.0 (M+H)+.

Análisis para $C_{14}H_6Cl_2N_2S_2$:

Calculado: C, 49.86; H, 1.79; N, 8.31.

Encontrado: C, 49.87; H, 1.67; N, 8.18.

Ejemplo 13

7-[(2,4-Diclorobencil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-

169

167

carbonitrilo (200 mg, 1.03 mmol), 2,4-diclorobencilamina (217.6 mg, 0.17 mL, 1.24 mmol), N,N-diisopropiletilamina en 5 mL de 2-etoxietanol se calienta a reflujo durante 4 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se concentra *in vacuo* y el residuo se trata con una solución acuosa, saturada de bicarbonato de sodio durante 1 hora. El producto precipitado se colecta mediante la filtración, se lava con agua, se seca *in vacuo* y entonces se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de metanol al 2% en diclorometano a metanol al 4% en diclorometano para proporcionar 261.2 mg del 7-[(2,4-diclorobencil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color blanco, p.f. 215-216°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 4.95 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 6, 2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 4, 2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H) 8.47 (d, J = 6 Hz, 1H); EM 334.0, 335.8 (M+H)+.

Análisis para $C_{15}H_9Cl_2N_3S$:

Calculado: C, 53.90; H, 2.71; N, 12.57.

Encontrado: C, 53.58; H, 2.43; N, 12.49.

Ejemplo 14

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-

170

168

amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (240 mg, 0.50 mmol), ácido 4-formilfenilborónico (150 mg, 1.0 mmol) y 4 mg de tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) en 20 mL de éter dimetílico de etilenglicol y 16 mL de bicarbonato de sodio acuoso, saturado se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se divide entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con cloroformo para proporcionar 160 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color amarillo, p.f. 261-262°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.87 (s, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.90-8.03 (m, 4H), 8.15 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); EM 454.0 (M+H)+.

Análisis para $C_{22}H_{13}Cl_2N_3O_2S$ - 1.0 H_2O:

Calculado: C, 55.94; H, 3. 20; N, 8.90.

Encontrado: C, 56.24; H, 2.87; N, 9.02.

Ejemplo 15

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

La morfolina (16 mg, 0.18 mmol) se adiciona a una suspensión de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-

171

169

formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (66 mg, 0.15 mmol) en 5 mL de diclorometano y 0.5 mL de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se adiciona triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg, 0.40 mmol). Después de la agitación a 0°C durante 1.5 horas, se adiciona ácido acético (0.02 mL) y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante toda la noche. La reacción se enfría rápidamente por la adición de agua y entonces se divide entre agua y diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea para proporcionar 48 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color amarillo, p.f. 244-245°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.36 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.73 (s, 1H); EM 525.2 (M+H)+.

Ejemplo 16

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

La N-metilpiperazina (177 μL, 1.6 mmol) se adiciona a una suspensión del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-

170

(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (560 mg, 1.23 mmol) en 12 mL de diclorometano y 3 mL de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se adiciona triacetoxiborohidruro de sodio (1.3 g, 6.13 mmol). Después de la agitación a 0°C durante 10 minutos, se adicionan 3 gotas de ácido acético y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 5.5 horas. La reacción se enfría rápidamente por la adición de agua y entonces se divide entre bicarbonato de sodio acuoso, saturado y diclorometano. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con metanol al 5% en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran *in vacuo*. El residuo se lava con éter dietílico para proporcionar 215 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color blanco, p.f. 226-228°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.17 (s, 3H), 2.37 (s amplio, 8H), 3.49 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.73 (s, 1H); EM 538.2 (M+H)+.

Análisis para $C_{27}H_{25}Cl_2N_5OS$ - 0.25 H_2O:

Calculado: C, 59.72; H, 4.73; N, 12.90.

173

171

Encontrado: C, 59.60; H, 4.51; N, 12.88.

Ejemplo 17

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

La 4-(2-Hidroxietil)piperazina (104 mg, 0.80 mmol) se adiciona a una suspensión de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (227 mg, 0.50 mmol) en 15 mL de diclorometano y 1 mL de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se adiciona triacetoxiborohidruro de sodio (800 mg, 3.8 mmol). Después de la agitación a 0°C durante 1.5 horas, se adicionan 2 gotas de ácido acético y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante toda la noche. La reacción se enfría rápidamente por la adición de agua y entonces se divide entre bicarbonato de sodio acuoso y diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar 100 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color blanco, p.f. 189-190°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.27-2.44 (m, 10H), 3.41-3.50 (m,

174

172

4H), 3.85 (s, 3H), 4.36 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.74 (s, 1H); EM 566.3 (M-H)-.

Ejemplo 18

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

La piperidina (50 mg, 0.59 mmol) se adiciona a una suspensión de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 0.44 mmol) en 4 mL de diclorometano y 1 mL de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se adiciona triacetoxiborohidruro de sodio (500 mg, 2.4 mmol). Después de la agitación a 0°C durante 1.5 horas, se adicionan algunas gotas de ácido acético y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante toda la noche. La reacción se enfría rápidamente por la adición de agua y entonces se divide entre bicarbonato de sodio acuoso y diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de hexano:acetato de etilo 1:1 a metanol al 5% en acetato de etilo para proporcionar 41 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-

175

173

carbonitrilo como cristales de color amarillo, p.f. 218-220°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1.38 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 2.33 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.72 (s, 1H); EM 521.3 (M-H)-.

Ejemplo 19

Acido 4-{6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-2-il]benzoico

Una mezcla del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (500 mg, 1.05 mmol), ácido 4-carboxilfenilborónico (350 mg, 2.12 mmol) y 100 mg de tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) en 50 mL de éter dimetílico de etilenglicol y 35 mL de bicarbonato de sodio acuoso, saturado se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se divide entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con cloruro de sodio acuoso, saturado, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de cloroformo a metanol al 10% en cloroformo para proporcionar el ácido 4-{6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-amino]tieno[3,2-b]piridin-2-il]benzoico como cristales de color amarillo, p.f. >300°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.86 (s, 3H),

176

174

7.40 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 13.14 (s, 1H); EM 470.2 (M+H)+.

Ejemplo 20

4-{6-Ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-2-il}benzamida

El 1,1'-carbonildiimidazol (100 mg, 0.61 mmol) se adiciona a una suspensión del ácido 4-{6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-2-il]benzoico (130 mg, 0.28 mmol) en 10 mL de N,N-dimetilformamida. Después de la agitación a 60°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se burbujea gas amoniacal a través de la mezcla durante 15 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 60 minutos adicionales y se vierte en 50 g de hielo y se agita durante 30 minutos. La mezcla se ajusta a pH 4 con ácido clorhídrico concentrado y se agita durante 60 minutos. El producto precipitado, resultante se colecta mediante la filtración lavando con agua y se seca bajo presión reducida. El sólido resultante se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a metanol al 20% en acetato de etilo para proporcionar 12.3 mg de la 4-{6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-2-il}benzamida como un

177

175

sólido de color gris, p.f. >300°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.86 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.06 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.78 (s, 1H); EM 468.9, 471.1 (M+H)+.

Ejemplo 21

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(4-metoxifenil)etinil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (134 mg, 0.28 mmol), 1-etinil-4-metoxibenceno (50 μL, 0.39 mmol), 3 mg de tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) y 5 mg de yoduro de cobre (I) en 2 mL de trietilamina y 7 mL de benceno se calienta a reflujo durante 24 horas. Se adicionan 1 mL adicional de trietilamina y 4 mL de benceno y la reacción se calienta a reflujo durante 6 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se adicionan 2 mL de metanol. Los solventes se remueven *in vacuo* y el residuo se trata con 10 mL de acetato de etilo. EL material insoluble se remueve mediante la filtración, lavando con acetato de etilo. El producto filtrado se lava con ácido clorhídrico acuoso al 10%, agua y cloruro de sodio acuoso, saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con hexano:acetato de etilo

178

176

4:1 para proporcionar 92 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(4-metoxifenil)etinil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color amarillo, p.f. 249-250°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.01 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.81 (s, 1H); EM 477.9, 479.9 (M-H)-.

Análisis para $C_{24}H_{15}Cl_2N_3O_2S$ - 0.1 $(C_2H_4)_2O$ - 0.2 C_6H_{14}:

Calculado: C, 60.71; H, 3.70; N, 8.30.

Encontrado: C, 60.60; H, 3.45; N, 8.08.

Ejemplo 22

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-2-iletinil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (300 mg, 0.63 mmol), 2-etinilpiridina (90 μL, 0.82 mmol), 7.3 mg de tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) y 3 mg de yoduro de cobre (I) en 2 mL de trietilamina y 7 mL de benceno se calienta a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se adicionan 5 mL de metanol. Los solventes se remueven *in vacuo* y el residuo se trata con 10 mL de acetato de etilo. El material insoluble se remueve mediante la filtración, lavando con acetato de etilo. El producto filtrado se lava con ácido clorhídrico acuoso al

179

177

10%, agua y cloruro de sodio acuoso, saturado. Las capas acuosas, combinadas se extraen con diclorometano. La capa orgánica se lava con cloruro de sodio acuoso, saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. La capa acuosa se ajusta a pH 6 y se extrae con cloroformo. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. Los residuos se combinan y se purifican mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con metanol al 5% en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran. El sólido resultante se recristaliza de acetato de etilo y hexano para proporcionar 92 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-2-iletinil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color café claro, p.f. 237-239°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.86 (s, 3H), 7.35-7.52 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.83-7.92 (m, 2H), 8.60-8.72 (m, 2H), 9.89 (s, 1H); EM 449.1, 450.9 (M-H)-.

Ejemplo 23

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (300 mg, 0.63 mmol), 1-dimetilamino-2-propina (90 µL, 0.84 mmol), 7.5 mg de

180

178

tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) y 3 mg de yoduro de cobre (I) en 2 mL de trietilamina y 7 mL de benceno se calienta a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se adicionan 2 mL de metanol. Los solventes se remueven *in vacuo* y el residuo se trata con 10 mL de cloroformo. El material insoluble se remueve mediante la filtración, lavando con cloroformo. El producto filtrado se lava con ácido clorhídrico acuoso al 10%, agua y cloruro de sodio acuoso, saturado. Las capas acuosas, combinadas se llevan a pH 8 mediante la adición de hidróxido de sodio 2 N. La capa acuosa se extrae con cloroformo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con metanol al 5% en diclorometano para proporcionar 225 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(dimetilamino)-prop-1-inil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color rojo, p.f. 164-166°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.21 (s, 6H), 3.53 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.77 (s, 1H); EM 429.3, 431.2 (M-H)-.

Ejemplo 24

2-(1-Benzofuran-2-il)-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-

181

179

amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (500 mg, 1.05 mmol), ácido 2-benzofuranborónico (340 mg, 2.10 mmol) y 65 mg de tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) en 70 mL de éter dimetílico de etilenglicol y 40 mL de bicarbonato de sodio acuoso, saturado se calienta a reflujo durante 2.5 horas. Se agregan 50 mg adicionales de tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) y la reacción se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se divide entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con hexano:acetato de etilo 2:1. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran *in vacuo*. El residuo se lava con éter dietílico para proporcionar 160 mg del 2-(1-benzofuran-2-il)-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno-[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color amarillo, p.f. 281-282°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.87 (s, 3H), 7.29-7.45 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.69-7.73 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.82 (s, 1H); EM 464.2, 465.9 (M-H)-.

Análisis para $C_{23}H_{13}Cl_2N_3O_2S$ - 0.25 H_2O:

Calculado: C, 58.67; H, 2.89; N, 8.92.

Encontrado: C, 58.56; H, 2.82; N, 8.69.

182

180

Ejemplo 25

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(3-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (500 mg, 1.05 mmol), ácido 3-formilfenilborónico (330 mg, 2.2 mmol) y 65 mg de tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) en 70 mL de éter dimetílico de etilenglicol y 40 mL de bicarbonato de sodio acuoso, saturado se calienta a reflujo durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se divide entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con hexano:acetato de etilo 1:1. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran *in vacuo*. El residuo se recristaliza de acetato de etilo para proporcionar 62 mg de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(3-formilfenil)-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color amarillo, p.f. 262-263°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.86 (s, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.69-7.82 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.03-8.14 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 10.08 (s, 1H); EM 452.0, 453.9 (M-H)-.

Análisis para $C_{22}H_{13}Cl_2N_3O_2S$:

Calculado: C, 58.16; H, 2.88; N, 9.25.

183

181

Encontrado: C, 57.80; H, 2.85; N, 9.16.

Ejemplo 26

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

La morfolina (100 µL, 1.15 mmol) se adiciona a una suspensión del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(3-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (400 mg, 0.88 mmol) en 8 mL de diclorometano y 2 mL de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se adiciona triacetoxiborohidruro de sodio (1.0 g, 4.73 mmol). Después de la agitación a 0°C durante 1 hora, se adicionan 2 gotas de ácido acético y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. La reacción se enfría rápidamente por la adición de agua y entonces se divide entre bicarbonato de sodio acuoso, saturado y diclorometano. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de hexano:acetato de etilo 1:1 a metanol al 5% en acetato de etilo para proporcionar 154 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color amarillo, p.f. 205-207°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.38 (m, 4H), 3.51 (s,

184

2H), 3.59 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 7.32-7.48 (m, 3H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.74 (s, 1H); EM 523.1, 525.0 (M-H)-.

Análisis para $C_{26}H_{22}Cl_2N_4O_2S$ - 0.50 H_2O:

Calculado: C, 58.43; H, 4.34; N, 10.48.

Encontrado: C, 58.49; H, 4.10; N, 10.39.

Ejemplo 27

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-formilfenil)tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

Se prepara una mezcla del 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-yodotieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (0.25 g, 0.52 mmol), ácido 4-formilfenilborónico (0.16 mg, 1.05 mmol) y 30 mg de tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) en 45 mL de éter dimetílico de etilenglicol. A la mezcla se adicionan 20 mL de una solución saturada de carbonato de sodio y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se divide entre agua y diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se tritura con acetato de etilo y el sólido resultante se filtra y se lava con éter dietílico para proporcionar 0.16 g del 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-formilfenil)tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo como un sólido de color blanquecino, p.f. >240°C; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ

3.87 (s, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 10.06 (s, 1H); EM 452.0 (M-H)-.

Análisis para $C_{22}H_{13}Cl_2N_3O_2S$:

Calculado: C, 58.16; H, 2.88; N, 9.25.

Encontrado: C, 58.09; H, 2.53; N, 9.00.

Ejemplo 28

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

Se prepara una suspensión del 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-formilfenil)tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (0.1 g, 0.24 mmol) en 1 mL de N,N-dimetilformamida y 4 mL de diclorometano. A la mezcla de reacción se adiciona morfolina (0.03 mL, 0.32 mmol). La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se adiciona triacetoxiborohidruro de sodio (0.26 g, 1.2 mmol). Después de la agitación a 0°C durante 30 minutos, se adiciona una gota de ácido acético y la mezcla se agita a 0°C durante 4 horas adicionales. Se agrega morfolina adicional (0.01 mL, 0.1 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante toda la noche. La solución resultante de color café claro se divide entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lava con cloruro de sodio acuoso, saturado y agua, se seca

sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo resultante se tritura con acetona y agua para proporcionar 86 mg del 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo como un sólido de color blanco, p.f. 106-108°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.38 (s amplio, 4H), 3.51 (s amplio, 2H), 3.59 (s amplio, 4H), 3.86 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.80 (s, 1H); EM 525.0 (M+H)+.

Análisis para $C_{26}H_{22}Cl_2N_4O_2S$

Calculado: C, 59.43; H, 4.22; N, 10.66.

Encontrado: C, 59.34; H, 4.02; N, 10.26.

Ejemplo 29

Ester metílico del ácido 4-[5-ciano-4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)-tieno[2,3-b]piridin-2-il]-butírico

Una mezcla del éster metílico del ácido 4-(4-cloro-5-ciano-tieno[2,3-b]piridin-2-il)-butírico (60 mg, 0.20 mmol), 3,4,5-trimetoxianilina (92 mg, 0.50 mmol) y clorhidrato de piridina (10 mg, 0.09 mmol) en 10 mL de 2-etoxietanol se calienta a reflujo durante 24 horas. La solución se enfría y el solvente se evapora. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:1 para proporcionar 62 mg del éster metílico del ácido 4-[5-ciano-4-

185

(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-tieno[2,3-b]piridin-2-il]-butírico como un sólido de color canela, p.f. 101-103°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1.94 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 6.60 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.62 (s, 1H); EM 442.1 (M+H)+.

Análisis para $C_{22}H_{23}N_3O_5S$:

Calculado: C, 59.85; H, 5.25; N, 9.52.

Encontrado: C, 59.72; H, 5.41; N, 9.40.

Ejemplo 30

2-(4-Hidroxibutil)-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

A una solución del éster metílico del ácido 4-[5-ciano-4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)-tieno[2,3-b]piridin-2-il]-butírico (1.10 g, 2.5 mmol) en 15 mL de tetrahidrofurano a temperatura ambiente se adiciona gota a gota borohidruro de litio en tetrahidrofurano (10 mL, 2.0 M, 20 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora y se enfría a temperatura ambiente. Se adiciona metanol (20 mL) y la agitación continua a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se divide entre cloruro de sodio acuoso, saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se seca y se concentra. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo

188

con acetato de etilo:hexano 2:1 para proporcionar 563 mg de 2-(4-hidroxibutil)-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo como un sólido de color blanco, p.f. 125-127°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1.50 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 4.42 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 10. 23 (s, 1H); EM 414.4 (M+H)+.

Ejemplo 31

2-[4-(4-Morfolinil)butil]-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

A una solución del 2-(4-hidroxibutil)-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (413 mg, 1.0 mmol) y tetrabromuro de carbono (464 mg, 1.4 mmol) en 10 mL de diclorometano se adiciona a una solución de trifenilfosfina (314 mg, 1.2 mmol) en 5 mL de diclorometano con agitación. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentra. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de hexano:acetato de etilo 9:1 a hexano:acetato de etilo 1:2 para proporcionar el 2-(4-bromobutil)-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo crudo. El 2-(4-bromobutil)-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo crudo se calienta a 70°C en 2 mL de morfolina en

presencia de yoduro de sodio (100 mg, 0.67 mmol) durante 1 hora. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a metanol al 10% en acetato de etilo para proporcionar el 2-[4-(4-morfolinil)butil]-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno-[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo como un aceite de color amarillo; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1.49 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 1.68 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 2.31 (m, 6H), 2.87 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 6.59 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.46 (s, 1H); EM 483.5 (M+H)+.

Ejemplo 32

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(trimetilsilil)etinil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (500 mg, 1.05 mmol), (trimetilsilil)acetileno (237 μL, 1.67 mmol), 12.5 mg de tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) y 5 mg de yoduro de cobre (I) en 3.5 mL de trietilamina y 12 mL de benceno se calienta a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se adicionan 50 mL de cloroformo. La mezcla se lava con cloruro de sodio acuoso, saturado, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra a través de una almohadilla

188

de celite y se concentra *in vacuo*. El sólido de resultante de color café se suspende en éter dietílico. Los sólidos se colectan mediante la filtración y se lavan con éter dietílico para producir el 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(trimetilsilil)etinil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color amarillo, p.f. 169-171°C; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 0.26 (*s*, 9H), 3.88 (*s*, 3H), 6.79 (*s*, 1H), 6.89 (*s*, 1H), 7.51 (*s*, 1H), 7.56 (*s*, 1H), 8.65 (*s*, 1H); EM 444.1, 446.1 (M-H)-.

Análisis para $C_{20}H_{17}Cl_2N_3OSSi$ - 0.15 $CHCl_3$:

Calculado: C, 52.12; H, 3.72; N, 9.05.

Encontrado: C, 52.23; H, 3.41; N, 9.12.

Ejemplo 33

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-etiniltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

A la suspensión del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-amino]-2-[(trimetilsilil)etinil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (97 mg, 0.22 mmol) en 10 mL de metanol se adiciona carbonato de potasio (46 mg, 0.33 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentra *in vacuo* y entonces se divide entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación

191

189

instantánea eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:1 para proporcionar 38 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-etiniltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color blanco, p.f. 198-200°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.85 (s, 3H), 5.01 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.85 (s, 1H); EM 372.0 (M-H)-.

Análisis para $C_{17}H_9Cl_2N_3OS$ - 0.60 $C_4H_{10}O$:

Calculado: C, 55.64; H, 3.61; N, 10.03.

Encontrado: C, 55.34; H, 3.45; N, 9.64.

Ejemplo 34

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-4-iletinil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-amino]-2-[(trimetilsilil)etinil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (365 mg, 0.82 mmol), 4-yodopiridina (252 mg, 1.23 mmol), carbonato de potasio (565 mg, 4.09 mmol), 30 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), 43 mg de trifenilfosfina y 8 mg de yoduro de cobre (I) en 10 mL de tetrahidrofurano y 2 mL de metanol se calienta a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se adicionan 50 mL de cloroformo. La mezcla se lava con agua y cloruro de sodio acuoso, saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante dos cromatografías en columna

192

con evaporación instantánea, primero eluyendo con metanol al 5% en diclorometano y luego eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:1 para proporcionar 174 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-4-iletinil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color anaranjado, p.f. 221-223°C; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3.86 (s, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.61-8.71 (m, 3H), 9.89 (s, 1H); EM 451.2 (M-H)+.

Análisis para $C_{22}H_{12}Cl_2N_4OS$ - 0.11 $CHCl_3$:

Calculado: C, 57.17; H, 2.62; N, 12.06.

Encontrado: C, 57.42; H, 2.65; N, 11.68.

Ejemplo 35

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-3-iletinil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (160 mg, 0.33 mmol), 3-etinilpiridina(45 mg, 0.43 mmol), 5 mg de tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) y 20 mg de yoduro de cobre (I) en 2 mL de trietilamina y 7 mL de benceno se calienta a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se adicionan 5 mL de metanol. Los solventes se remueven *in vacuo* y el residuo se trata con 50 mL de cloroformo. El material insoluble se remueve mediante la filtración, lavando con cloroformo. El producto filtrado

191

se lava con agua. El residuo se suspende en acetona, se combina con la fase de cloroformo y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de metanol al 5% en diclorometano a metanol al 10% e hidróxido de amonio al 1% en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran para proporcionar 99 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-3-iletinil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color café claro, p.f. 249-250°C; EM 451.0 (M+H)+.

Análisis para $C_{22}H_{12}Cl_2N_4OS$:

Calculado: C, 58.55; H, 2.68; N, 12.41.

Encontrado: C, 58.49; H, 2.65; N, 12.11.

Ejemplo 36

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(1,3-dioxolan-2-il)tien-3-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (564 mg, 1.18 mmol), tributil-(5-[1,3]dioxolan-2-il-tiofen-3-il)-hidróxido de estaño (680 mg, 1.52 mmol) y una pizca de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 15 mL de dioxano se calienta a reflujo durante 5 horas. Se agrega cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) adicional y la reacción se calienta a reflujo durante toda la noche. Se agrega cloruro

194

192

de bis(trifenilfosfina)paladio (II) adicional y 10 mL de dioxano y la reacción se calienta a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y se divide entre agua y cloroformo. La capa orgánica se seca sobre ver sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con hexano:acetato de etilo 1:1. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran *in vacuo* para proporcionar 447 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(1,3-dioxolan-2-il)tien-3-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color blanco, p.f. 219-221°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.85 (s, 3H), 3.92-4.10 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.69 (s, 1H); EM 502.1 (M-H)-.

Análisis para $C_{22}H_{15}Cl_2N_3O_3S_2$:

Calculado: C, 52.39; H, 3.00; N, 8.33.

Encontrado: C, 52.58; H, 3.21; N, 7.93.

Ejemplo 37

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(5-formiltien-3-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

A la suspensión del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-amino]-2-[5-(1,3-dioxolan-2-il)tien-3-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (337 mg, 0.67 mmol) en 10 mL de

19

193

tetrahidrofurano se adicionan 5 mL de ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante toda la noche. La mezcla se vierte lentamente en 30 mL de bicarbonato de sodio acuoso, saturado y se extrae con cloroformo. La capa orgánica se lava con cloruro de sodio acuoso, saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con metanol al 5% en diclorometano para proporcionar 271 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(5-formiltien-3-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color amarillo, p.f. 259-261°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.85 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); EM 458.1 (M-H)-.

Análisis para $C_{20}H_{11}Cl_2N_3O_2S_2$ + 0.05 CH_2Cl_2 + 0.10 $CHCl_3$:

Calculado: C, 50.78; H, 2.37; N, 8.82.

Encontrado: C, 50.59; H, 2.21; N, 8.74.

Ejemplo 38

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tien-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

La 1-metilpiperazina (70 μL, 0.63 mmol) se adiciona a una suspensión de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(5-formiltien-3-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (225 mg, 0.49 mmol) en 4 mL de diclorometano y 1 mL de N,N-

196

dimetilformamida. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se adiciona triacetoxiborohidruro de sodio (520 mg, 2.45 mmol). Después de la agitación a 0°C durante 10 minutos, se adicionan 2 gotas de ácido acético y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. La reacción se enfría rápidamente por la adición de agua y entonces se divide entre bicarbonato de sodio acuoso, saturado y diclorometano. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con metanol al 5% en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran *in vacuo*. El residuo se lava con éter dietílico para proporcionar 133 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tien-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color blanco, p.f. 224-226°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.18 (s, 3H), 2.25-2.55 (m, 8H), 3.68 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.68 (s, 1H); EM 523.1, 544.2 (M+H)+.

Análisis para $C_{25}H_{23}Cl_2N_5OS_2$ - 0.50 H_2O:

Calculado: C, 54.24; H, 4.37; N, 12.65.

Encontrado: C, 54.57; H, 4.34; N, 12.30.

195

Ejemplo 39

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(morfolin-4-ilmetil)tien-3-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

La morfolina (50 µL, 0.57 mmol) se adiciona a una suspensión del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(5-formiltien-3-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 0.43 mmol) en 4 mL de diclorometano y 1 mL de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se adiciona triacetoxiborohidruro de sodio (460 mg, 2.17 mmol). Después de la agitación a 0°C durante 10 minutos, se adicionan 2 gotas de ácido acético y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. La reacción se enfría rápidamente por la adición de agua y entonces se divide entre bicarbonato de sodio acuoso, saturado y diclorometano. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo crudo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con metanol al 5% en diclorometano para proporcionar 169 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(morfolin-4-ilmetil)tien-3-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color blanco, p.f. 209-212°C; EM 531.0 (M+H)+.

Análisis para $C_{24}H_{20}Cl_2N_4O_2S_2$:

Calculado: C, 54.24; H, 3.79; N, 10.54.

Encontrado: C, 54.16; H, 3.43; N, 10.40.

198

196

Ejemplos 40 y 41

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo y

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(hidroximetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

La 4-hidroxipiperidina (100 mg, 0.99 mmol) se adiciona a una suspensión de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (165 mg, 0.36 mmol) en 5 mL de diclorometano y 2 mL de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se adiciona triacetoxiborohidruro de sodio (0.55 g, 2.60 mmol). Después de la agitación a 0°C durante 4 horas, se adicionan 3 gotas de ácido acético y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 1.5 horas. La reacción se enfría rápidamente por la adición de agua y entonces se divide entre bicarbonato de sodio acuoso, saturado y diclorometano. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a metanol al 5% en acetato de etilo para proporcionar 98 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color amarillo,

199

197

p.f. 149-150°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1.35-1.45 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.62-2.70 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.54 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.72 (s, 1H); EM 536.9 (M-H)-.

Análisis para $C_{27}H_{24}Cl_2N_4O_2S$ - 2.00 H_2O + 0.1 $C_4H_8O_2$ + 0-15 C_6H_{14}:

Calculado: C, 56.90; H, 5.21; N, 9.38.

Encontrado: C, 56.61; H, 4.85; N, 8.99.

De la cromatografía en columna con evaporación instantánea anterior también se aíslan 61 mg del 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(hidroximetil)fenil]tieno-[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color amarillo, p.f. 239-240°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.86 (s, 3H), 4.54 (d, J = 6 Hz, 2H), 5.29 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.72 (s, 1H); EM 456.1 (M+H)+.

Análisis para $C_{22}H_{15}Cl_2N_3O_2S$ - 0.70 H_2O:

Calculado: C, 56.34; H, 3.52; N, 8.96.

Encontrado: C, 56.73; H, 3.65; N, 8.55.

Ejemplo 42

2-Yodo-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla de 4-fenoxianilina (1.05 g, 5.67 mmol), clorhidrato de piridina (100 mg, 0.76 mmol) y 4-cloro-2-

200

198

yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (1 g, 3.12 mmol) en 50 mL de 2-etoxietanol se calienta a reflujo durante 1.5 horas. La solución se vierte en bicarbonato de sodio acuoso, saturado y el sólido resultante se colecta mediante la filtración, se lava con agua y se seca bajo presión reducida. El sólido se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con cloroformo. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran. Se adiciona éter dietílico y el material insoluble se colecta mediante la filtración para proporcionar 1.38 g del 2-yodo-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[2,3-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color blanco, p.f. 260-262°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.09 (t, J = 8 Hz, 4H), 7.17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); EM 468.0 (M-H)-.

Análisis para $C_{20}H_{12}IN_3OS$ - 0.10 $CHCl_3$:

Calculado: C, 50.16; H, 2.54; N, 8.73.

Encontrado: C, 50.15; H, 2.31; N, 8.55.

Ejemplo 43

2-(4-Formilfenil)-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla del 2-yodo-7-[(4-fenoxifenil)-amino]tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (600 mg, 1.28 mmol),

201

199

ácido 4-formilfenilborónico (380 mg, 2.53 mmol) y 75 mg de tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) en 53 mL de éter dimetílico de etilenglicol y 40 mL de bicarbonato de sodio acuoso, saturado se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se divide entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con hexano:acetato de etilo 2:1 para proporcionar el 2-(4-formilfenil)-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color amarillo, p.f. 230-232°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.06-7.20 (m, 5H), 7.36-7.45 (m, 4H), 7.92-8.05 (m, 4H), 8.11 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); EM 446.2 (M-H)-.

Análisis para $C_{27}H_{17}N_3O_2S$ - 0.40 H_2O:

Calculado: C, 71.31; H, 3.95; N, 9.24.

Encontrado: C, 70.97; H, 3.48; N, 9.16.

Ejemplo 44

2-[4-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

La 1-metilpiperazina (65 µL, 0.59 mmol) se adiciona a una suspensión de 2-(4-formilfenil)-7-[(4-fenoxifenil)-amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 0.45 mmol)

202

200

en 4 mL de diclorometano y 1 mL de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se adiciona triacetoxiborohidruro de sodio (474 mg, 2.24 mmol). Después de la agitación a 0°C durante 10 minutos, se adicionan 3 gotas de ácido acético y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. La reacción se enfría rápidamente por la adición de agua y entonces se divide entre bicarbonato de sodio acuoso, saturado y diclorometano. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con metanol al 5% en diclorometano para proporcionar 138 mg del 2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-7-[(4-fenoxifenil)amino]-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color blanco, p.f. 199-201°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.17 (s, 3H), 2.37 (s amplio, 8H), 3.50 (s, 2H), 7.05-7.18 (m, 5H), 7.35-7.44 (m, 6H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.58 (s, 1H); EM 532.3 (M+H)+.

Análisis para $C_{32}H_{29}N_5OS$:

Calculado: C, 72.29; H, 5.50; N, 13.17.

Encontrado: C, 72.14; H, 5.61; N, 13.11.

203

201

Ejemplos 45 y 46

2-[4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil]-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

2-[4-(Hidroximetil)fenil]-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

La morfolina (51 µL, 0.58 mmol) se adiciona a una suspensión de 2-(4-formilfenil)-7-[(4-fenoxifenil)amino]-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 0.45 mmol) en 8 mL de diclorometano y 2 mL de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se adiciona triacetoxiborohidruro de sodio (474 mg, 2.24 mmol). Después de la agitación a 0°C durante 10 minutos, se adicionan 2 gotas de ácido acético y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. La reacción se enfría rápidamente por la adición de agua y entonces se divide entre bicarbonato de sodio acuoso, saturado y diclorometano. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 79 mg del 2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color blanco, p.f. 254-256°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.36 (s, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.58 (s, 4H), 7.04-7.18 (m, 5H), 7.34-7.45 (m, 6H), 7.67 (d, J =8 Hz, 2H),

7.86 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.58 (s, 1H); EM 519.2 (M+H)+.

Análisis para $C_{31}H_{26}N_4O_2S$:

Calculado: C, 71.79; H, 5.05; N, 10.80.

Encontrado: C, 71.96; H, 4.97; N, 10.60.

De la cromatografía en columna con evaporación instantánea anterior, también se aíslan 37 mg del 2-[4-(hidroximetil)fenil]-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color amarillo, p.f. 225-228°C; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 4.54 (d, J = 6 Hz, 2H), 5.31 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.06-7.19 (m, 5H), 7.35-7.43 (m, 6H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.58 (s, 1H); EM 450.3 (M+H)+.

Análisis para $C_{27}H_{19}N_3O_2S$ - 0.50 H_2O:

Calculado: C, 70.71; H, 4.39; N, 9.16.

Encontrado: C, 70.53; H, 4.02; N, 9.03.

Ejemplo 47

2-Yodo-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla de 3,4,5-trimetoxianilina (964 mg, 5.26 mmol), clorhidrato de piridina (100 mg, 0.76 mmol) y 4-cloro-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (937 mg, 2.92 mmol) en 50 mL de 2-etoxietanol se calienta a reflujo durante toda la noche. La solución se vierte en bicarbonato de sodio acuoso, saturado y el sólido resultante se colecta mediante

la filtración, se lava con agua y se seca bajo presión reducida. El sólido resultante se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con metanol al 2% en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran para proporcionar 1.17 g de 2-yodo-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)-amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como cristales de color blanco, p.f. 254-256°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.70-3.78 (m, 9H), 6.66 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); EM 468.1 (M+H)+.

Análisis para $C_{17}H_{14}IN_3O_3S$:

Calculado: C, 43.70; H, 3.02; N, 8.99.

Encontrado: C, 43.96; H, 2.91; N, 8.98.

Ejemplo 48

2-Bromo-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla de 4-fenoxianilina (430 mg, 2.32 mmol), clorhidrato de piridina (244 mg, 2.11 mmol) y 2-bromo-4-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (578 mg, 2.11 mmol) en 10 mL de 2-etoxietanol se calienta a 125°C durante 4 horas. La mezcla se vierte en éter dietílico y los sólidos se colectan mediante la filtración. Los sólidos se agitan con bicarbonato de sodio acuoso, saturado durante 1 hora. Los sólido se colectan mediante la filtración, se lavan con agua

204

y éter dietílico para proporcionar 717 mg de 2-bromo-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color canela, p.f. 248-250°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.01-7.19 (m, 5H), 7.23-7.47 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.62 (s, 1H); EM 422.1, 424.1 (M+H)+.

Análisis para $C_{20}H_{12}BrN_3OS$ - 0.2 H_2O:

Calculado: C, 56.40; H, 2.93; N, 9.87.

Encontrado: C, 56.34; H, 2.66; N, 9.91.

Ejemplo 49

7-[(4-Fenoxifenil)amino]-2-[(E)-2-piridin-4-iletenil]tieno-[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla de 2-bromo-7-[(4-fenoxifenil)amino]-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 0.47 mmol), 4-vinilpiridina (79.7 mg, 0.75 mmol), acetato de paladio (21.1 mg, 0.094 mmol) y tri-o-tolilfosfina (7.2 mg, 0.024 mmol) en 4 mL de N,N-dimetilformamida y 2.3 mL de trietilamina se calienta a 125°C durante 4 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra in vacuo y el residuo se diluye con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua y cloruro de sodio acuoso, saturado, luego se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo.

La reacción se repite una segunda vez con la modificación que la reacción ahora se calienta a 125°C

207

durante 60 minutes únicamente. Los productos crudos se combinan y se purifican mediante la cromatografía preparativa de capa delgada que se desarrolla con metanol al 7% en diclorometano. Una segunda cromatografía preparativa de capa delgada que se desarrolla con metanol al 5% en diclorometano proporciona 16 mg de 7-[(4-fenoxifenil)amino]-2-[(E)-2-piridin-4-iletenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color amarillo, p.f. 240-241°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7.02-7.21 (m, 6H), 7.32-7.47 (m, 4H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.83 (d, J = 16 Hz, 1H), 8.56-8.62 (m, 3H), 9.60 (s, 1H); EM 446.9 (M+H)+.

Análisis para $C_{27}H_{18}N_4OS$ - 0.5 H_2O:

Calculado: C, 71.19; H, 4.20; N, 12.30.

Encontrado: C, 71.06; H, 3.85; N, 12.09.

Ejemplo 50

(2E)-3-{6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno-[3,2-b]piridin-2-il}prop-2-enoato de *terc*-butilo

Una mezcla de (2E)-3-(7-cloro-6-cianotieno[3,2-b]piridin-2-il)prop-2-enoato de terc-butilo (1.29 g, 3.74 mmol), 2,4-dicloro-5-metoxianilina (862 mg, 4.49 mmol), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (343 mg, 0.37 mmol), fosfato de potasio (1.29 g, 5.61 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (456 mg, 1.16 mmol) en 36 mL de éter dimetílico de etilenglicol se

calienta a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se divide entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo adicional y las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de hexano a acetato de etilo al 40% en hexano para proporcionar 974 mg de (2E)-3-{6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-amino]tieno[3,2-b]piridin-2-il}prop-2-enoato de *terc*-butilo como un sólido de color canela claro, p.f. 224°C desc.; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1.48 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 6.26 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.75 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.80 (s, 1H); EM 476.0, 478.0 (M+H)+.

Análisis para $C_{22}H_{19}Cl_2N_3O_3S$ - 0.4 H_2O:

Calculado: C, 54.64; H, 4.13; N, 8.69.

Encontrado: C, 54.51; H, 3.96; N, 8.50.

Ejemplo 51

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

Una mezcla de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-yodotieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (160 mg, 0.34 mmol), 1-metil-4-prop-2-inil-piperazina (70 mg, 0.5 mmol), 15 mg de

207

tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) y yoduro de cobre (8 mg, 0.016 mmol) en 7 mL de benceno y 2 mL de trietilamina se calienta a reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se divide entre agua y diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se tritura con éter y hexanos para proporcionar 110 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo como un sólido blanquecino, p.f. 175°C (descomposición); RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.17 (s, 3H), 2.37 (s amplio, 4H), 2.54 (s amplio, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.47 (s amplio, 1H), 9.83 (s amplio, 1H); EM 486.2 (M+H)+.

Análisis para $C_{23}H_{21}Cl_2N_5OS$:

Calculado: C, 56.79; H, 4.35; N, 14.40.

Encontrado: C, 56.39; H, 4.33; N, 14.06.

Ejemplo 52

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-3-iletenil)tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

Una mezcla de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-yodotieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (220 mg, 0.50 mmol), 3-etinilpiridina (72 mg, 0.7 mmol), 20 mg de tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) y yoduro de cobre (6 mg,

210

208

0.22 mmol) en 7 mL de benceno y 2 mL de trietilamina se calienta a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y aparece un sólido. El sólido se tritura con acetato de etilo caliente, se filtra, se lava con hexanos y se seca bajo vacío para proporcionar 100 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-3-iletinil)-tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo como un sólido de color canela, p.f. 191°C (descomposición); RMN ^{1}H (DMSO-d_6 + TFA) δ 3.88 (s, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.85 (s amplio, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.39 (s amplio, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.02 (s amplio, 1H); EM 451.0 (M+H)+.

Análisis para $C_{22}H_{12}Cl_2N_4OS$ - 0.1 H_2O:

Calculado: C, 58.55; H, 2.68; N, 12.41.

Encontrado: C, 58.31; H, 2.71; N, 12.36.

Ejemplo 53

(2E)-3-(6-Ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-tieno[3,2-b]piridin-2-il)prop-2-enoato

Una solución de (2E)-3-{6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-2-il)prop-2-enoato de *terc*-butilo (910.8 mg, 1.91 mmol), ácido trifluoroacético (2.18 g, 19.1 mmol) en 27 mL de diclorometano se agita a temperatura ambiente durante 3 días, entonces se concentra in vacuo. El residuo se tritura con éter para proporciona 741 mg de ácido (2E)-3-(6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-

211

amino]tieno[3,2-b]piridin-2-il)prop-2-enoico como un sólido de color beige, p.f. >250°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.84 (s, 3H), 6.28 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.70-7.88 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 12.50 (s, 1H); EM 420.1, 422.0 (M+H)+.

Análisis para $C_{18}H_{11}Cl_2N_3O_3S$:

Calculado: C, 51.44; H, 2.64; N, 10.00

Encontrado: C, 51.52; H, 2.81; N, 9.68.

Ejemplo 54

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (443.2 mg, 0.93 mmol), 1-metil-5-(tributilestanil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (743.1 mg, 1.86 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (33.0 mg, 0.047 mmol) y trietilamina (103.2 mg, 1.02 mmol) en 8.0 mL de 1,4-dioxano se calienta a 110°C durante 3 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se trata con bicarbonato de sodio acuoso, saturado y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5% en diclorometano a acetato de etilo al

50% en diclorometano para proporcionar 222.7 mg de 7-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color amarillo, p.f. 225-227°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.86 (s, 3H), 4.08 (d, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.87 (s, 1H); EM 458.1, 460.1 (M+H)+.

Análisis para $C_{20}H_{13}Cl_2N_5O_2S$ - 0.5 H_2O:

Calculado: C, 51.40; H, 3.02; N, 14.98

Encontrado: C, 51. 43; H, 2.88; N, 14.60.

Ejemplo 55

2-(4-Formilfenil)-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla de 2-yodo-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)-amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (500 mg, 1.07 mmol), ácido 4-formilfenilborónico (240.7 mg, 1.61 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) (61.8 mg, 0.054 mmol) en 16 mL de bicarbonato de sodio acuoso, saturado y 20 mL de éter dimetílico de etilenglicol se calienta a reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se trata con agua. El producto precipitado se filtra, se lava con agua, acetato de etilo y éter, entonces se seca in vacuo para proporcionar 447.2 mg de 2-(4-formilfenil)-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como

un sólido de color amarillo, p.f. 268-270°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.73 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 6.69 (s, 2H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 10.00 (s, 1H); EMAR 446. 11691 (M+H)+.

Ejemplo 56

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(1E)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxoprop-1-enil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla de ácido (2E)-3-{6-ciano-7-[2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-2-il}prop-2-enoico (68.8 mg, 0.16 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (109.3 mg, 0.21 mmol), diisopropiletilamina (103.4 mg, 0.80 mmol), 1-metilpiperazina (16 mg, 0.1 mmol) en 2.5 mL de diclorometano se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18 horas y entonces se enfría rápidamente con bicarbonato de sodio acuoso, saturado. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante la cromatografía preparativa de capa delgada que se desarrolla con metanol al 7% en diclorometano para proporcionar 43.8 mg de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(1E)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxoprop-1-enil]tieno[3,2-

b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color blanquecino, p.f. 218-220°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.19 (s, 3H), 2.31 (s, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.16 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.62 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.77 (s, 1H); EM 502.2, 504.2 (M+H)+.

Análisis para $C_{23}H_{21}Cl_2N_5O_2S$:

Calculado: C, 54.98; H, 4.21; N, 13.94.

Encontrado: C, 54.67; H, 4.28; N, 13.55.

Ejemplo 57

2-[3-(4-Metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla de 2-yodo-7-[(3,4,5-metoxifenil)amino]-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 0.43 mmol), 1-metil-4-prop-2-inil-piperazina (89.1 mg, 0.65 mmol), 9.9 mg de tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) y 2.1 mg de yoduro de cobre (I) en 2 mL de trietilamina y 7 mL de benceno se calienta a reflujo durante 7 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se adicionan 2 mL de metanol. Los solventes se remueven in vacuo y el residuo se trata con 10 mL de cloroformo. El material insoluble se remueve mediante la filtración, lavando con cloroformo. El producto filtrado se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante la cromatografía preparativa de cada delgada que se desarrolla con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar 112.1

mg de 2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color beige, p.f. 180-182°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.35 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 2.56 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 6.68 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.62 (s, 1H); EM 478.2, (M+H)+.

Análisis para $C_{25}H_{27}N_5O_3S$ - 0.5 H_2O:

Calculado: C, 61.71; H, 5.80; N, 14.39.

Encontrado: C, 61.84; H, 5.58; N, 14.53.

Ejemplo 58

2-{4-[(4-Metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

La 1-metilpiperazina (135.2 mg, 1.35 mmol) se adiciona a una suspensión de 2-(4-formilfenil)-7-[3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 0.45 mmol) en 8 mL de diclorometano y 1.1 mL de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se adiciona triacetoxiborohidruro de sodio (572.2 mg, 2.70 mmol). Después de la agitación a 0°C durante 10 minutes, se adicionan 0.13 mL de ácido acético y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. La reacción se enfría rápidamente por la adición de agua y entonces se divide entre bicarbonato de sodio acuoso, saturado y diclorometano. La capa orgánica se lava con

214

salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante la cromatografía preparativa de capa delgada que se desarrolla con metanol al 12% en diclorometano para proporcionar un sólido, el cual se tritura con éter y acetato de etilo (1:1), para proporcionar 125.2 mg de 2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color beige, p.f. 189-191°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.15 (s, 3H), 2.35 (s, 8H), 3.47 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 6.67 (s, 2H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.55 (s, 1H); EM 530.2 (M+H)+.

Análisis para $C_{29}H_{31}N_5O_3S$ - 1.0 H_2O:

Calculado: C, 63.60; H, 6.07; N, 12.79.

Ejemplo 59

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{1-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-imidazol-5-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

A una solución de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-amino]-2-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200.6 mg, 0.44 mmol), 1-metilpiperazina (132.2 mg, 1.32 mmol) en 4.3 mL de diclorometano y 1.1 mL de N,N-dimetilformamida se adiciona triacetoxiborohidruro de sodio (559.5 mg, 2.64 mmol) en

217

porciones a 0-5°C seguido por 0.13 mL de ácido acético. La mezcla de reacción resultante se agita durante 30 minutos, se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 5 horas. La reacción se enfría rápidamente por la adición de agua y entonces se divide entre bicarbonato de sodio acuoso, saturado y diclorometano. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de metanol al 5% en diclorometano a metanol al 20% en diclorometano para proporcionar 145.2 mg de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{1-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-imidazol-5-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color blanquecino, p.f. 234-235°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.18 (s, 3H), 2.41 (s, 8H), 3.59 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.74 (s, 1H); EM 542.2, 544.1 (M+H)+.

Análisis para $C_{25}H_{25}Cl_2N_7OS$ - 0.9 H_2O:

Calculado: C, 53.74; H, 4.83; N, 17.55.

Encontrado: C, 53.39; H, 4.61; N, 17.45.

Ejemplo 60

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-

216

yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 0.42 mmol), 1-metil-4-prop-2-inil-piperazina (87.0 mg, 0.65 mmol), 9.7 mg de tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) y 2.0 mg de yoduro de cobre (I) en 2 mL de trietilamina y 7 mL de benceno se calienta a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se adicionan 2 mL de metanol. Los solventes se remueven in vacuo y el residuo se purifica mediante la cromatografía preparativa de capa delgada que se desarrolla con metanol al 12% en diclorometano para proporcionar un sólido, el cual se tritura con éter que contiene varias gotas de diclorometano, para proporcionar 89.6 mg de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color amarillo, p.f. 172-173°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.18 (s, 3H), 2.37 (s, 4H), 2.49 (s, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.82 (s 1H); EM 486.1, 488.1 (M+H)+.

Análisis para $C_{23}H_{21}Cl_2N_5OS$:

Calculado: C, 56.79; H, 4.35; N, 14.40.

Encontrado: C, 56.39; H, 4.28; N, 14.19.

Ejemplo 61

2-{4-[(Dimetilamino)metil]fenil}-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)-amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una suspensión de dimetilamina 2 M en

219

217

tetrahidrofurano (1.13 mL, 2.25 mmol) y 2-(4-formilfenil)-7-[3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 0.45 mmol) en 4.5 mL de diclorometano y 1.1 mL de N,N-dimetilformamida se enfría a 0°C y se adiciona triacetoxiborohidruro de sodio (572.2 mg, 2.70 mmol). Después de la agitación a 0°C durante 5 minutes, se adicionan 0.13 mL de ácido acético y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 17 horas. La reacción se enfría rápidamente por la adición de agua y entonces se divide entre bicarbonato de sodio acuoso, saturado y diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de metanol al 1% en diclorometano a metanol al 10% en diclorometano para proporcionar 147.2 mg de 2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color amarillo, p.f. 199-201°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.15 (s, 6H), 3.41 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 6.67 (s, 2H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); EM 475.2 (M+H)+.

Análisis para $C_{26}H_{26}N_4O_3S$ - 0.6 H_2O:

Calculado: C, 64.34; H, 5.65; N, 11.54.

Encontrado: C, 64.19; H, 5.68; N, 11.49.

220

218

Ejemplo 62

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(dimetilamino)-metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

A una suspensión de 2-(4-formilfenil)-7-[2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (312 mg, 0.69 mmol) y 1.73 mL de dimetilamina 2 M en tetrahidrofurano (3.45 mmol) en 6.9 mL de diclorometano y 1.7 mL de N,N-dimetilformamida a 0°C se adiciona triacetoxiborohidruro de sodio (877 mg, 4.14 mmol). Después de la agitación a 0°C durante 5 minutos, se adicionan 0.20 mL de ácido acético y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 17 horas. La reacción se enfría rápidamente por la adición de agua y entonces se divide entre bicarbonato de sodio acuoso, saturado y diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea que se desarrolla con un gradiente de metanol al 1% a 10% en diclorometano para proporcionar un sólido, el cual se lava con hexano para proporcionar 222 mg de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(dimetilamino)metil]-fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color canela, p.f. 224-225°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.17 (s, 6H), 3.44 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.90 (s, 1H),

221

219

8.60 (s, 1H), 9.73 (s, 1H); EM 483.1, 485.1 (M+H)+.

Análisis para $C_{24}H_{20}Cl_2N_4OS$ - 0.5 H_2O:

Calculado: C, 58.54; H, 4.30; N, 11.38.

Encontrado: C, 58.45; H, 4.20; N, 11.27.

La evaluación de los compuestos representativos de esta invención en diversos procedimientos de pruebas farmacológicas, estándar indicó que los compuestos de esta invención poseen una actividad antiproliferativa significante y son inhibidores de las proteína tirosina cinasas. Por lo tanto, en base a la actividad mostrada en los procedimientos de pruebas farmacológicas estándar, los compuestos de esta invención son útiles como agentes antineoplásicos. En particular, estos compuestos son útiles en el tratamiento, inhibición del crecimiento o erradicación de neoplasmas, tales como aquellos de mama, riñón, vejiga, boca, laringe, esófago, estómago, colon, ovario, pulmón, páncreas, hígado, próstata y piel.

Además de tener propiedades antineoplásicas, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos asociados con las proteína tirosina cinasas que incluyen, pero no se limitan a, la osteoartritis, restenosis, aterosclerosis, fibroplasia, angiofibromas, hemangionmas, diabetes, nefropatías agudas y crónicas, sarcoma de Kaposi,

ateroma, glaucoma neovascular, neovascularción asociada con la degeneración macular, artritis reumatoide, artritis psoriática, rechazo de transplantes, enfermedades de hipersensibilidad mediadas por células T, que incluyen enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca), hipersensibilidad de contacto y de tipo retardada, psoriasis, dermatitis de contacto, protección de lesión isquémica o de reperfusión, tal como aquella contraída durante el transplante de órganos, ataque súbito o infarto de miocardio, inducción de tolerancia al transplante, lupus, enfermedad de injerto contra hospedante, glomerulonefritis, enfermedad del suero, alergias respiratorias y de la piel, alopecia autoinmune, anemia perniciosa, tiroiditis de Hashimoto, hipertiroidismo autoinmune, enfermedad de Addsoin, esclerosis múltiple, enfermedad del intestino inflamatorio, respuestas inflamatorias, agudas (por ejemplo síndrome de angustia respiratoria, aguda), enfermedad de Behcet's, dermatitis atópica, esclerosis sistémica y eczema.

Ejemplo 63

N-(6-Cianotieno[3,2-b]piridin-7-il)-N-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)acetamida

Una mezcla de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (332 mg, 0.95 mmol), anhídrido acético (976 mg, 9.5 mmol) y 4-

221

(dimetilamino)piridina (140 mg, 1.14 mmol) en 3 mL de piridina se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra in vacuo. Se adicionan diclorometano y agua y la capa orgánica se extrae, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El producto filtrado se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante la cromatografía eluyendo con metanol al 2% en diclorometano para proporcionar 280 mg de N-(6-cianotieno[3,2-b]piridin-7-il)-N-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-acetamida como un sólido de color blanco, p.f. 202-204°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.23 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.69 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 8.35 (d, J = 6 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H); EM 392.0 (M+H)+.

Análisis para $C_{17}H_{11}Cl_2N_3O_2S$:

Calculado: C, 52.05; H, 2.83; N, 10.71.

Encontrado: C, 52.44; H, 2.93; N, 10.45.

Ejemplo 64

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(E)-2-fenilvinil]-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo (250 mg, 0.53 mmol), ácido E-estirilborónico (90 mg, 0.60 mmol), 20 mg de tetracis(trifenilfosfina)paladio (0), 390 mg de fosfato de potasio y 0.1 mL de agua en 3 mL de tolueno se calienta a

224

222

110°C durante toda la noche. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se adicionan acetato de etilo y agua. El sólido se colecta mediante la filtración, se disuelve en una mezcla caliente de metanol y diclorometano y se pasa a través de celite. El producto filtrado se concentra in vacuo y se seca para proporcionar 48 mg de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(E)-2-fenilvinil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color amarillo claro. La capa de acetato de etilo se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El producto filtrado se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante la cromatografía eluyendo con un gradiente de metanol de 0 a 5% en diclorometano. Las fracciones se concentran y el sólido se tritura con éter caliente, se filtra y se seca para proporcionar 49 mg adicionales del producto, p.f. 236-238°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.85 (s, 3H), 7.15 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.31-7.42 (m, 4H), 7.54 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.66 (s, 1H); EMAR 452.0. 3872 (M+H)+.

Ejemplo 65

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{[1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il]etinil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-

225

223

amino]-2-(1H-pirazol-4-iletinil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (57 mg, 0.13 mmol), clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (24 mg, 0.13 mmol) y carbonato de cesio (42 mg, 0.13 mmol) en 1 mL de dimetilformamida se calienta a 50°C durante toda la noche. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y entonces luego se adiciona a agua. El producto precipitado resultante se colecta mediante la filtración. El sólido colectado se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea, eluyendo con metanol:acetato de etilo 1:7 para proporcionar 50 mg de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{[1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il]etinil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color amarillo, p.f. mayor que 200°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.44 (s amplio, 4H), 2.62 (t, 2H), 3.53 (s amplio, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.23 (s amplio, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.80 (amplio, 1H), 8.24 (amplio, 1H), 8.37 (s, 1H), 13.36 (s amplio, 1H); EM 553.1 (M+H)+.

Ejemplo 66

7-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(E)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)vinil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

A una mezcla de 1,2,3-triazol (50 □L, 0.81 mmol) y monohidrato de hidróxido de cesio (18 mg, 0.11 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (5 mL) se adiciona lentamente 7-[(2,4-

226

224

dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-etiniltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 0.54 mmol). La mezcla se calienta a 120°C durante 12 horas, se enfría a temperatura ambiente y se divide entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano (0-2%) para proporcionar 90 mg (38%) de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(E)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)vinil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo como un sólido de color amarillo, p.f. 315-316°C; RMN ^{1}H (DMSO-d_6-TFA) δ 3.88 (s, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.65 (d, J = 14 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.32 (d, J = 14 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H); EM 443.0 (M+H)+.

Análisis para $C_{19}H_{12}Cl_2N_6OS$ - 0.1 CH_2Cl_2:

Calculado: C, 50.77; H, 2.72; N, 18.60

Encontrado: C, 50.54; H, 2.32; N, 18.25.

Ejemplo 67

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(5-formil-2-furil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 37, EM 441.1, 446.1 (M+H)+, p.f. >250.

227

2,25

Ejemplo 68

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-furil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 36, EM 488.1, 490.1, p.f. 187-189.

Ejemplo 69

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 527.9, 529.9 (M+H)+, p.f. 215-217.

Ejemplo 70

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 552.0 (M+H)+, p.f. 198-200.

Ejemplo 71

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EMAR 452.0387, p.f. 230 descomposición.

226

Ejemplo 72

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 540 (M+H)+, p.f. >245.

Ejemplo 73

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(dimetilamino)-fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 14, EM 469.0, 471.1 (M+H)+, p.f. 255-258.

Ejemplo 74

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 538.0, 540.0 (M+H)+, p.f. 178-180.

Ejemplo 75

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{3-[(dimetilamino)-metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 483.0, 485.0 (M+H)+, p.f. 204-206.

229

227

Ejemplo 76

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(dimetilamino)-metil]-2-furil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 473.0, 475.0 (M+H)+, p.f. 200-202.

Ejemplo 77

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino)-2-[5-(1,3-dioxolan-2-il)tien-2-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 36, EM 503.8, 505.8 (M+H)+, p.f. 213-217.

Ejemplo 78

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(2-formiltien-3-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 14, EM 459.9 (M+H)+, p.f. 128-130.

Ejemplo 79

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(5-formiltien-2-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 37, EM 459.9, 461.8 (M+H)+, p.f. >245.

229

Ejemplo 80

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(dimetilamino)-metil]tien-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 488.9, 490.9 (M+H)+, p.f. 184-186.

Ejemplo 81

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tien-2-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 544.0, 546.0 (M+H)+, se ablanda a 182, p.f. 200-202.

Ejemplo 82

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 47. EM 523.8 (M+H)+, p.f. 290-291.

Ejemplo 83

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 14, EM 573.3 (M+H)+, p.f. 150-152.

231

229

Ejemplo 84

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tien-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 544.2 (M+H)+, p.f. 218-219.

Ejemplo 85

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[[3-(dimetilamin) propil](metil)amino]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 554.3 (M+H)+, p.f. 205 descomp.

Ejemplo 86

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-[4-(morfolin-4-ilbut-1-inil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 21, EM 535.3, 537.2 (M+H)+, p.f. 195-200.

Ejemplo 87

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-({6-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}etinil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 21, EM 508.2, 510.2

232

230

(M+H)+, p.f. 190-191.

Ejemplo 88

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(dimetilamino)metil]tien-2-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 486.8, 488.8 (M+H)+, p.f. 210-212.

Ejemplo 89

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[(piridin-4-ilmetil)amino]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 546.1 (M+H)+, p.f. 128-130.

Ejemplo 90

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(1H-pirrol-3-il)tieno[3,2-b]piridin-'6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 14, EM 415.0 (M+H)+, p.f. >245.

Ejemplo 91

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

233

231

Preparado como en el ejemplo 21, EM 479.0, 481.1 (M+H)+, p.f. 204-207.

Ejemplo 92

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[(2-metoxietil)-amino]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 513.0 (M+H)+, p.f. 162-164.

Ejemplo 93

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-({[2-(metiltio) etil]amino}metil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 527.0 (M-H)-, p.f. 154-156.

Ejemplo 94

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 541.0 (M+H)+, p.f. 198-201.

Ejemplo 95

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 524.1 (M+H)+,

234

232

p.f. 218-220.

Ejemplo 96

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-morfolin-4-ilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 36, EM 511.0, 513.0 (M+H)+, p.f. >250.

Ejemplo 97

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 14, EM 502.0 (M+H)+, p.f. 279-281.

Ejemplo 98

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-{4-[(dietilamino)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 559.0 (M+H)+, p.f. 200-203.

Ejemplo 99

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-{4-[(4- metilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

235

233

Preparado como en el ejempl 15, EM 585.0 (M+H)+, p.f. 221-224.

Ejemplo 100

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-({5-[(dimetilamino)-metil]piridin-2-il}etinil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 21, EM 508.0 (M+H)+, p.f. 215-217.

Ejemplo 101

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(1H-pirazol-4-iletinil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 34, EM 440.0 (M+H)+, p.f. +200 descomposición.

Ejemplo 102

7-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 1, EM 445.8, 447.8 (M+H)+, p.f. 230-233.

Ejemplo 103

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 36, EM 539.0 (M+H)+,

234

p.f. 229-232.

Ejemplo 104

2-{4-[(butilamino)metil]fenil}-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 511.0 (M+H)+, p.f. 167-169.

Ejemplo 105

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(1-oxidotiomorfolin-4-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 557.0 (M+H)+, p.f. 242-245.

Ejemplo 106

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(dietilamino)-metil]fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 511.0 (M+H)+, p.f. 160-162.

Ejemplo 107

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[(3-hidroxipropil)amino]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

237

235

Preparado como en el ejemplo 15, EM 513.1 (M+H)+, p.f. 141-143.

Ejemplo 108

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 36, EM 526.0, 528.0 (M+H)+, p.f. 227-229.

Ejemplo 109

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 36, EM 512.1, 514.1 (M+H)+, p.f. 225-227.

Ejemplo 110

7-[(2,4-dicloro-5-etoxifenil)amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 1, EM 489.9, 491.9 (M+H)+, p.f. 232-233.

Ejemplo 111

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

238

236

Preparado como en el ejemplo 15, EM 573.1 (M+H)+, p.f. >245.

Ejemplo 112

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 601.2 (M+H)+, p.f. 245-247.

Ejemplo 113

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 600.2 (M+H)+, p.f. 238-240.

Ejemplo 114

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4{[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 552.2 (M+H)+, p.f. 165-168.

239

237

Ejemplo 115

7-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 14, EM 424.0, 426.1 (M+H)+, p.f. 170-171.

Ejemplo 116

7-[(2,4-dicloro-5-etoxifenil)amino]-2-(4-formilfenil)tieno-[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 14, EM 468.1, 470.1 (M+H)+, p.f. >245.

Ejemplo 117

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 20, EM 552.1, 554.1 (M+H)+, p.f. 240-243 desc.

Ejemplo 118

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-[3-(dietilamino)prop-1-inil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 21, EM 507.1, 509.2 (M+H)+, p.f. 190-194.

238

Ejemplo 119

7-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)-metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 508.1, 510.1 (M+H)+, p.f. 245-247.

Ejemplo 120

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 630.1 (M+H)+, p.f. 176-179.

Ejemplo 121

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[(3-metilbutil)-amino]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 525.1 (M+H)+, p.f. 195-197.

Ejemplo 122

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 602.1 (M+H)+, p.f. 211-213.

241

239

Ejemplo 123

7-[(2,4-dicloro-5-etoxifenil)amino]-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 552.2, 554.2 (M+H)+, p.f. 227-229.

Ejemplo 124

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 615.1 (M+H)+, p.f. 105-107.

Ejemplo 125

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{1-[2-(dimetilamino)-etil]-1H-pirrol-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 65, EM 486.2 (M+H)+, p.f. 230 descomposición.

Ejemplo 126

7-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-[4-(dimetilamino)fenil]tieno-[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 50, EM 439.2, 441.1 (M+H)+, p.f. 239-241.

242

240

Ejemplo 127

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)etinil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 21, EM 454.1 (M+H)+, p.f. >260.

Ejemplo 128

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{6-[(dimetilamino)-metil]piridin-2-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 36, EM 484.1, 486.1 (M+H)+, p.f. 221-223.

Ejemplo 129

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 14, EM 416.0 (M+H)+, p.f. +250 descomposición.

Ejemplo 130

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]etinil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 65, EM 484.0 (M+H)+, p.f. 172.5.

243

241

Ejemplo 131

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 65, EM 529.1 (M+H)+, p.f. 155.2.

Ejemplo 132

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(dimetilamino)-metil]piridin-2-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 36, EM 484.0, 486.0 (M+H)+, p.f. 229-231.

Ejemplo 133

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(dietilamino)-metil]piridin-2-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 36, EM 512.0, 514.0 (M+H)+, p.f. 192-193.

Ejemplo 134

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[2-(dimetilamino)-etil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 14, EM 497.0, 499.0 (M+H)+, p.f. 196-197.

247

Ejemplo 135

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 60, EM 460.0 (M+H)+, p.f. +250 descomposición.

Ejemplo 136

4-{6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]-piridin-2-il}-N,N-dimetilbenzamida

Preparado como en el ejemplo 14, EM 497.1, 499.0 (M+H)+, p.f. 246-249.

Ejemplo 137

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-furil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 15, EM 528.1, 530.1 (M+H)+, p.f. 189-192.

Ejemplo 138

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(5-formil-3-furil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 14, EM 444.0, 446.0 (M+H)+, p.f. 223-224.

Los procedimientos de prueba utilizados y los

resultados obtenidos se muestran a continuación.

Ensayo de Proliferación de Fibroblastos Transformados con Src Independiente de la Adherencia

Los fibroblastos Rat2 transformados de manera estable con un plásmido que contiene un gen de fusión de v-Src/c-Src de Hu controlado por el promotor de CMV, en el cual el domino catalítico del gen c-Src de humano se insertó en lugar del dominio catalítico del gen v-Src en el gen v-Src se utilizan para la medición del crecimiento en suspensión dependiente de src. Las placas Ultra-low cluster (Costar #3474) se siembran con 10,000 células por pocillo en el día 1. El compuesto se adiciona en diluciones dobles en serie de 10 micromolar a 0.009 micromolar en el día 2 y se adiciona reactivo MTS (Promega) en el día 5 (100 microlitros de mezcla de MTS/medio + 100 microlitros de medio ya en las células y la absorbancia se mide a 490 nm. Los resultados se analizan como sigue para producir un valor IC_{50} para la proliferación (unidades micromolares) como sigue: % de inhibición = (muestra en Abs a 490 nm - modelo)/(control sin compuesto en Abs a 490 nm - modelo) X 100%. Los resultados obtenidos para los compuestos representativos de esta invención se listan en la tabla 1. Las múltiples entradas para un compuesto dado indican que se sometió a prueba múltiples veces.

Tabla 1

Ejemplo	células Src CI_{50} μM	células Src % de inh. a 10 μM	células Src % de inh. a 100 μM
1	nt		
2	>10		
3	37		
4	3.1		
5	5.6		
6			3
7		31	
8		33	
9	20		
10	39		
11	23, 23		
12		23	
13		34	
14	0.66		
15	0.56, 0.26		
16	0.67		
17	0.37		
18	1.0		
19	>10		
20	1.0		
21	32, 32		

245

Ejemplo	células Src CI_{50} µM	células Src % de inh. a 10 µM	células Src % de inh. a 100 µM
22	1.0		
23	5.6		
24	3.8		
25	1.1		
26	1.0		
27			19, 28
28	5.9		
29	17, 50		
30	23, 25		
31	35, 35		
32	1.5		
33	0.88		
34	8.6		
35	0.98		
36	1.6		
37	1.1		
38	0.36, 0.49 0.45		
39	0.85		
40	0.71, 0.43		
41	0.56		
42			5

246

Ejemplo	células Src CI_{50} μM	células Src % de inh. a 10 μM	células Src % de inh. a 100 μM
43			4
44	2.4		
45			2
46			26
47			74
48			30
49			14
50	7.4		
51	9.9		
52			61
53			45
54	1.51, 1.01		
55			97
56	3.93, 2.20		
57			70
58	0.165, 0.245		
59	1.21, 2.29		
60	10.1		
61	0.217, 0.279		
62	0.183, 0.402		

249

247

Ensayo de Proliferación de Fibroblastos Transformados con Lck Independiente de la Adherencia

Los fibroblastos Rat2 transformados de manera estable con un plásmido que contiene un gen de fusión de v-Src/Lck de Hu controlado por el promotor de CMV, en el cual el domino catalítico del gen Lck de humano se insertó en lugar del dominio catalítico del gen v-Src en el gen v-Src se utilizan para la medición del crecimiento en suspensión dependiente de src. Las placas Ultra-low cluster (Costar #3474) se siembran con 10,000 células por pocillo en el día 1. El compuesto se adiciona en diluciones dobles en serie de 10 micromolar a 0.009 micromolar en el día 2 y se adiciona reactivo MTS (Promega) en el día 5 (100 microlitros de mezcla de MTS/medio + 100 microlitros de medio ya en las células y la absorbancia se mide a 490 nm. Los resultados se analizan como sigue para producir un valor IC_{50} para la proliferación (unidades micromolares) como sigue: % de inhibición = (muestra en Abs a 490 nm - modelo)/(control sin compuesto en Abs a 490 nm - modelo) X 100%. Los resultados obtenidos para los compuestos representativos de esta invención se listan en la tabla 2. Las múltiples entradas para un compuesto dado indican que se sometió a prueba múltiples veces.

250

245

Tabla 2

Ejemplo	células Lck IC_{50} μM
3	32
15	0.35
16	0.22, 0.089, 0.048
17	0.14
38	0.17, 0.18, 0.13
39	0.68
58	0.048
59	0.27, 0.32
61	0.017, 0.015, 0.014
62	0.079

Ensayo de Cinasa Src

La enzima Scr de humano, recombinante se obtuvo de PanVera (P3044). El péptido biotinilado que corresponde a los residuos 6 - 20 de Cdk1 se utilizó como un substrato (Biotina-KVEKIGEGTYGVVYK-COOH). Los ensayos en cinasas de transferencia homogénea de energía de resonancia de fluorescencia se realizaron utilizando el formato de detección de europio/APC (LANCE, Perkin Elmer). La enzima Src (10 ng) se mezcló con el péptido biotinilado (concentración final de 2 µM), Hepes 50 mM (pH 7.5), $MgCl_2$ 10 mM, 20 ug/ml

249

de BSA, Brij-35 al 0.001% (Sigma), ATP 100 µM, DMSO al 1%. La reacción de la cinasa se incubó durante 70 minutos a 37°C. La reacción se detuvo con EDTA a una concentración final de EDTA 30 mM/Hepes 25 mM (pH 7.5)/10 µg/ml de BSA. La mezcla se combinó con el anticuerpo anti-fosfotirosina etiquetado con EU, PT66 (Perkin Elmer, AD0068) y Streptavidin Surelight-APC^{MR} (Perkin Elmer, CR130-100) en Hepes 50 mM (pH 7.5)/20 µg/ml de BSA y se incubó durante 30 minutos de acuerdo con las especificaciones del fabricante. La intensidad de fluorescencia a 665 nm se utilizó para supervisar el grado de la reacción de cinasa. Las múltiples entradas para un compuesto dado indican que se sometió a prueba múltiples veces. Los resultados obtenidos para los compuestos representativos de esta invención se listan en la tabla 3.

Tabla 3

	Enzima Src	Células Src	Células Lck
EJ.	IC_{50} nM	IC_{50} µM o % de inh. a 10µM	IC_{50} µM
64	no sometido a prueba	6.4, 5.6	7.4, 7.9
65	no sometido a prueba	0.7	>10
66	no sometido a prueba	26%, 26%	>10 (n=2)

252

250

EJ.	Enzima Src IC_{50} nM	Células Src IC_{50} µM o % de inh. a 10µM	Células Lck IC_{50} µM
67	no sometido a prueba	3.7, 3.7	1.5, 1.7
68	no sometido a prueba	6.1, 6.0	2.8, 3.0
69	54, 50	2.8, 3.4	1.9, 2.2
70	7.3, 9.2	0.68, 0.58	0.12, 0.11
71	no sometido a prueba	1.6, 0.90	0.20, 0.11
72	9.4, 15	1.3, 0.70	0.12, 0.077
73	120, 94	1.4, 1.1	1.2, 1.1
74	26, 16	1.5, 0.98	0.6, 0.51
75	26.3, 34.7	1.5, 0.97	0.32, 0.27
76	no sometido a prueba	4.9, 2.6	0.91, 0.99
77	no sometido a prueba	2.4, 1.5	1.9, 1.7
79	no sometido a prueba	2.4, 2.8	1.5, 1.6
80	13, 14	0.79, 0.58	0.074, 0.073
81	23, 26	2.3, 2.4	0.18, 0.22
84	320, 580, 347	3.3	3.4

253

251

EJ.	Enzima Src IC_{50} nM	Células Src IC_{50} μM o % de inh. a 10μM	Células Lck IC_{50} μM
85	no sometido a prueba	3.3, 3.16	0.5
87	no sometido a prueba	4.95, 2.35	1, 1.85
88	no sometido a prueba	2.4, 2.3	0.16, 0.25
89	no sometido a prueba	1.5, 1.21	1, 1.0, 1.06
90	no sometido a prueba	2.6, 3.1	2.7, 2.4
92	8.8, 11	0.829, 0.486	0.145, 0.103
93	15, 16	1.22, 0.638	0.341, 0.276
94	58, 46	5.52, 2.92, 3.17	0.932, 0.907, 1.17
95	8.4, 8.3, 6.9, 5.3	0.164, 0.185, 0.221	0.193, 0.133, 0.168
96	no sometido a prueba	>10 (n=2)	5.88, 1.8
100	no sometido a prueba	>10 (n=2)	3.34, 1.93
101	no sometido a prueba	0.804, 0.810	0.938, 0.804
103	11, 9.6	0.401, 0.445	0.058, 0.071
104	10, 12	0.837, 0.939	0.252, 0.235

254

252

EJ.	Enzima Src IC_{50} nM	Células Src IC_{50} µM o % de inh. a 10µM	Células Lck IC_{50} µM
105	8.5, 7.0	0.473, 0.550	0.222, 0.235
106	10, 6.6	0.495, 0.561, 0.313, 0.210	0.103, 0.095, 0.058, 0.071
107	9, 11	0.531, 0.543	0.063, 0.065
108	13, 12	0.474, 0.319	0.201, 0.240
109	no sometido a prueba	>10	4.5
111	16, 16	0.572, 0.411	0.283, 0.428
112	no sometido a prueba	>10, 5.78	>10 (n=2)
113	no sometido a prueba	62, 18%	>10, >10
114	no sometido a prueba	0.598, 0.245	0.156, 0.174
117	15, 11	0.388, 0.274	0.129, 0.171
119	51, 48	3.51, 1.75	1.22, 1.34
120	no sometido a prueba	5.6, 2.24	8.9, >10
121	no sometido a prueba	1, 2.19, 2.16	0.525, 0.576, 0.951
122	18, 23	0.733, 1.68, 2.01	0.897, 1.08, 1.56
123	943, 1020	>10 (n=2)	3.23, 4.69

255

253

EJ.	Enzima Src IC_{50} nM	Células Src IC_{50} μM o % de inh. a 10μM	Células Lck IC_{50} μM
124	no sometido a prueba	0.914, 0.576	0.803, 1.88
125	no sometido a prueba	>10 (n=2)	>10, 5.8
127	no sometido a prueba	0%, 9%	>10
128	66, 69	2.1, 0.79	0.539, 0.557
129	no sometido a prueba	3.23, 2.19	1.46, 1.40
130	no sometido a prueba	5.59, 3.20	3.64, 4.07
131	no sometido a prueba	16%, 17%	>10 (n=2)
132	11, 15	0.777, 0.515	0.112, 0.096
133	no sometido a prueba	0.436, 0.289	0.082, 0.097
134	7.6, 10	0.505, 0.337	0.13, 0.17
136	no sometido a prueba	5.53, 1.51, 1.69	0.463, .331, 0.341
137	no sometido a prueba	0.303, 0.211	0.067, 0.053

258

Ensayo de Cascada de Cinasa Raf/Mek

Raf-1 (c-Raf) se utiliza para fosforilar y activar la GST-MEK1 inactiva que entonces puede fosforilar y activar la p42 GST-MAPK inactiva, lo cual se mide subsecuentemente por la fosforilación de la secuencia TEY (aa's 202-204) por un anticuerpo fosfo-específico de Sigma Reagents (número de catálogo 77439219041): lisado de células de insecto Sf9 que contiene c-Raf de humano recombinante etiquetado con 6his de longitud completa. (Actividad Específica: ~200 U/ml). Mek-1-GST no activa de humano y cinasa GST-MAP de humano (proteínas recombinantes producidas en *E. coli*).

Soluciones Madre del Ensayo de Cascada de Raf/Mek:

1. Amortiguador de Dilución de Ensayo (ADB): MOPS 20 mM, pH 7.2, fosfato de β-glicerol 25 mM, EGTA 5 mM, ortovanadato de sodio 1 mM, ditiotreitol 1 mM.
2. Cóctel de magnesio/ATP: ATP frío 500 µM y cloruro de magnesio 75 mM en ADB.
4. Cinasa Activa: c-Raf activa de humano: Uso a 0.4U por punto de ensayo.
5. GST-MEK1 no activa: Uso a 0.1 µg por punto de ensayo.
6. Cinasa GST-p42 MAP no activa: Uso a 1.0 µg por punto de ensayo.

Soluciones Madre de ELISA:

1. TBST - Tris (50 mM, pH 7.5), NaCl (150 mM), Tween-20 (0.05%)
2. Superblock^{MR} (Pierce)
3. Anticuerpo Anti-GST (Pharmacia)
4. MAPK Anti-Fosfo (Sigma)
5. Conjugado de Anticuerpo Anti-Ratón/Europio (Wallac)

Procedimiento de ensayo:

Primera Etapa: Activación dependiente de c-Raf de GST-MEK y GST-MAPK

1. Adicionar 20 ml de ADB por ensayo (es decir por pocillo de una placa de 96 pocillos)
2. Adicionar 10 ml de ATP frío 0.5 mM y cloruro de magnesio 75 mM en ADB.
3. Adicionar 2 ml de c-Raf (0.4U/ensayo), en conjunto con 1.6 ml de MEK1 no activa (0.4 mg/ensayo).
4. Adicionar 4 ml de la cinasa GST-p42 MAP no activa (1.0 mg/ensayo).
5. Incubar durante 60 minutos a 30°C en una incubadora de agitación.
6. Transferir esta mezcla a una placa de 96 pocillos revestida con anticuerpo anti-GST (placas Nunc Immunosorb revestidas con a-GST, luego bloqueadas con Pierce Superblock).
7. Incubar durante 60 minutos a 30°C en una incubadora de

agitación

Lavar 3X con TBST, adicionar MAPK Anti-Fosfo MAPK (Sigma) (1:3000)

6. Incubar durante 60 minutos a 30°C en una incubadora de agitación

7. Lavar 3X con TBST, adicionar conjugado de anticuerpo Anti-Ratón/Europio (Wallac) (1:500)

8. Incubar durante 60 minutos a 30°C en una incubadora de agitación

9. Lavar 3X con TBST, leer las placas en un lector de placas modelo Wallac Victor.

10. Colectar los datos, analizar en Excel por un punto individual y determinaciones de IC_{50}.

Ensayo de punto individual - % de inhibición a 10 mg/ml (% de inhibición = 1 - muestra tratada con compuesto/control no tratado). Determinaciones de IC_{50} - hechas en compuestos de ensayos de punto individual con >80% de inhibición. Típicamente, el ensayo de Raf/Mek se conduce en concentraciones de compuesto de 10 □M a 1 nM en diluciones semilogarítmicas. (El % de inhibición se determina para cada concentración de compuesto). Múltiples entradas para un compuesto dado indican que se sometió a prueba múltiples veces. Los resultados obtenidos miden la inhibición de Raf y/o Mek cinasa y para los compuestos representativos de esta

invención se listan en la tabla 4.

Examen a Base de Células de los Inhibidores de la Raf y/o Mek Cinasa.

Materiales

Línea de células: Líneas de células de tumor humano LoVo que se sabe que son inhibidas en su crecimiento por bajas concentraciones nM de un inhibidor estándar de referencia de Ras y línea de células de adenocarcinoma humano CaCo-2, la cual se sabe que es resistente en cuanto al crecimiento al mismo compuesto de referencia.

Medios de células: RPMI 1640 con Suero Bovino Fetal al 10% complementado con L-glutaminay Penicilina/Estreptomicina.

Compuestos: Suministrados usualmente como una solución madre 10 mM en DMSO al 100%.

Solución Salina Normal: NaCI+V 150 mM

Acido tricloroacético (TCA): 50% (p/v) en agua

Sulforodamina B (SRB): 0.4% (p/v) en 1% de ácido acético

Base Tris: 10 mM en agua

Métodos

Las células se colocan en placas en 2000 células por pocillo para la línea de células LoVo, 1,750 células para la línea de células BXPC3, 1,000 células para línea de células WM266-4 y 1500 células para línea de células CaCo-2

en placas de 96 pocillos. Las células se colocan en placas en medios (200 µl) y se dejan adherirse durante toda la noche a 37°C. 24 horas después de la colocación en placas, los compuestos se adicionan directamente en un volumen de 0.5 µl. Para el examen cualitativo (compuestos examinados a 25 µM), el compuesto se adiciona directamente a las células. Para el examen cuantitativo, el compuesto se diluye primero en DMSO para generar concentraciones de compuesto o estándar de referencia de: 1, 5, 10 y 25 µM. Es recomendable hacer diluciones en una placa de 96 pocillos idéntica de manera que los compuestos se puedan adicionar utilizando una micropipeta de vías múltiples ajustada a 0.5 µl. Las células entonces se incuban durante cuatro días después de los cuales los medios se remueven utilizando un distribuidor de 12 pocillos al inclinar primero la placa hacia un ángulo de 45 grados y luego insertar el colector en una orientación vertical para impedir que las puntas del colector perturben las células en el fondo de la placa. Entonces se adicionan 200 µl de solución salina, normal a cada pocillo utilizando un pipeteador de vías múltiples de 8 pocillos, seguido por la adición cuidadosa de 50 µl de TCA al 50%. Las placas entonces se incuban durante 2 horas a 4°C, después de lo cual el sobrenadante se remueve utilizando la misma técnica anterior y la placa se lava dos veces con 200 µl de agua. Las placas entonces se secan al aire y se adicionan cuidadosamente 50 µl

de solución madre SRB de manera que el fondo completo de cada pocillo sea cubierto. Esto se puede utilizar nuevamente utilizando un pipeteador de vías múltiples de 8 pocillos. La SRB se incuba con células fijas durante 15 minutos a temperatura ambiente después de lo cual la SRB se remueve con el colector como se describiera anteriormente y las placas se lavan dos veces con 350 µl de ácido acético al 1% por pocillo cada vez. Las placas entonces se secan al aire después de lo cual la SRB unida se libera de la proteína por la adición de 200 µl de base Tris. La resolución de SRB es ayudada al colocar las placas en una centrífuga durante 15-30 minutos. La absorbancia de cada pocillo se determina a 550 o 562 nm utilizando un lector de placas de microtítulo.

Cada compuesto o dilución del mismo se realiza por triplicado. Los valores extremos se identifican mediante la inspección visual de los datos. Cada placa debe tener un control "0" (vehículo únicamente).

Examen cualitativo: Para calcular el % de inhibición de un compuesto a 25 µM, se utiliza la siguiente fórmula: 1-(absorbancia experimental @ compuesto 25 µM/absorbancia de control "0") x 100 = % de inhibición a 25 µM. Los compuestos que tienen >50% de inhibición a 25 µM se colocan en el ensayo cuantitativo.

Ensayo cuantitativo: Una curva estándar se construye al colocar en diagrama la concentración del compuesto contra la

absorbancia promedio calculada a esa concentración. Una curva se coloca en un diagrama y la concentración a la cual la curva pasa a través de 50% de la marca de absorbancia observada en el pocillo de control "0" es el valor IC_{50} calculado para ese compuesto. Múltiples entradas para un compuesto dado indican que se sometió a prueba múltiples veces. Los resultados obtenidos para los compuestos representativos de esta invención se listan en la tabla 4.

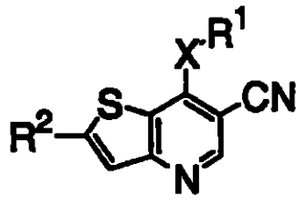
Tabla 4

	Enzima Raf/MEK	Células Lovo	Células BXPC3	Células WM266-4
EJ.	IC_{50} nM	IC_{50} μM	IC_{50} μM	IC_{50} μM
83	41	0.036, 0.038	>1	>1
86	221, 332	0.094, 0.160	0.35	0.35
91	475	0.064	0.092	0.095, 0.085
98	5.6	0.033	0.038	0.04
99	4.5	0.039	0.041	>1
118	no sometido a prueba	0.073	0.071	no sometido a prueba

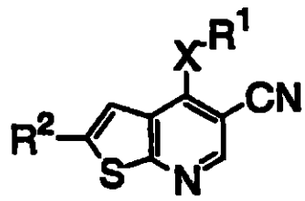
261

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (1a) o la fórmula (1b)



Ia



Ib

o un S-óxido o S-dióxido del mismo

caracterizado porque:

X es -NH-, -NR^4-, -O-, -$S(O)_m$-, -$NHCH_2$-;

m es un número entero de 0-2;

n es un número entero de 2-5;

q es un número entero de 0-5;

R^1 es un anillo de fenilo sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -J, -NO_2, -CN, -N_3, -CHO, -CF_3, -OCF_3, -R^4, -OR^4, -$S(O)_mR^4$, -NR^4R^4, -$NR^4S(O)_mR^4$, -OR^6OR^4, -$OR^6NR^4R^4$, -$N(R^4)R^5OR^4$, -$N(R^4)R^6NR^4R^4$, -$NR^4C(O)R^4$, -$C(O)R^4$, -$C(O)OR^4$, -$C(O)NR^4R^4$, -$OC(O)R^4$, -$OC(O)OR^4$, -$OC(O)NR^4R^4$, -$NR^4C(O)R^4$, -$NR^4C(O)OR^4$, -$NR^4C(O)NR^4R^4$, -R^5OR^4, -$R^5NR^4R^4$, -$R^5S(O)_mR^4$, -$R^5C(O)R^4$, -$R^5C(O)OR^4$, -$R^5C(O)NR^4R^4$, -$R^5OC(O)R^4$, -$R^5OC(O)OR^4$, -$R^5OC(O)NR^4R^4$, -$R^5NR^4C(O)R^4$, -$R^5NR^4C(O)OR^4$, -$R^5NR^4C(O)NR^4R^4$ o YR^7;

264

R^2 es -H, $-R^3$, -J, $-C(O)XR^3$, -CHO, en donde el grupo R^3 puede ser sustituido por uno o más grupos seleccionados de $-C(O)XR^8$, -CHO, -C(O)Q, 1,3-dioxolano, $-R^8$, $-(C(R^9)_2)_qXR^8$, $-(C(R^9)_2)_qQ$, $-X(C(R^9)_2)_nXR^8$, $-X(C(R^9)_2)_nQ$ o $-X(C(R^9)_2)_qR^8$;

R^3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, *cis*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, *trans*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo;

R^4 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, *cis*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, *trans*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o un grupo alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono;

R^5 es un grupo divalente que comprende alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono y alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono;

R^6 es un grupo alquilo divalente de 2 a 6 átomos de carbono;

R^7 es un anillo de cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo de arilo o heteroarilo, arilo o heteroarilo fusionado de uno a tres anillos de arilo o heteroarilo, en donde cualquiera de los anillos de arilo, cicloalquilo o heteroarilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -H, -arilo, $-CH_2$-arilo, -NH-arilo, -O-arilo, $-S(O)_m$-arilo, -J, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^4$, $-OR^4$, $-S(O)_mR^4$, $-NR^4R^4$, $-NR^4S(O)_mR^4$, OR^6OR^4, $-OR^6NR^4R^4$, $-N(R^4)R^6OR^4$, $-N(R^4)R^6NR^4R^4$, $-NR^4C(O)R^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^4R^4$, $-OC(O)R^4$-, $-OC(O)OR^4$, $-OC(O)NR^4R^4$,

263

$-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4C(O)OR^4$, $-NR^4C(O)NR^4R^4$, $-R^5OR^4$, $R^5NR^4R^4$, $-R^5S(O)_mR^4$, $-R^5C(O)R^4$, $-R^5C(O)OR^4$, $-R^5C(O)NR^4R^4$, $-R^5C(O)R^4$, $-R^5C(O)OR^4$, $-R^5C(O)NR^4R^4$, $-R^5OC(O)R^4$, $-R^5OC(O)OR^4$, $-R^5OC(O)NR^4R^4$, $-R^5NR^4C(O)R^4$, $-R^5NR^4C(O)OR^4$ o $-R^5NR^4C(O)NR^4R^4$;

R^8 es -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, *cis*-alquenil de 2 a 6 átomos de carbono, *trans*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo;

R^9 es $-R^4$ o -F;

Y es -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, -C(OH)H-, $-X(C(R^9)_2)_q-$, $-(C(R^9)_2)_q-$, $-(C(R^9)_2)_qX-$, -C≡C-, *cis*- y *trans*- -CH=CH- y cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono;

Q es NZZ' en donde Z y Z' pueden ser los mismos o diferentes y pueden ser H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo;

Z y Z', tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico, el cual puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, sustituido opcionalmente por $-R^4$ en un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, o en un átomo de nitrógeno por un grupo $-(C(R^9)_2)_nXR^3$, $-C(R^9)_2)_nNZ''Z'''$ o en un átomo de carbono por un grupo $-(C(R^9)_2)_qXR^3$, $-(C(R^9)_2)_qNZ''Z'''$,

Z" y Z"', tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual

266

están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico, el cual puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre;

Z" y Z"' se pueden seleccionar cada uno de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo; y

J es flúor, cloro, bromo y yodo; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es NH.

3. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque R^1 es un anillo de fenilo sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -J, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^4$, $-OR^4$ e YR^7; y R^7 es un anillo de arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -H, -J, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^4$ y $-OR^4$.

4. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque R^1 es un anillo de fenilo sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -Cl, $-R^4$ y $-OR^4$.

5. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib de

conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

6. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 es arilo o heteroarilo sustituido, en donde el sustituyente puede ser uno o más grupos seleccionados de $-(C(R^9)_2)_qQ$.

7. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque q es de 1 a 3.

8. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib de conformidad con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, caracterizado porque R^9 es H.

9. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque Q es NZZ' en donde Z y Z' pueden ser los mismos o diferentes y pueden ser H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o Z y Z', tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico, el cual puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno, el anillo puede ser sustituido en un átomo de nitrógeno o carbono por R^4 o en un átomo de carbono por $-(CH_2)_2OH$.

10. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque R^2 es R^3 donde R^3 es alquinilo de 2 a 6

266

átomos de carbono, arilo o heteroarilo; grupos que pueden ser sustituidos por uno o más grupos seleccionados de

$-R^8$, $-(CH_2)_qOR^8$, $-(CH_2)_qNHR^8$, $-(CH_2)_qNR^4R^8$, $-(CH_2)_qQ$,

$-O(CH_2)_nOR^8$, $-NH(CH_2)_nOR^8$, $-NR^4(CH_2)_nOR^8$,

$-O(CH_2)_nNHR^8$, $-NH(CH_2)_nNHR^8$, $-NR^4(CH_2)_nNHR^8$,

$-O(CH_2)_nNR^4R^8$, $-NH(CH_2)_nCR^8$, $-NR^4(CH_2)_nNR^4R^8$,

$-O(CH_2)_nQ$, $-NH(CH_2)_nQ$, $-NR^4(CH_2)_nQ$, •

$-O(CH_2)_qR^8$, $-NH(CH_2)_qR^8$; o $-NR^4(CH_2)_qR^8$;

R^4 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^8 es -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, *cis*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, *trans*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo;

Y es $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-NHSO_2-$, $-S-$, $-O-$, $-NR^4-$;

Q es NZZ', en donde Z y Z' pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo, y

Z y Z', tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico, el cual puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y pueden comprender morfolina, piperazina, piperidina, sustituido opcionalmente por $-R^4$ en un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, o en un átomo de nitrógeno

~~269~~

267

por un grupo $-(CH_2)_nOR^3$, $-(CH_2)_nNHR^3$, $-(CH_2)_nNR^4R^3$, $-(CH_2)_nNZ''Z'''$ o en un átomo de carbono por un grupo $-(CH_2)_qOR^3$, $-(CH_2)_qNHR^3$, $-(CH_2)_qNR^4R^3$, $-(CH_2)_qNZ''Z'''$,

Z''' y Z'' pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

Z'' y Z''', tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico, el cual puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es uno de los siguientes:

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-feniltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-bromo-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;

4-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-yodotieno[2,3-

270

b]piridin-5-carbonitrilo;

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-metiltieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-metiltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorofenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorofenoxi)]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorofenil)tio]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorobencil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-formilfenil)-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

ácido 4-{6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno-[3,2-b]piridin-2-il}benzoico;

4-{6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-

269

b]piridin-2-il]benzamida;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(4-metoxifenil)-etinil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-2-iletinil)-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-(1-benzofuran-2-il)-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(3-formilfenil)tieno-[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-formilfenil)tieno-[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;

éster metílico del ácido 4-[5-ciano-4-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-tieno[2,3-b]piridin-2-il]-butírico;

2-(4-hidroxibutil)-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;

2-[4-(4-morfolinil)butil]-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(trimetilsilil)-etinil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

272

220

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-etiniltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-4-iletinil)-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-3-iletinil)-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(1,3-dioxolan-2-il)tien-3-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(5-formiltien-3-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tien-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(morfolin-4-ilmetil)tien-3-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(hidroximetil)-fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-yodo-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-(4-formilfenil)-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-7-[(4-fenoxifenil)-amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-7-[(4-fen xifenil)amino]-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-[4-(hidroximetil)fenil]-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-yodo-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-bromo-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(4-fenoxifenil)amino]-2-[(E)-2-piridin-4-iletenil]tieno-[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

(2E)-3-{6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno-[3,2-b]piridin-2-il}prop-2-enoato de *terc*-butilo;

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-3-iletinil)-tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;

(2E)-3-(6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-tieno[3,2-b]piridin-2-il)prop-2-enoato;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-(4-formilfenil)-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(1E)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxoprop-1-enil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{1-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-imidazol-5-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo; y

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)-amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(dimetilamino)-metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(dietilamino)-metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(dimetilamino)-metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}7-[(5-metoxi-2-metilfenil)-amino]-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-{4[(dimetilamino)metil]fenil}-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[6-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piridin-3-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{6-[(dimetilamino)-metil]piridin-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)furan-3-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo; o

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(dimetilamino)-metil]furan-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo.

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es uno de los siguientes:

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)-amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[4-(2-

hidroxietil)piperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

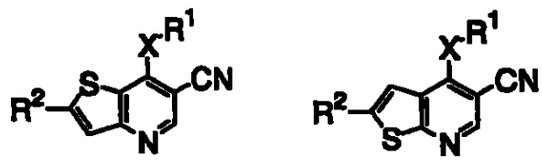
7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tien-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(morfolin-4-ilmetil)tien-3-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo; o

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo.

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 de la fórmula (Ia) o la fórmula (1b)



Ia Ib

caracterizado porque

X es -NH-

n = 2-5

q = 1-3

R^1 es un anillo de fenilo sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -Cl, $-R^4$, $-OR^4$;

R^2 es arilo o heteroarilo sustituido, en donde el

sustituyente puede ser uno o más grupos seleccionados de $-(C(R^9)_2)_qQ$;

R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^9 es H;

Q es NZZ' en donde Z y Z' pueden ser los mismos o diferentes y pueden ser H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Z y Z', tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico, el cual puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno, el anillo puede ser sustituido en un átomo de nitrógeno o carbono por R^4 o en un átomo de carbono por $-(CH_2)_2OH$; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque es uno de los siguientes:

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)-amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(dimetilamino)-metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[4-(2-

hidroxietil)piperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

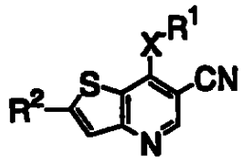
7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tien-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

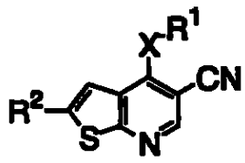
7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(morfolin-4-ilmetil)tien-3-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo; o

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo.

15. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 de la fórmula (1a) o la fórmula (1b)



Ia



Ib

caracterizado porque

X es -NH-;

n es un número entero de 2-5;

q es un número entero de 0-5;

R^1 es un anillo de fenilo sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -J, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^4$, $-OR^4$ o YR^7;

277

R^2 es alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo;

y puede ser sustituido por uno o más grupos seleccionados de $-R^8$, $-(CH_2)_qOR^8$, $-(CH_2)_qNHR^8$, $-(CH_2)_qNR^4R^8$, $-(CH_2)_qQ$, $-O(CH_2)_nOR^8$, $-NH(CH_2)_nOR^8$, $-NR^4(CH_2)_nOR^8$, $-O(CH_2)_nNHR^8$, $-NH(CH_2)_nNHR^8$, $-NR^4(CH_2)_nNHR^8$, $-O(CH_2)_nNR^4R^8$, $-NH(CH_2)_nCR^8$, $-NR^4(CH_2)_nNR^4R^8$, $-O(CH_2)_nQ$, $-NH(CH_2)_nQ$, $-NR^4(CH_2)_nQ$, $-O(CH_2)_qR^8$, $-NH(CH_2)_qR^8$; o $-NR^4(CH_2)_qR^8$;

R^3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^4 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^7 es un anillo de arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -H, -J, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^4$, $-OR^4$;

R^8 es -H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, *cis*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, *trans*-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo;

Y es -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, $-NHSO_2-$, -S-, -O-, $-NR^4-$;

Q es NZZ', en donde Z y Z' pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo, y

Z y Z', tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están

280

278

unidos, pueden formar un anillo heterocíclico, el cual puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y pueden comprender morfolina, piperazina, piperidina, sustituido opcionalmente por $-R^4$ en un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, o en un átomo de nitrógeno por un grupo $-(CH_2)_nOR^3$, $-(CH_2)_nNHR^3$, $-(CH_2)_nNR^4R^3$, $-(CH_2)_nNZ''Z'''$ o en un átomo de carbono por un grupo $-(CH_2)_QOR^3$, $-(CH_2)_QNHR^3$, $-(CH_2)_QNR^4R^3$, $-(CH_2)_QNZ''Z'''$,

Z''' y Z'' pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

Z'' y Z''', tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico, el cual puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre;

J es fluoro, cloro, bromo y yodo.

16. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque es uno de los siguientes:

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-feniltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[4-(2-

281

279

hidroxietil)piperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(4-metoxifenil)-etinil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-2-iletinil)-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-etiniltieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-4-iletinil)-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-3-iletinil)-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tien-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(morfolin-4-ilmetil)tien-3-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-

282

280

hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(hidroximetil)-fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-7-[(4-fenoxifenil)-amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-7-[(4-fenoxifenil)amino]-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-[4-(hidroximetil)fenil]-7-[(4-fenoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(4-fenoxifenil)amino]-2-[(E)-2-piridin-4-iletenil]tieno-[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(piridin-3-iletinil)-tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

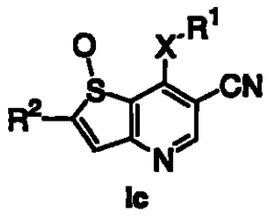
2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

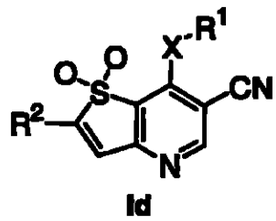
7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{1-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-imidazol-5-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;
2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)-amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo; o
7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(dimetilamino)-metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo.

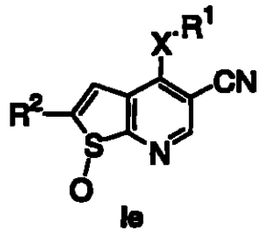
17. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es un S-óxido o S-dióxido de la fórmula (1c), fórmula (1d), (1e) o (1f):



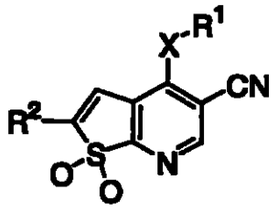
Ic



Id



Ie



If

en donde: X, R^1 y R^2 son como se definiera en la reivindicación 1.

18. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque es uno de los siguientes:

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-metilpiperazin-

1-ilmetil)fenil]-1-oxo-1H-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;
7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-1,1-dioxo-1H-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;
7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(dimetilamino)-metil]fenil}-1-oxo-1H-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;
7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(dimetilamino)-metil]fenil}-1,1-dioxo-1H-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;
2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-oxo-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1H-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;
o
2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1,1-dioxo-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1H-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo.

19. Un método para tratar o inhibir una condición patológica o trastorno en un mamífero, caracterizado porque comprende proporcionar, al mamífero, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (Ia) y (Ib) o un S-óxido o S-dióxido del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque la condición patológica o trastorno es el cáncer.

21. Un método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque la condición patológica o trastorno

es el ataque súbito.

22. Un método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque la condición patológica o trastorno es la osteoporosis.

23. Un método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque la condición patológica o trastorno es la enfermedad de riñón poliquístico.

24. Un método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque la condición patológica o trastorno comprende una enfermedad autoinmune, artritis reumatoide y/o rechazo de transplantes.

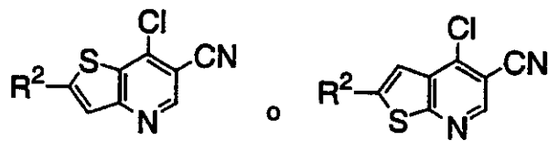
25. Un método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque la condición patológica o trastorno es el dolor neuropático.

26. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (Ia) y (Ib) o un S-óxido o S-dióxido del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

27. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (1a) o (1b) de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque comprende uno de los siguientes pasos:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

284



o un S-óxido o S-dióxido del mismo; en donde R^2 es como se definiera en la reivindicación 1 con un compuesto de la fórmula R^1XH, donde R^1 y X son como se definiera en la reivindicación 1 para proporcionar un compuesto de la fórmula (Ia) o (Ib);

o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 1a o 1b o un S-óxido o S-dióxido del mismo, en la cual R^2 es un grupo sustituyente, reactivo para proporcionar un compuesto de la fórmula 1a o 1b, en la cual R^2 es un grupo sustituyente, diferente como se definiera en la reivindicación 1;

o

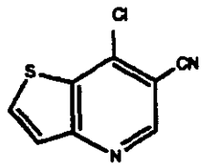
c) convertir un compuesto de la fórmula (1a) o (1b) a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. Un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula (Ia) y la fórmula (Ib) de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^2 es yodo, caracterizado porque comprende

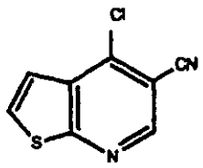
a) tratar con una base, en un solvente inerte a temperatura reducida, un compuesto de la fórmula (a) o (a');

287

285

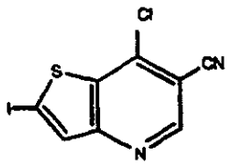


(a)

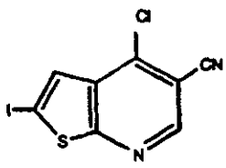


(a')

b) adicionar yodo al compuesto del paso (a) para formar un compuesto de la fórmula (b) o (b'); y



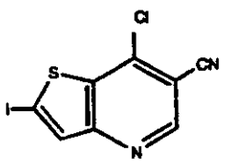
(b)



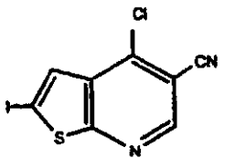
(b")

c) adicionar un compuesto de la fórmula R^1XH al compuesto del paso (b) para formar un compuesto de la fórmula (Ia) o (Ib), en donde R^2 es yodo.

29. Un compuesto, caracterizado porque es de la fórmula (b) o (b')



(b)



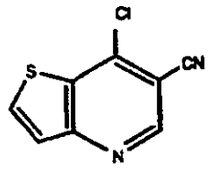
(b")

288

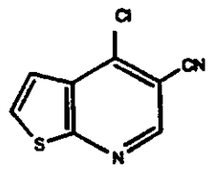
286

30. Un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula (Ia) o (Ib) de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^2 es bromo, caracterizado porque comprende:

a) tratar con una base, en un solvente inerte a temperatura reducida, un compuesto de la fórmula (a) o (a');

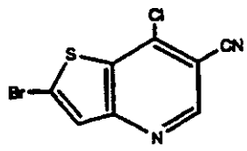


(a)

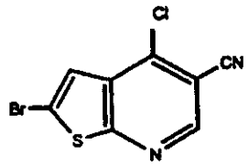


(a')

b) adicionar 1,1-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroetano al compuesto del paso (a) para formar un compuesto de la fórmula (z) o (z'); y



(z)



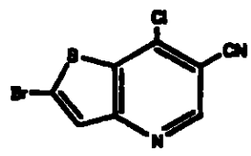
(z')

c) adicionar un compuesto de la fórmula R^1XH al compuesto del paso (b) para formar un compuesto de la fórmula (Ia) o (Ib), en donde R^2 es bromo.

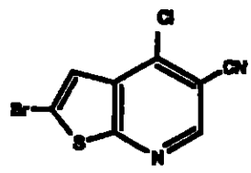
289

287

31. Un compuesto, caracterizado porque es de la fórmula (z) o (z')



(z)



(z')

32. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es uno de los siguientes:

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-[4-(morfolin-4-ilbut-1-inil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

290

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-[3-(dietilamino)prop-1-inil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(5-formil-2-furil)-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-furil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(dimetilamino)-fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{3-[(dimetilamino)-

289

metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(dimetilamino)-metil]-2-furil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(1,3-dioxolan-2-il)tien-2-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(2-formiltien-3-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(5-formiltien-2-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(dimetilamino)-metil]tien-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tien-2-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tien-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-({6-[(dimetilamino)-metil]piridin-2-il}etinil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(dimetilamino)-metil]tien-2-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[(piridin-4-ilmetil)amino]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(1H-pirrol-3-

292

290

il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[(2-metoxietil)-amino]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-({[2-(metiltio)-etil]amino}metil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-morfolin-4-ilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]fenil}amino)-2-{4-[(dietilamino)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-({5-[(dimetilamino)-metil]piridin-2-il}etinil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(1H-pirazol-4-iletinil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

2-{4-[(butilamino)metil]fenil}-7-[(2,4-dicloro-5-

293

291

metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(1-oxidotiomorfolin-4-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(dietilamino)-metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[(3-hidroxipropil)amino]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-etoxifenil)amino]-2-yodotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4{[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-

292

carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-etoxifenil)amino]-2-(4-formilfenil)tieno-[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[(3-metilbutil)-amino]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-etoxifenil)amino]-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-{[4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il]metil}fenil)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirrol-3-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-[4-(dimetilamino)fenil]tieno-

295

293

[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)etinil]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{6-[(dimetilamino)-metil]piridin-2-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]etinil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(dimetilamino)-metil]piridin-2-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(dietilamino)-metil]piridin-2-il}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{4-[2-(dimetilamino)-etil]fenil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;

4-{6-ciano-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridin-2-il}-N,N-dimetilbenzamida;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-furil}tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo; y

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-2-(5-formil-3-furil)-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo.

296

294

TRADUCCION OFICIAL No. 2002-09-23-536

DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Michelle L Kalbfell
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Michelle L Kalbfell, Notario

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
6. el día 12 de abril de 2005
7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. No. A224154
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)

Sello del Estado de New Jersey

TRADUCTORA OFICIAL
REG. 8177 DE MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR BETANCUR

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

DOCUMENTO PRESENTADO EN ESTA FECHA PARA ESTAMPAR LA FIRMA ANTERIOR

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
2005 APR 22 A 10: 21

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

297

295

AFFIDAVIT

Yo, William H. Calnan, Subsecretario de Wyeth, mediante el presente certifico que he comparado la copia adjunta de una Cesión con la Cesión original para U.S.S.N. 60/428,862 llamada "TIENO[3,2-b]PIRIDIN-6-CARBONITRILOS Y TIENO[2,3-b]PIRIDIN-5-CARBONITRILOS COMO INHIBIDORES DE PROTEINA CINASA" (correspondientes al Acta interna de Wyeth No. AM101163 L1) con fecha 21 de noviembre de 2002 de Bigi Wu, fechado el 22 de noviembre de 2002 de Diane Harris Boschelli, Nan Zhang y Ana Carolina Barrios Sosa y fechado el 25 de noviembre de 2002 de Harris Durutlic a Wyeth y que dicha copia es una copia fiel del original.

Para ser usado en Colombia.

Fechado este día 5 de abril de 2005 en Madison, New Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth
(firma: ilegible)
William H. Calnan
Subsecretario

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey)
) ss:
Condado de Morris)

298

En este día 5 de abril de 2005, compareció personalmente ante mí William H. Calnan, Subsecretario de Wyeth, a quien conozco y quien sé que es la persona descrita en el presente y quien ejecutó el instrumento anterior, y él reconoció ante mí que él ejecutó el mismo.

Michelle L Kalbfell
Notario Público, Estado de New Jersey
No. 2108903
Calificado den el Condado de Morris
Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2.005

(firma: ilegible)
Notario Público

297

Acta No: AM101163
Patente

Para: ☒ Derechos de los E.U. y/o ☒ Extranjeros
Para: ☒ Solicitud de los E.U. o ☐ Patente de los E.U.

Cesión de Invención

En consideración del pago por parte del CESIONARIO al CEDENTE de una causa contractual adecuada, el recibo de la cual se reconoce por el presente,

CEDENTE:

(1) Nombre Completo del Inventor: Diane Harris Boschelli
Residencia: 3A Elyse Drive, New City, New York 10956
Ciudadanía: Estados Unidos de América

---

(2) Nombre Completo del Inventor: Nan Zhang
Residencia: 214-10 64th Avenue, Bayside, New York 11364
Ciudadanía: República de China

---

(3) Nombre Completo del Inventor: Ana Carolina Barrios Sosa
Residencia: 25 Village Cove, Warwick, New York 10990
Ciudadanía: Guatemala

---

(4) Nombre Completo del Inventor: Harris Durutlic

300

298

Residencia: 13 Lakeside Drive, New Windsor, New York 12553
Ciudadanía: Bosnia & Herzegovina

---

(5) Nombre Completo del Inventor: Biqi Wu
Residencia: 24 Old Middletown Road, Nanuet, New York 10954
Ciudadanía: Estados Unidos de América

---

(6) Nombre Completo del Inventor:
Residencia:
Ciudadanía:

---

por el presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales del CESIONARIO todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluyendo todos los derechos para reivindicar prioridad, en y de la invención llamada:

"TIENO[3,2-b]PIRIDIN-6-CARBONITRILOS Y TIENO[2,3-b]PIRIDIN-5-CARBONITRILOS COMO INHIBIDORES DE PROTEINA CINASA"

y la cual se encuentra en
[verificar y completar (a), (b), (c), (d) o (e)]

301

(a) ☐ solicitud de patente de los E.U. ejecutada en fecha par con el presente.

(b) ☐ solicitud de patente de los E.U. ejecutada el:

(c) ☒ solicitud provisional, no presentada aún, que nombra al inventor(s) anteriormente nombrado para la invención anteriormente llamada

☒ Etiqueta de correo expreso no.: EU226163939US

(d) ☐ Solicitud de los E.U. No. Serial presentada el:

(e) ☐ Patente de los E.U. No. expedida el:

(f) ☒ y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, incluyendo el derecho de reivindicar prioridad, incluyendo cualquiera y todas las mejoras reveladas en la misma y en y de todas las Patentes de Invención para ser obtenidas para dicha invención por la solicitud anteriormente mencionada o por cualquiera provisional, no provisional, continuación, división, renovación o sustituto de la misma presentada subsiguientemente, y en cuanto a Patentes de Invención cualquier reemisión o re-examen de la misma.

El CEDENTE por el presente conviene que ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen ha sido o será hecho o se celebrará que entre en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza al CESIONARIO para hacer solicitudes para y para recibir Patentes de Invención para dicha invención en cualquiera de dichos países en su propio nombre o en el nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE conviene y acuerda ejecutar o procurar cualquier aseguramiento posterior necesario del título sobre dicha invención y cualquier Patente de Invención que pueda emitir por ello y, en cualquier momento, a

solicitud y a expensas del CESIONARIO entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o procedimiento relacionado con ello y ejecutar todos los documentos que sean necesarios o deseables para perfeccionar el título sobre dicha invención o cualquier Patente de Invención que pueda otorgarse para ello al CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, y que, en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO ejecutar cualquier continuación, continuación en parte, divisional, renovación o sustituto de la misma y en cuanto a Patentes de Invención y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patentes de Invención para dicha invención o cualquier parte de la misma, todas las solicitudes y cualquier Patente de Invención que se expida de ella por el presente se cede al CESIONARIO, y hará todos los juramentos o declaraciones legales y hará todos los actos legales requeridos para procurar la misma, sin más compensación, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes para que expida cualquiera y toda Patente de Invención de los Estados Unidos para dicha invención, que resulte de cualquiera de las solicitudes anteriormente mencionadas a su CESIONARIO.

(firma: ilegible) 11 / 22 / 02

Diane Harris Boschelli L.S. Fecha

Reconocimiento

Estado de Nueva York)
) ss:
Condado de Rockland)

301

El día 22 de noviembre de 2002, compareció personalmente ante mí Diane Harris Boschelli, quien sé que es la misma persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior y reconoció que él/ella ejecuto el mismo, de su propia voluntad y para los fines expresados.

Janice A. White
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Calificado en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2002

(firma: ilegible)
Notario Público

(firma: ilegible)
Nan Zhang L.S.

11 / 22 / 02
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York)
) ss:
Condado de Rockland)

El día 22 de noviembre de 2002, compareció personalmente ante mí Nan Zhang, quien sé que es la persona descrita en el presente y quien ejecutó el instrumento anterior y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

Janice A. White
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Calificado en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2002

(firma: ilegible)
Notario Público

382

(firma: ilegible) 11 / 22 / 02

Ana Carolina Barrios Sosa L.S. Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York)
) ss:
Condado de Rockland)

El día 22 de noviembre de 2002, compareció personalmente ante mí Ana Carolina Barrios Sosa, quien sé que es la persona descrita en el presente y quien ejecutó el instrumento anterior y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Notario Público

Janice A. White
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Calificado en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2002

(firma: ilegible) 11 / 25 / 02

Haris Durutlic L.S. Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York)
) ss:
Condado de Rockland)

El día 25 de noviembre de 2002, compareció personalmente ante mí Haris Durutlic, quien sé que es la persona descrita en el presente y quien ejecutó el

instrumento anterior y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

Janice A. White
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Calificado en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2002

(firma: ilegible)
Notario Público
11 / 21 / 02
Fecha

(firma: ilegible)
Biqi Wu L.S.

11 / 25 / 02
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York)
) ss:
Condado de Rockland)

El día 25 de noviembre de 2002, compareció personalmente ante mí Biqi Wu, quien sé que es la persona descrita en el presente y quien ejecutó el instrumento anterior y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

Joy S. Goudie
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 02GO6059189
Calificado en el Condado de Westchester
Mi Comisión Expira el 21 de mayo de 2003

(firma: ilegible)
Notario Público

2,04

_____ _____

L.S. Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de _____)
) ss:
Condado de _____)

El día ___ de _____ de 2002, compareció personalmente ante mí _____, quien sé que es la persona descrita en el presente y quien ejecutó el instrumento anterior y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

_____

Notario Público

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 21 de abril de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 DE 1989 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

11

307

JOSE LORENZO-AMACHO & CO.

305

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L KALBFELL

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L KALBFELL, NOTARY

CERTIFIED

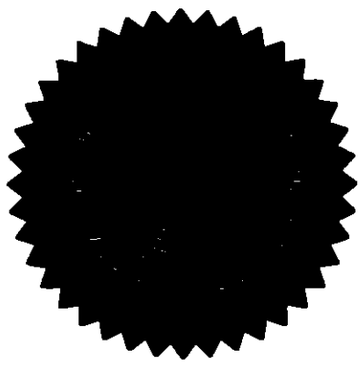
5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 12TH DAY OF APRIL 2005

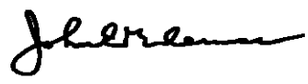
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A224154

9. SEAL/STAMP:



10. SIGNATURE



30B

AFFIDAVIT

I, William H. Calnan, Assistant Secretary, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment for U.S.S.N. 60/428,862 entitled "THIENO[3,2-b]PYRIDINE-6-CARBONITRILES AND THIENO[2,3-b]PYRIDINE-5-CARBONITRILES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS" (corresponding to Wyeth internal Docket No. AM101163 L1) dated 21 November 2002 from Biqi Wu, dated 22 November 2002 from Diane Harris Boschelli, Nan Zhang, and Ana Carolina Barrios Sosa and dated 25 November 2002 from Haris Durutlic to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

To be used in Colombia.

Dated this 5th day of April 2005 at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

William H. Calnan
Assistant Secretary

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
) SS:
County of Morris)

On this 5th day of April 2005 before me personally appeared William H. Calnan, Assistant Secretary, Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and he acknowledged to me that he executed the same.

Notary Public

MICHELLE L. KALBFELL
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2108803
Qualified in Morris County
Commission Expires Oct. 25, 2005

309

Docket No: AM101163
Patent

For: ☒ U.S. and/or ☒ Foreign Rights
For: ☒ U.S. Application or ☐ U.S. Patent

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Diane Harris Boschelli
Residence: 3A Elyse Drive, New City, New York 10956
Citizenship: United States of America

---

(2) Full Name of Inventor: Nan Zhang
Residence: 214-10 64th Avenue, Bayside, New York 11364
Citizenship: Republic of China

---

(3) Full Name of Inventor: Ana Carolina Barrios Sosa
Residence: 25 Village Cove, Warwick, New York 10990
Citizenship: Guatemala

---

(4) Full Name of Inventor: Haris Durutlic
Residence: 13 Lakeside Drive, New Windsor, New York 12553
Citizenship: Bosnia & Herzegovina

---

(5) Full Name of Inventor: Biqi Wu
Residence: 24 Old Middletown Road, Nanuet, New York 10954
Citizenship: United States of America

---

(6) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

---

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:
THIENO[3,2-b]PYRIDINE-6-CARBONITRILES AND THIENO[2,3-b]PYRIDINE-5-CARBONITRILES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

and which is found in

[check and complete (a), (b), (c), (d) or (e)]
(a) ☐ U.S. patent application executed on even date herewith.
(b) ☐ U.S. patent application executed on:
(c) ☒ U.S. provisional application, not yet filed, naming the above inventor(s) for the above-entitled invention
☒ Express mail label no.: EU226163939US
(d) ☐ U.S. application Serial No. filed on:
(e) ☐ U.S. Patent No. issued on:

[also check (f) if foreign application(s) is(are) also being assigned]

(f) ☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefor and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefor in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

Diane Harris Boschelli L.S. 11/22/02
Diane Harris Boschelli L.S. Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
ss:
County of Rockland }

On the 22 day of November 2002, Diane Harris Boschelli personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2002

Janice A. White
Notary Public

Nan Zhang L.S. 11/22/02
Nan Zhang L.S. Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
ss:
County of Rockland }

On the 22 day of November 2002, Nan Zhang personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2002

Janice A. White
Notary Public

310

Ana Carolina Barrios Sosa L.S. 11/22/02 Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
ss:
County of Rockland }

On the 22 day of November 2002, Ana Carolina Barrios Sosa personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2002

Janice A. White
Notary Public

Haris Durutlic L.S. 11/25/02 Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
ss:
County of Rockland }

On the 25 day of November 2002, Haris Durutlic personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2002

Janice A. White
Notary Public

313

Biqi Wu 11/21/02

Biqi Wu L.S. Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
ss:
County of Rockland }

On the 21 day of November 2002, Biqi Wu personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JOY S. GOUDIE
Notary Public, State Of New York
No. 02GO6059189
Qualified in Westchester County
Commission Expires May 21, 2003

Joy S. Goudie
Notary Public

L.S. Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____ }
ss:
County of _____ }

On the day of 2002, personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

315
312

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05049197 00000000 Folios: 314
Fecha (AMD): 2005-05-20 16:59:34
Tramite : 811 PCT-PATENT 275 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [x] 23
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Claudia M Nova
Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 86

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a) y/o Representante
WYETH

REFERENCIA:	Radicación No.	05 49197
	Solicitud Internacional	PCT/ US2003/036206
	Fecha límite inicio fase Nacional	25 – 06 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	649
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC 12 AGO. 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia