

DERIVADOS DE TIENO[2,3-C]PYRROL-4-ONA COMO INHIBIDORES DE ERK**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a compuestos de
5 tieno[2,3-c]pirrol-4-ona, o sales del mismo farmacéuticamente
aceptables, y composiciones farmacéuticas que comprenden los
compuestos, que inhiben la actividad de la cinasa de señal
extracelular regulada (ERK, por sus siglas en inglés) y
pueden ser útiles para tratar cáncer.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La trayectoria de ERK/MAPK es importante para la
proliferación celular y frecuentemente observada por ser
activada en muchos tumores. Los genes RAS, los cuales están
15 corriente arriba de ERK1/2, son mutados en varios cánceres
que incluyen cáncer colorrectal, melanoma, de pulmón de
células no pequeñas, así como también tumores de mama y
pancreáticos. La alta actividad del RAS está acompañada por
actividad ERK elevada en muchos tumores humanos. Los estudios
20 también han mostrado que la ERK es un componente crítico de
la señalización de RAS. Estas observaciones apoyan la
atractividad de la trayectoria de señalización ERK1/2 para
desarrollar terapias anticáncer en un amplio espectro de
tumores humanos.

25

Se conocen en la técnica inhibidores de ERK; véase,

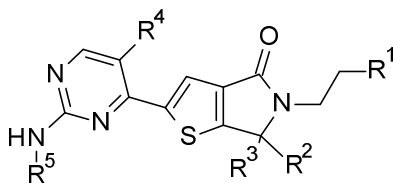
por ejemplo, documento WO2013130976. Adicionalmente, otros compuestos de aminopirimidina se conocen en la técnica; véase, por ejemplo, el documento WO 2010/022121. Permanece una necesidad para proporcionar inhibidores de ERK
 5 alternativos, más particularmente para el tratamiento de cáncer. Por consiguiente, la presente invención proporciona inhibidores de ERK1/2 los cuales pueden ser útiles para tratar cáncer.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula:

15

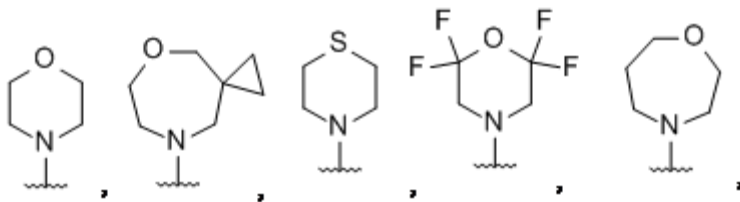


Fórmula I

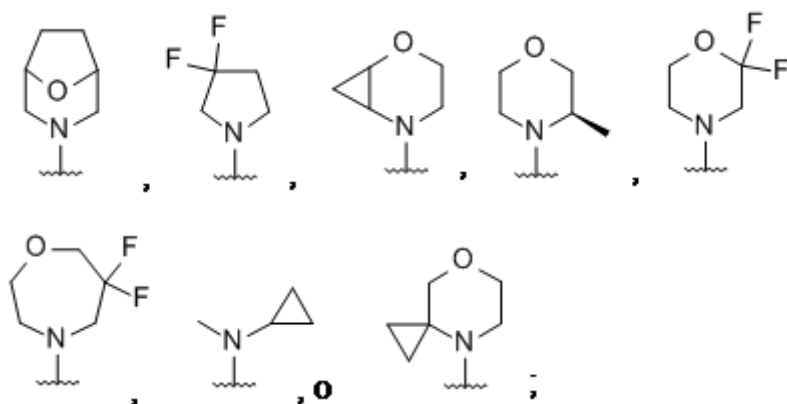
en donde:

R¹ es

20

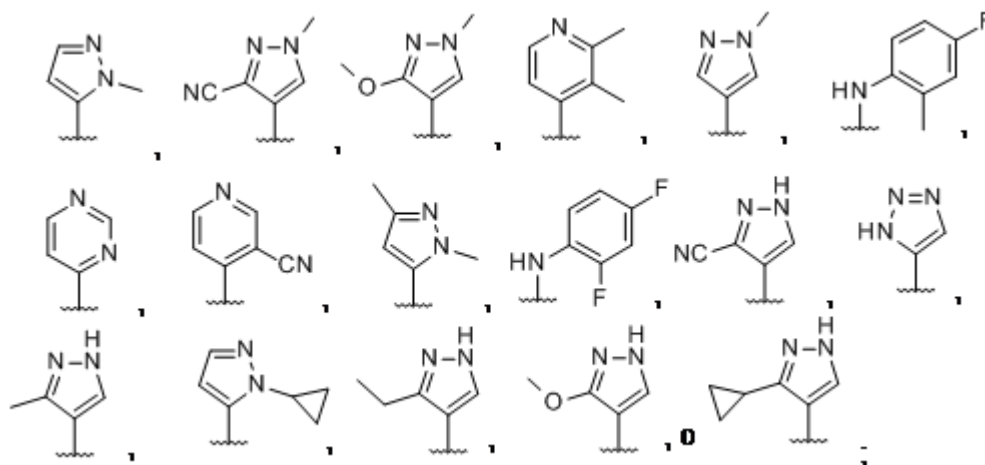


25



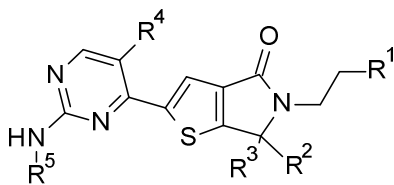
R^2 y R^3 son independientemente metilo o R^2 y R^3 pueden tomarse en conjunto para formar ciclopropilo;

10 R^4 es hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, o
trifluorometilo; y

 R^5 es

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

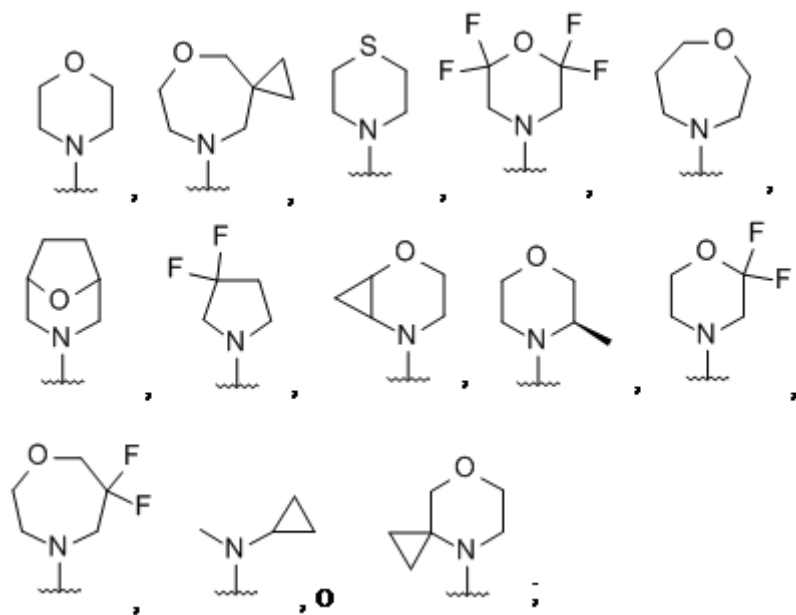
La presente invención también proporciona un compuesto de la siguiente fórmula:



Fórmula I

en donde:

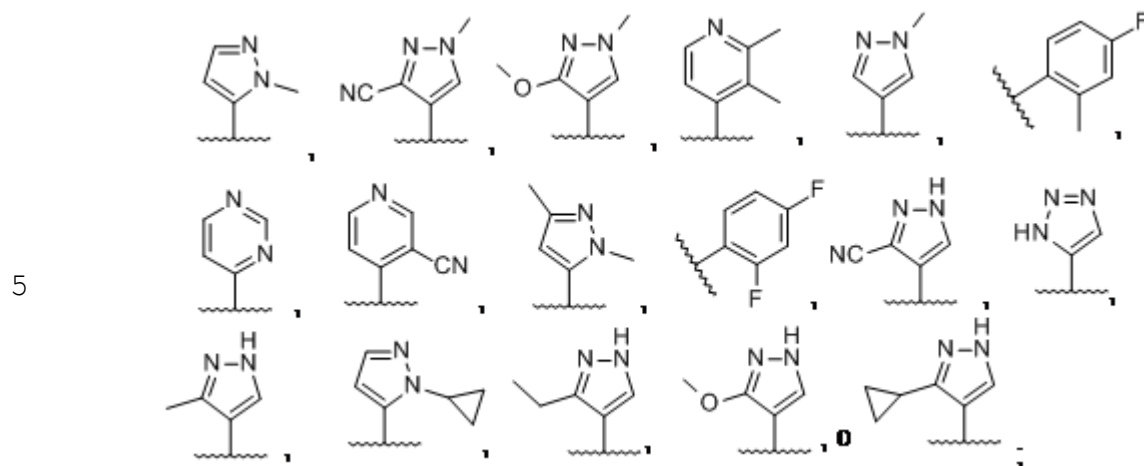
R^1 es



R^2 y R^3 son independientemente metilo o R^2 y R^3 pueden tomarse en conjunto para formar ciclopropilo;

R^4 es hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, o trifluorometilo; y

R^5 es

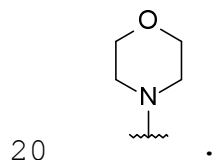


o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

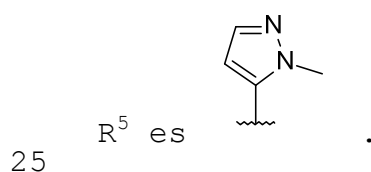
10 La presente invención también proporciona una modalidad para un compuesto de Fórmula I en donde R^2 y R^3 son metilo.

La presente invención también proporciona otra modalidad para un compuesto de Fórmula I en donde R^4 es
15 hidrógeno.

La presente invención también proporciona aún otra modalidad para un compuesto de Fórmula I en donde R^1 es



La presente invención también proporciona aún una modalidad adicional para un compuesto de Fórmula I en donde



Preferiblemente, la presente invención proporciona un compuesto el cual es 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona, o una sal del mismo
5 farmacéuticamente aceptable.

Como una modalidad particular, la presente invención proporciona el compuesto el cual es 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona.

10 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador, diluyente, o
15 excipiente farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona, y un portador, diluyente, o excipiente
20 farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un método para tratar cáncer que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona,
25

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona un método para tratar cáncer que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona.

La presente invención proporciona 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia. La presente invención proporciona 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de cáncer. La presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de cáncer, la composición farmacéutica comprende 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona para uso en terapia. La presente invención proporciona 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-

il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona para uso en el tratamiento de cáncer. La presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de cáncer, la composición
5 farmacéutica comprende 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona.

La presente invención proporciona el uso de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-
10 5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de cáncer. La presente invención también proporciona el uso de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-
15 5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

La presente invención proporciona 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona
20 en una forma cristalina. La presente invención también proporciona 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona en una forma cristalina
25 caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos-X

que tiene picos característicos, en $2\theta \pm 0.2^\circ$, que ocurren a 19.3° en combinación con uno o más de los picos seleccionados a partir del grupo que consiste de 15.5° , 17.1° , 18.0° , 20.2° , 21.5° y 22.1° .

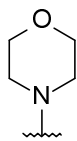
5 Además, la presente invención proporciona modalidades preferidas de los métodos y usos como se describen en la presente, en los cuales el cáncer se selecciona a partir del grupo que consiste de melanoma, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, y cáncer de pulmón de
10 células no pequeñas. Los cánceres preferidos son cáncer colorrectal, cáncer pancreático, y cáncer de pulmón de células no pequeñas.

La presente invención también proporciona 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-
15 5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en administración simultánea, separada o secuencial en combinación con uno o más agentes de quimioterapia en el tratamiento de cáncer. Agentes de quimioterapia preferidos
20 para tal combinación son un compuesto inhibidor de pan-RAF más particularmente 1-(3,3-dimetilbutil)-3-(2-fluoro-4-metil-5-(7-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)urea), un compuesto inhibidor de CDK4/6, más particularmente palbociclib, ribociclib, o [5-(4-etil-
25 piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-[5-fluoro-4-(7-fluoro-3-

isopropil-2-metil-3H-benzoimidazol-5-il)-pirimidin-2-il]-
 amine, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un
 anticuerpo anti-VEGFR2, más particularmente ramucirumab.
 Agentes de quimioterapia preferidos adicionales para tal
 5 combinación son un compuesto inhibidor de cinasa del receptor
 TGF-beta, más particularmente galunisertib (véase el
 documento WO 2004/048382), un inhibidor de cinasa ALK-5, más
 particularmente EW-7197, un compuesto inhibidor de MEK, más
 particularmente cobimetinib o trametinib, o un compuesto
 10 inhibidor de Notch, más particularmente 4,4,4-trifluoro-N-
 [(1S)-2-[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-
 d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida
 (véase documento WO 2013/016081). Agentes de quimioterapia
 preferidos adicionales además, para tal combinación son un
 15 inhibidor de PD-L1 (ligando 1 de muerte programada) o un
 inhibidor PD-1 (muerte programada 1).

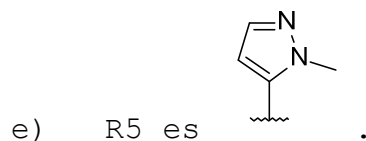
La presente invención preferiblemente contiene
 compuestos de Fórmula I, con los siguientes sustituyentes:

20



- a) R1 es  ;
- b) R2 es metilo;
- c) R3 es metilo;
- d) R4 es hidrógeno; o

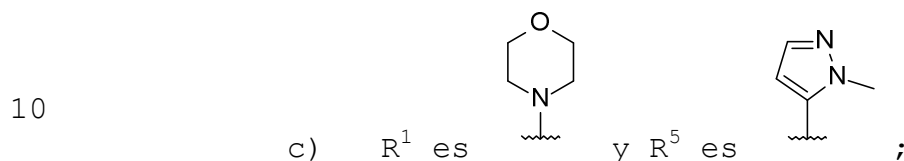
25



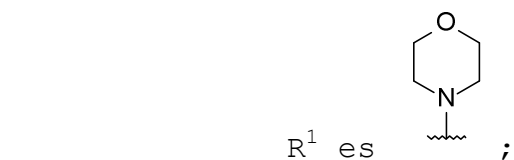
Más preferiblemente, la presente invención contiene
 5 compuestos de Fórmula I con las siguientes combinaciones de
 sustituyentes:

a) R² y R³ son metilo;

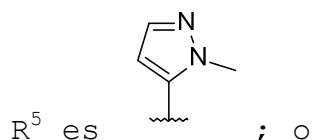
b) R² es metilo, R³ es metilo, y R⁴ es hidrógeno;



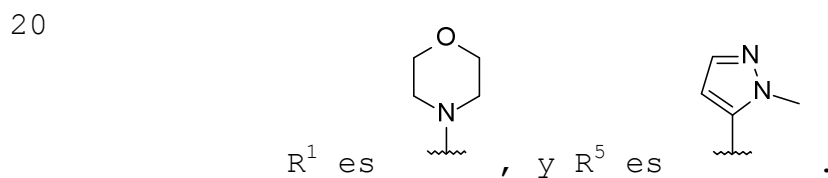
d) R² es metilo, R³ es metilo, R⁴ es hidrógeno, y



e) R² es metilo, R³ es metilo, R⁴ es hidrógeno, y



f) R² es metilo, R³ es metilo, R⁴ es hidrógeno, y



Como se usa anteriormente, y a través de la
 descripción de la invención, los siguientes términos, a menos
 25 que se indique de otro modo, deben ser entendidos por tener

el siguiente significado:

Un "portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" es un medio en general aceptado en la técnica para el suministro de agentes biológicamente
5 activos a mamíferos, por ejemplo, humanos.

"Sales farmacéuticamente aceptables" o "una sal farmacéuticamente aceptable", se refieren a la sal o sales orgánicas e inorgánicas, relativamente no tóxicas del compuesto de la presente invención.

10 "Cantidad efectiva" significa la cantidad del compuesto, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de la presente invención o composición farmacéutica que contiene un compuesto, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de la presente invención que provocará la respuesta biológica o
15 médica de, o efecto terapéutico deseado en un tejido, sistema, animal, mamífero o humano que está siendo buscado por el investigador, veterinario, doctor médico u otro especialista.

Los términos "tratamiento", "tratar, "tratar", y
20 similares, significan incluir reducir o invertir el progreso de un trastorno. Estos términos también incluyen aliviar, mejorar, atenuar, eliminar, o reducir uno o más síntomas de un trastorno o condición, aún si el trastorno o condición no es actualmente eliminado y aún si el progreso del trastorno o
25 condición no es el mismo reducido o invertido.

Se entenderá por el experto en la técnica que los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales. Los compuestos de la presente invención contienen heterociclos básicos, y por consiguiente reaccionan con cualquiera de un número de ácidos orgánicos e inorgánicos para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Tales sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2008); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 66, No. 1, Enero 1977.

Los compuestos de la presente invención son preferiblemente formulados como composiciones farmacéuticas administradas por una variedad de rutas. Preferiblemente, tales composiciones son para la administración oral. Tales composiciones y procesos farmacéuticos para preparar las mismas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., 21^{ra}. ed., Mack Publishing Co., 2005).

Los compuestos de la presente invención son en general, efectivos sobre un amplio intervalo de dosificaciones. Por ejemplo, las dosificaciones por día normalmente caen dentro del intervalo diario de

aproximadamente 1 hasta 2000 mg. Preferiblemente tales dosis caen dentro del intervalo diario de 50 hasta 1000 mg. Más preferiblemente tales dosis caen dentro del intervalo diario de 125 hasta 400 mg. En algunos casos los niveles de dosificación por debajo del límite inferior de los intervalos anteriores pueden ser más que adecuados, mientras en otros casos pueden ser empleadas dosis aún más grandes, y por lo tanto, los intervalos de dosificación anteriores no están propuestos para limitar el alcance de la invención en cualquier forma. Se entenderá que la cantidad del compuesto actualmente administrado será determinada por un especialista, en vista de las circunstancias relevantes, que incluyen la condición a ser tratada, la ruta elegida de administración, el compuesto actual o compuestos administrados, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, y la severidad de los síntomas del paciente.

El experto en la técnica apreciará que ciertos compuestos de la presente invención contienen al menos un centro quiral. La presente invención contempla todos los enantiómeros o diastereómeros individuales, así como también mezclas de los enantiómeros y diastereómeros de tales compuestos que incluyen racematos. Se prefiere que los compuestos de la invención que contienen al menos un centro quiral existan como enantiómeros o diastereómeros únicos. Los enantiómeros o diastereómeros únicos pueden ser preparados

comenzando con reactivos quirales por técnicas sintéticas estereoselectivas o estereoespecíficas. Alternativamente, los enantiómeros o diastereómeros únicos pueden ser aislados a partir de mezclas por técnicas de cristalización o
5 cromatográficas quirales estándares.

La designación de "isómero 1" en un nombre de compuesto representa que el intermediario o compuesto correspondiente de la presente invención es el primero de dos enantiómeros de elución cuando una mezcla de un par de
10 enantiómeros se separa por cromatografía quiral. La designación de "isómero 2" en un nombre de compuesto representa que el intermediario o compuesto correspondiente de la presente invención que es el segundo de los dos enantiómeros de elución cuando la mezcla de un par de
15 enantiómeros se separa por cromatografía quiral.

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados de conformidad con métodos sintéticos bien conocidos y apreciados en la técnica. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estas reacciones son
20 bien conocidas en la técnica y sustituciones apropiadas de solventes y co-reactivos están dentro de la habilidad de la técnica. Del mismo modo, se apreciará por aquellos en la técnica que los intermediarios sintéticos pueden ser aislados y/o purificados por varias técnicas bien conocidas como se
25 necesite o desee, y que frecuentemente, será posible usar

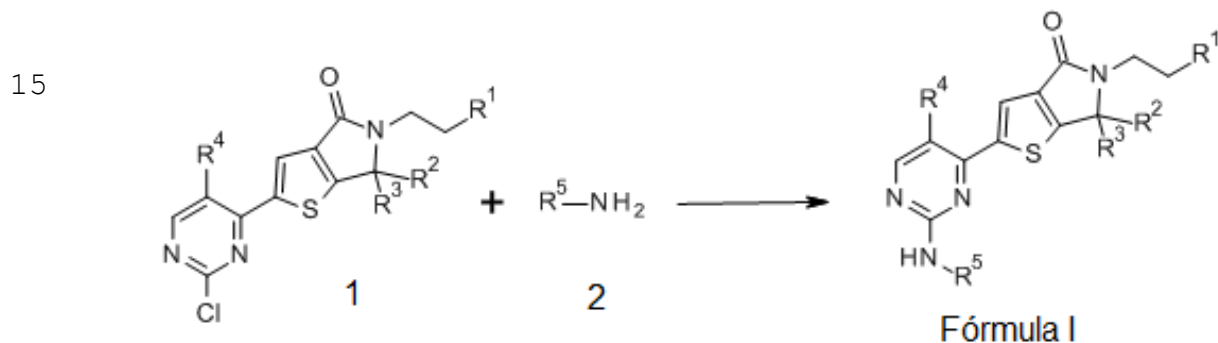
varios intermediarios directamente en etapas sintéticas subsecuentes con poca o ninguna purificación. Además, el experto en la técnica apreciará que en algunas circunstancias, el orden en el cual las porciones son
5 introducidas no es crítico. El orden particular de etapas requeridas para producir los compuestos de la presente invención es dependiente del compuesto particular a ser sintetizado, el compuesto de partida, y la confiabilidad relativa de las porciones sustituidas, como es bien apreciado
10 por el químico experto. Todos los sustituyentes, a menos que se indique de otro modo, son como se definen previamente, y todos los reactivos son bien conocidos y apreciados en la técnica.

Como se usa en la presente, los siguientes términos
15 tienen los significados indicados: "ACN" se refiere a acetonitrilo; "DCM" se refiere a diclorometano; "DMF" representa N,N-dimetilformamida; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "DTT" se refiere a ditionitrotol; "EDTA" se refiere a ácido etilendiaminatetraacético; "EGTA" se refiere
20 a ácido etilenglicol tetraacético; "ELISA" se refiere a ensayo inmunosorbente ligado a la enzima; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "EtOH" se refiere a etanol; "FBS" se refiere a suero bovino fetal; "HBSS" se refiere a Solución de Sal Balanceada Hank; "IC₅₀" se refiere a concentración
25 inhibidora máxima media; "IVTI" se refiere a inhibición

objetivo *in vivo*; "MS" se refiere a espectroscopia de masas; "MeOH" se refiere a metanol; "NMR" se refiere a resonancia magnética nuclear; "PBST" se refiere a salina amortiguada de fosfato que contiene Tween-20; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "UVW" se refiere a longitud de onda ultra-violeta, y "XRD" se refiere a difracción de rayos-X.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos ilustrados en la presente son sombrados y numerados usando ya sea ACDLABS o Accelrys Draw 4.1.

Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados como se ilustra en los siguientes esquemas de reacción, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se definen previamente.



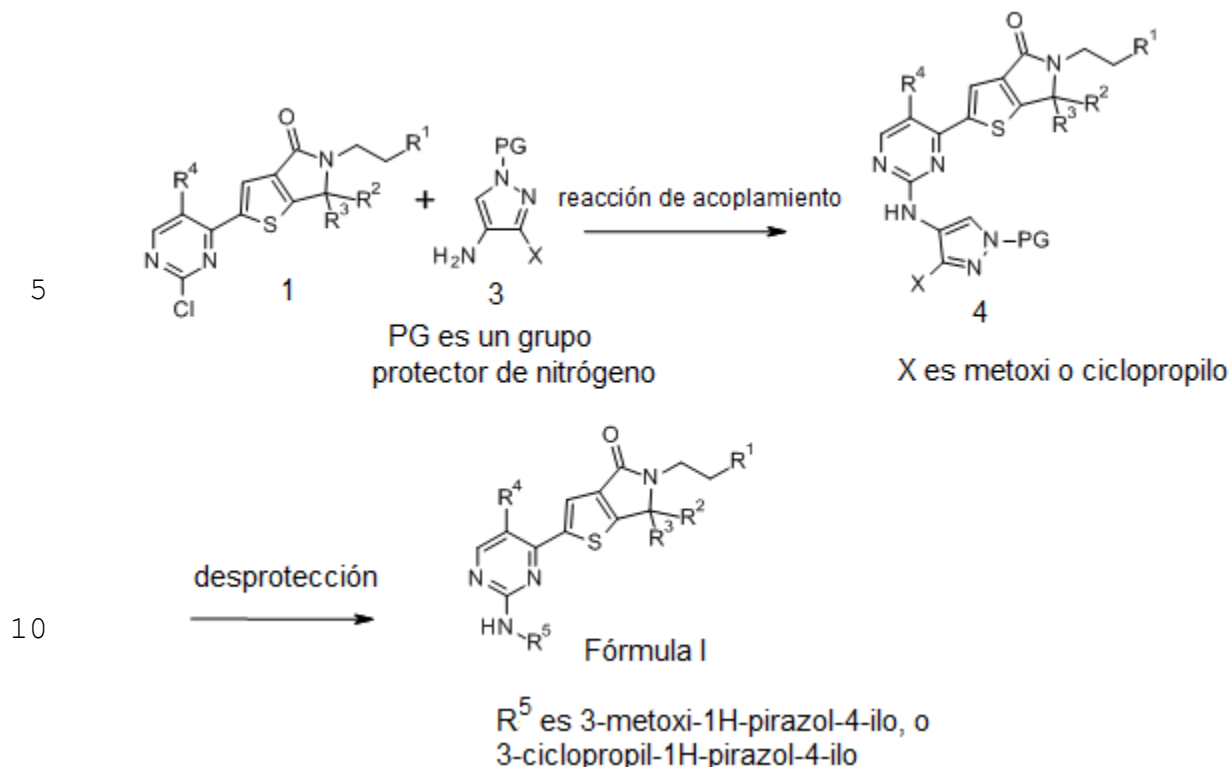
20 **Esquema de reacción 1: Síntesis de compuestos de**
Fórmula I

El Esquema de reacción 1 ilustra la síntesis general de compuestos de Fórmula I. El Compuesto 1 se hace reaccionar con un Compuesto 2 adecuadamente sustituido bajo
 25 condiciones de reacción de acoplamiento o sustitución

aromática bien conocidas para proporcionar un compuesto de
Fórmula I. Más específicamente, el Compuesto 1 se hace
reaccionar con el Compuesto 2 a temperatura elevada en la
presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio,
5 cloruro de isopropilmagnesio, carbonato de cesio, carbonato
de potasio o *terc*-butóxido. Opcionalmente, la introducción de
un agente ligante adecuado tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-
9,9-dimetilxanteno o 2-(di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-
triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenil, y un catalizador
10 adecuado tal como acetato de paladio (II),
tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) o cloro[2-(di-*terc*-
butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-
aminoetil)fenil]paladio(II) en un solvente apropiado tal
como 1,4-dioxano o alcohol *terc*-butílico también puede
15 proporcionar un Compuesto de Fórmula I.

20

25



Esquema de reacción 2: Síntesis de compuestos de Fórmula I cuando R⁵ es 3-metoxi-1H-pirazol-4-ilo o 3-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilo

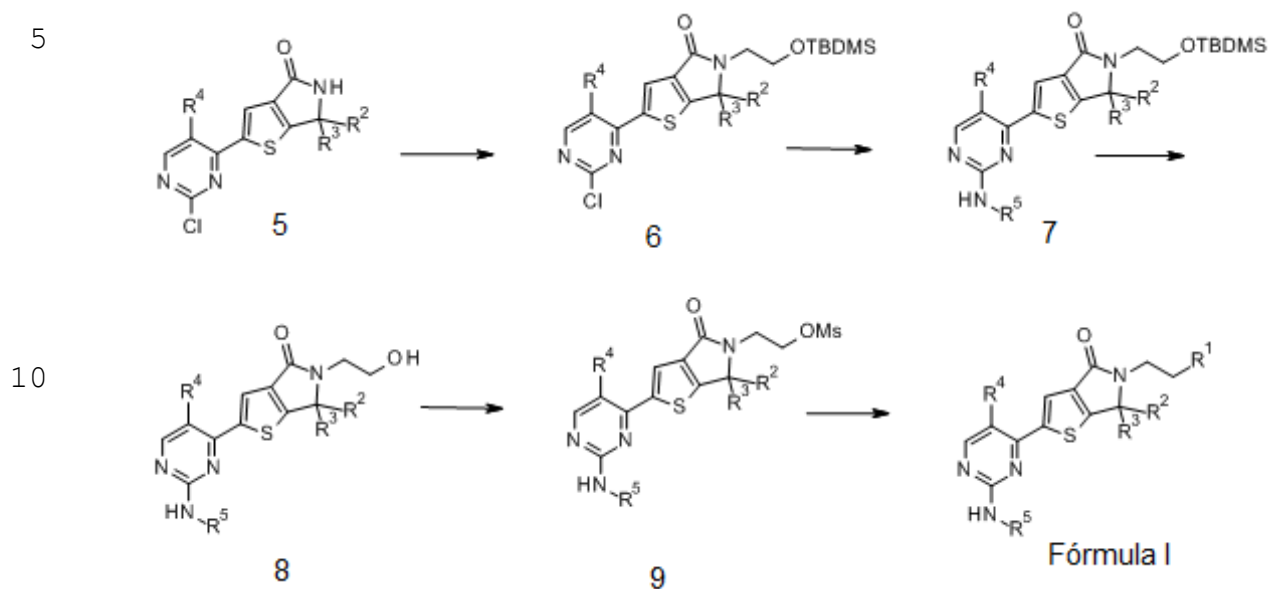
15

El Esquema de reacción 2 ilustra la síntesis de compuestos de Fórmula I cuando R⁵ es 3-metoxi-1H-pirazol-4-ilo o 3-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilo. El Compuesto 1 se hace reaccionar con el Compuesto 3, el cual es una pirazolamina adecuadamente sustituida con grupos protectores de nitrógeno adecuados tales como *terc*-butiloxicarbonilo, bajo condiciones de reacción de acoplamiento bien conocidas como se describe previamente para proporcionar el Compuesto 4. El Compuesto 4 se hace reacción además con un agente desprotector de nitrógeno adecuado tal como cloruro de hidrógeno o ácido

20

25

trifluoroacético en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano o MeOH para proporcionar un compuesto de Fórmula I cuando R⁵ es 3-metoxi-1H-pirazol-4-ilo o 3-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilo.



15 **Esquema de reacción 3: Síntesis alternativa de compuestos de Fórmula I**

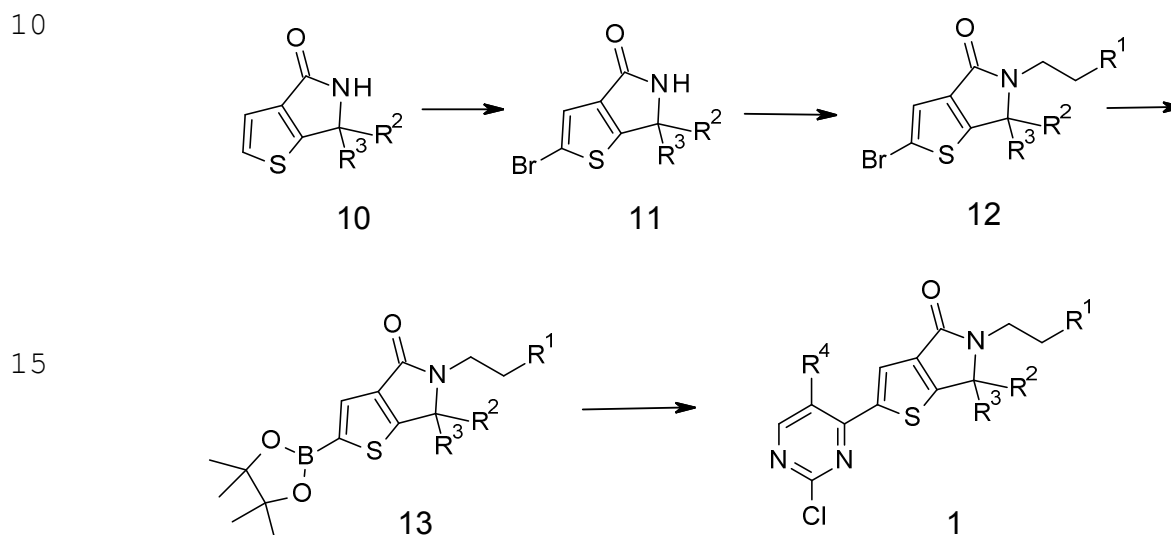
El Esquema de reacción 3 ilustra una síntesis alternativa de compuestos de Fórmula I. El Compuesto 5 se hace reaccionar con (2-bromoetoxi)-*terc*-butildimetilsilano en la presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio en un solvente adecuado tal como DMF para proporcionar el Compuesto 6. El Compuesto 6 entonces se hace reaccionar con un Compuesto 2 adecuadamente sustituido (R⁵-NH₂) bajo condiciones de reacción de acoplamiento bien conocidas como se describe previamente para proporcionar el Compuesto 7. El

20

25

Compuesto 7 se hace reaccionar con un agente de des-

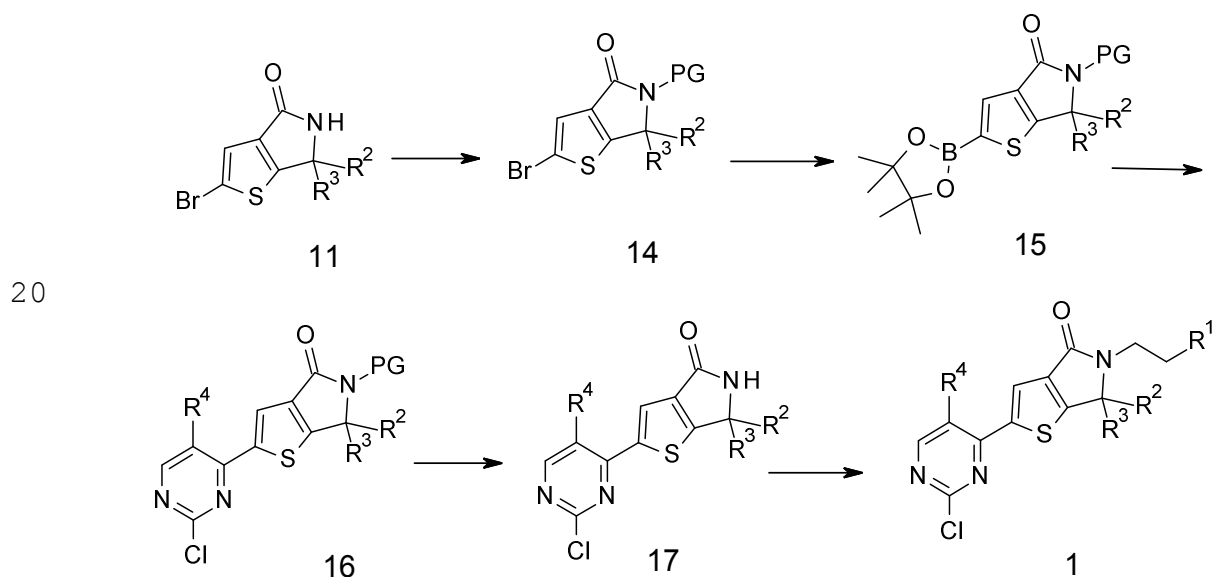
protección adecuado tal como ácido acético en un solvente adecuado tal como una mezcla de THF y agua para proporcionar el Compuesto 8. El Compuesto 8 además se hace reaccionar con cloruro de metansulfonilo en un solvente adecuado tal como DMF en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina para proporcionar el Compuesto 9. El Compuesto 9 se hace reaccionar con una amina adecuada en un solvente adecuado tal como ACN para proporcionar un compuesto de Fórmula I.



Esquema de reacción 4: Síntesis del Compuesto 1

El Esquema de reacción 4 ilustra el método para la síntesis del Compuesto 1. El Compuesto 10 se hace reaccionar con un agente de bromación adecuado tal como N-bromosuccinimida en un solvente adecuado tal como ACN para proporcionar el Compuesto 11. El Compuesto 11 se hace reaccionar con una base adecuada tal como hidruro de sodio o

hidróxido de sodio, y un agente de N-alquilación adecuado tal
 como 4-(2-cloroetil)morfolina para proporcionar el Compuesto
 12. El Compuesto 12 se hace reaccionar con
 bis(pinacolato)diboro, una base adecuada tal como acetato de
 5 potasio, y un catalizador adecuado tal como cloruro de (1,1'-
 bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) en un solvente
 adecuado tal como 1,4-dioxano bajo una temperatura elevada
 para proporcionar el Compuesto 13. El Compuesto 13 se hace
 reaccionar con un compuesto de pirimidina adecuadamente
 10 sustituido tal como 2,4-dicloro-5-metilpirimidina, una base
 adecuada tal como carbonato de potasio, un catalizador
 adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio en un
 solvente adecuado tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua
 bajo una temperatura elevada para proporcionar el Compuesto
 15 1.

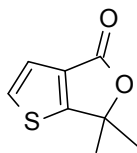


**Esquema de reacción 5: Síntesis alternativa del
Compuesto 1**

El Esquema de reacción 5 ilustra un método alternativo para la síntesis del Compuesto 1. El Compuesto 11 se hace reaccionar con un agente protector de nitrógeno adecuado tal como di-*terc*-butildicarbonato en un solvente adecuado tal como ACN en la presencia de una base adecuada tal como N,N-diisopropiletilamina para proporcionar el Compuesto 14. El Compuesto 14 se hace reaccionar con bis(pinacolato)diboro bajo condiciones de reacción de acoplamiento bien conocidas como se describe previamente para proporcionar el Compuesto 15. El Compuesto 15 se hace reaccionar con un compuesto de pirimidina adecuadamente sustituida bajo condiciones de reacción de acoplamiento bien conocidas como se describe previamente para proporcionar el Compuesto 16. El Compuesto 16 es des-protegido con un agente de des-protección adecuado tal como trifluoroácido acético o cloruro de hidrógeno en un solvente adecuado tal como DCM o 1,4-dioxano para proporcionar el Compuesto 17. El Compuesto 17 se hace reaccionar con un agente de alquilación adecuado tal como 4-(2-bromoetil)morfolina en un solvente adecuado tal como N-metilpirrolidona en la presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio para proporcionar el Compuesto 1.

Preparación 1

6,6-Dimetiltien[2,3-c]furan-4-ona



5

Se enfrió una solución de ácido 3-tiofencarboxílico (250 g, 1.95 mol) en THF (9750 mL) a -70°C en un matraz de 3 cuellos de 20 L. A esta solución, se agregó n-butil litio (2.5 M en hexano, 1872 mL, 4.68 mol) lentamente mientras se mantiene la temperatura debajo de -55°C . Se agitó la mezcla de reacción por una hora a -70°C . Se agregó acetona (187 mL, 2.55 mol) lentamente a -70°C . La mezcla de reacción se dejó calentar a 0°C y se agitó por tres horas a 0°C . A la solución resultante, se agregó HCl 4 M (1500 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de tierra diatomácea y se lavó la almohadilla con tolueno (3 x 500 mL). Se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se disolvió el residuo crudo resultante en tolueno (3750 mL) y agua (250 mL) y se agregó ácido p-toluen sulfónico (100.1 g, 0.526 mol) a temperatura ambiente. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción por 16 horas a 100°C . Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida a 50°C . Se disolvió el residuo resultante en agua y se extrajo

10

15

20

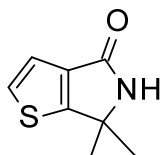
25

con EtOAc (2 x 10 L). Se lavó la capa orgánica con bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo filtrado bajo presión reducida a 50 °C para proporcionar el compuesto del título 200 g (61%) como un líquido viscoso marrón. MS (m/z): 169 (M+1).

Preparación 2

6,6-Dimetil-5H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona

10



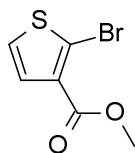
15

20

Se cargó una autoclave de 5 L con una solución de 6,6-dimetiltien[2,3-c]furan-4-ona (150 g, 0.891 mol) en hidróxido de amonio (1000 ml). En un ambiente cerrado, se llevó a la mezcla de reacción cuidadosamente a una temperatura de 200 °C y se agitó por cuatro horas a 200 °C. Después de cuatro horas, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se liberó el gas amoníaco. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM (3 x 750 mL). Se lavó la capa orgánica con agua (1 x 750 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo filtrado bajo presión reducida a 50 °C para dar el compuesto del título 100 g (67%). MS (m/z): 168 (M+1).

Preparación 3

2-bromotiofen-3-carboxilato de metilo



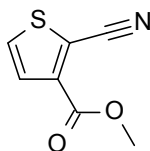
5

Se trató una solución de ácido 2-bromo-3-tiofencarboxílico (10.1 g, 49 mmol) en MeOH (100 mL) con ácido sulfúrico (2.5 mL, 45 mmol). Se calentó la reacción a reflujo durante la noche. Se concentró la mezcla bajo presión reducida para remover el solvente orgánico y se vertió la mezcla resultante en agua enfriada con hielo. Se extrajo la solución fría con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua seguido por una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se secó la solución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo filtrado bajo presión reducida para dar el compuesto del título 10.77 g (100%). ^1H NMR (400.15 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).

15

Preparación 4

2-cianotiofen-3-carboxilato de metilo



20

Se calentó una mezcla de 2-bromotiofen-3-carboxilato de metilo (28 g, 128 mmol) y cianuro de cobre (15

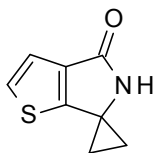
25

g, 167 mmol) en N-metilpirrolidona (130 mL) a 120 °C durante la noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Se lavó la solución orgánica con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 25% de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título 15.2 g (71%). ¹H NMR (400.15 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J=5 Hz, 1H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

10

Preparación 5

Espiro[5H-tien[2,3-c]pirrol-6,1'-ciclopropan]-4-ona



15

Se trató a -70 °C una solución de 2-cianotiofen-3-carboxilato de metilo (13.7 g, 79 mmol) y tetra(isopropóxido) de titanio (24.8 g, 87.4 mmol) en éter dietílico (330 mL) con una solución de bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico, 58 mL, 175 mmol). Se agitó la mezcla de reacción por 60 minutos. Se removió el baño enfriante y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante una hora. Se agregó eterato trifluoruro de boro (22.6 mL, 159 mmol) y se agitó la mezcla por una hora adicional. Se apagó la reacción con ácido clorhídrico 1 N (240 mL) y se agitó durante la noche. Se separó la capa orgánica y nuevamente se

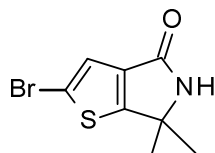
25

extrajo la capa acuosa con éter adicional. Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y NaCl saturado. Se secó la solución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo
 5 filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC en una columna C18 (Columna: 275 g; Fase Móvil: A) 0.10% de ácido fórmico en agua, B) 0.10% de ácido fórmico en ACN; Gradiente: 5-35% B; Velocidad de Flujo: 80 mL/min) para dar el compuesto del título 1.02 g (35%). ^1H NMR (400.15 MHz,
 10 DMSO- d_6) δ 8.43 (bs, 1H), 7.53 (d, $J=5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=5$ Hz, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.38 (m, 2H).

Preparación 6

2-Bromo-6,6-dimetil-5H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona

15



20

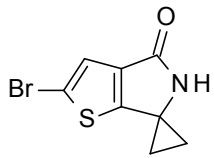
25

A un matraz de 20 L que contiene 6,6-dimetil-5H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona (835 g, 4.99 mol) se agregó ACN (10000 mL) y se enfrió la solución a 10 °C. Se agregó N-bromosuccinimida (444.4 g, 2.49 mol) en cuatro porciones iguales a la mezcla de reacción y se agitó por seis horas a 25 °C. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se sometió a suspensión el compuesto resultante en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 4.1 L). Se lavaron los
 extractos orgánicos combinados con agua (3 x 4.1 L) y NaCl

saturado (4.1 L), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se almacenó la solución orgánica para combinación con lotes adicionales.

Usando el mismo proceso como el anterior, se prepararon dos lotes adicionales partiendo con 650 g y 835 g 6,6-dimetil-5H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona respectivamente. Se combinaron las soluciones orgánicas de todas las tres corridas y se concentraron bajo presión reducida a 50 °C para proporcionar 2-bromo-6,6-dimetil-5H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona como material pegajoso marrón. Se sometió a suspensión el producto resultante en éter dietílico/hexano (2:1 v/v) y se filtró para proporcionar el compuesto del título 1542 g (45%). MS (m/z): 246/248 (M+1/M+3).

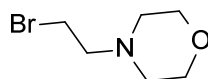
El siguiente compuesto se preparó esencialmente por el método de la Preparación 6.

Prep. No.	Nombre de Compuesto	Estructura	MS (m/z):
7	2-Bromoespiro[5H-tien[2,3-c]pirrol-6,1'-ciclopropan]-4-ona		244/246 (M+1/M+3)

Preparación 8

Bromhidrato de 4-(2-Bromoetil)morfolino

H-Br

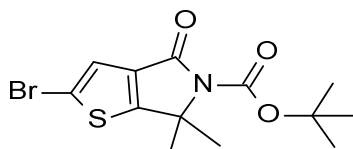


Se trató una solución de dibromuro de
 5 trifenilfosfina (124 g, 293 mmol) en DCM (2.44 L) con una
 solución de 4-morfolinoetanol (32 g, 244 mmol) en DCM (60 mL)
 por goteo durante una hora mientras se mantiene la
 temperatura de reacción debajo de 25 °C. Se agitó la mezcla
 durante la noche a temperatura ambiente. Se condujo una
 10 reacción adicional como la anterior partiendo con 4-
 morfolinoetanol (10 g, 76 mmol), se ajustaron los reactivos
 apropiadamente. Se combinaron las mezclas de reacción y se
 recolectaron los sólidos por filtración a vacío para dar el
 compuesto del título 76.7 g (84%). ¹H NMR (399.8 MHz, DMSO-*d*₆)
 15 δ 4.05 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.78 (t, J=7 Hz, 1H), 3.67 (t,
 J=7 Hz, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.26 (m, 2H).

Preparación 9

2-bromo-6,6-dimetil-4-oxo-tien[2,3-c]pirrol-5-
 carboxilato de *terc*-butilo

20



Método sintético 1:

Se trató una solución de 2-bromo-6,6-dimetil-5H-
 25 tien[2,3-c]pirrol-4-ona (25 g, 102 mmol), 4-

dimetilaminopiridina (1.25 g, 10 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (24 mL, 138 mmol) en ACN (481 mL) con di-*terc*-butilodicarbonato (35 g, 162 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se diluyó la mezcla con hexano, se filtró la mezcla a través de una almohadilla de gel de sílice y se eluyó la almohadilla con hexano seguido por 20% de DCM en hexano. Se concentró lo filtrado a sequedad para dar el compuesto del título 36.5 g (93%) como un aceite anaranjado. ¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (s, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.58 (s, 9H).

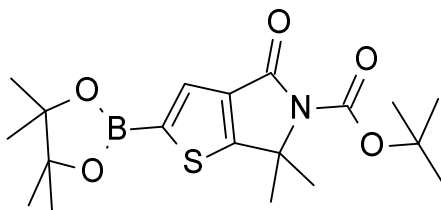
Método sintético 2:

Se trató una solución de 2-bromo-6,6-dimetil-5H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona (200 g, 813 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (9.93 g, 81 mmol) y di-*terc*-butilodicarbonato (266 g, 1219 mmol) en ACN (2 L) por goteo con N,N-diisopropiletilamina (213 mL, 1219 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por cuatro horas. Se calentó la reacción a 30 °C por dos horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó la solución orgánica resultante dos veces con agua (300 mL) seguido por NaCl saturado (300 mL). Se secó la solución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo filtrado bajo presión

reducida. Se purificó el residuo en una almohadilla de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-20% de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título 253 g (90%). MS (m/z): 290/292 (M-isobuteno+1/M-isobuteno+3). ^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (s, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.58 (s, 9H).

Preparación 10

6,6-dimetil-4-oxo-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tien[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de *terc-butilo*

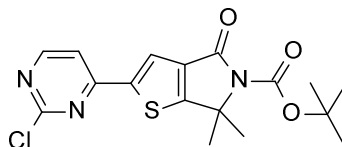


Se desgasificó una mezcla de 2-bromo-6,6-dimetil-4-oxo-tien[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de *terc-butilo* (114 g, 329 mmol), bis(pinacolato)diboro (125 g, 494 mmol) y acetato de potasio (97 g, 988 mmol) en 1,4-dioxano (1.6 L) con nitrógeno por 10 minutos. Se agregó cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen)paladio(II) (5.38 g, 6.6 mmol) y se calentó la mezcla a 90 °C por cuatro horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. Se concentró lo filtrado y entonces se trató el residuo con 10% de EtOAc en hexano. Se recolectó lo precipitado por filtración a vacío para dar el compuesto del título 65.8 g (40%). MS (m/z): 338 (M-isobuteno+1).

Preparación 11

2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-4-oxo-
tien[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de *terc-butilo*

5

Método sintético 1:

Se desgasificó una mezcla de 2-bromo-6,6-dimetil-4-oxo-tien[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de *terc-butilo* (36 g, 104 mmol), bis(pinacolato)diboro (59.8 g, 235 mmol) y acetato de potasio (33.2 g, 338 mmol) en 1,4-dioxano (520 mL) con nitrógeno por 10 minutos. Se agregó cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen)paladio(II) (4.45 g, 5.5 mmol) y se calentó la mezcla a 90 °C. Se calentó la mezcla a 90 °C por dos horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se agitó por tres horas. Se agregó 2,4-dicloropirimidina (22 g, 145 mmol) seguido por una solución de carbonato de potasio (20.4 g, 147 mmol) en agua (83 mL). Se desgasificó la mezcla resultante con nitrógeno por 10 minutos. Se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1.59 g, 1.38 mmol) y se calentó la mezcla a 90 °C por dos horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. Se lavó lo filtrado con tres porciones de agua y una porción de NaCl saturado. Se concentraron los orgánicos bajo presión reducida. Se purificó

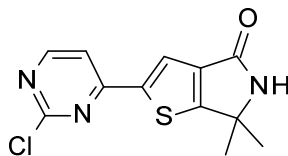
el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-25% de EtOAc en DCM para dar el compuesto del título 11 g (59%). MS (m/z): 324 (M-isobuteno+1).

5 Método sintético 2

Se desgasificó una mezcla de 6,6-dimetil-4-oxo-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tien[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de *terc-butilo* (11.7 g, 30 mmol), 2,4-dicloropirimidina (13 g, 89 mmol), carbonato de potasio (20.4 g, 147 mmol), y agua (50 mL) en 1,4-dioxano (100 mL) con nitrógeno por 10 minutos. Se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio (2.58 g, 2.2 mmol) y se calentó la mezcla a 87 °C por 1.5 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con EtOAc (1 L) y se lavó la solución resultante con agua y NaCl saturado. Se secó la solución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se trató el residuo con 30% de EtOAc en hexano (200 mL) y se recolectó lo precipitado resultante por filtración a vacío para dar el compuesto del título 7.6 g (67%). MS (m/z): 324 (M-isobuteno+1).

Preparación 12

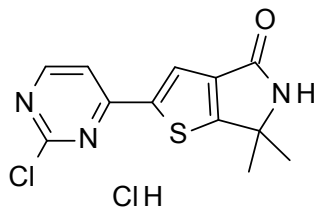
2-(2-Cloropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona



Se agitó una mezcla de 2-(2-cloropirimidin-4-il)-
 5 6,6-dimetil-4-oxo-tien[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de *terc-*
butilo (6.36 g, 16.7 mmol) y ácido de trifluoroacético (25
 mL) en DCM (25 mL) a temperatura ambiente por dos horas. Se
 concentró la mezcla bajo presión reducida y se diluyó el
 residuo con DCM. Se dividió la mezcla con solución de
 10 bicarbonato de sodio acuoso saturado y se recolectaron los
 sólidos de la emulsión bifásica. Se lavaron los sólidos con
 éter y se secaron bajo vacío a 50 °C durante la noche para
 dar el compuesto del título 4.65 g (99%). MS (m/z): 280
 (M+1).

15 **Preparación 13**

Clorhidrato de 2-(2-Cloropirimidin-4-il)-6,6-
 dimetil-5H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona

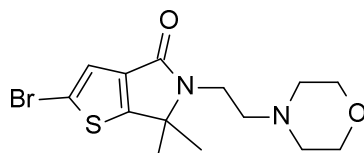


Se calentó una solución de 2-(2-cloropirimidin-4-
 il)-6,6-dimetil-4-oxo-tien[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de
terc-butilo (66.7 g, 176 mmol) y cloruro de hidrógeno (4 M en
 25 1,4-dioxano, 263 mL, 1054 mmol) en 1,4-dioxano (585 mL) a 30

°C por cinco horas. Se removió el elemento de calentamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Lentamente se agregó hexano (800 mL) a la mezcla de reacción. Se agitó la suspensión resultante por 10 minutos y se recolectaron los sólidos por filtración a vacío. Se secó lo sólido bajo vacío para dar el compuesto del título 56 g (100%). MS (m/z): 280 (M+1).

Preparación 14

2-Bromo-6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)tien[2,3-c]pirrol-4-ona



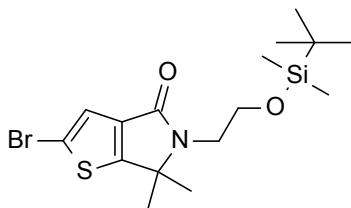
Se agregó hidróxido de sodio (160 g, 4 mol) al agua (250 mL) y se agitó la mezcla hasta que se produjo una solución clara. Se agregó 1,4-dioxano (2 L) seguido por 2-bromo-6,6-dimetil-5H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona (215 g, 874 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (300 g, 812 mmol) y clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolino (300 g, 1564 mmol). Se calentó la mezcla a 80 °C por una hora. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con agua (2 L) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 2 L). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se agregó DCM (2 L) y hexano

(2 L) y se lavó la solución orgánica resultante con NaCl saturado (2 x 1 L). Se concentró la solución orgánica bajo presión reducida a un volumen mínimo. Se filtraron los sólidos para dar el compuesto del título 180 g (57%). MS (m/z): 359/361 (M+1/M+3).

Preparación 15

2-Bromo-5-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxietil]-6,6-dimetil-tien[2,3-c]pirrol-4-ona

10

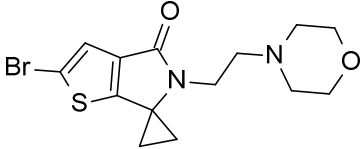


Se trató una suspensión de hidruro de sodio (60 % en peso en aceite mineral, 3.9 g, 97.5 mmol) en DMF (203 mL) a 0 °C con 2-bromo-6,6-dimetil-5H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona (20 g, 81.3 mmol) seguido por (2-bromoetoxi)-*terc*-butildimetilsilano (23.3 g, 97.5 mmol). Se agitó la reacción a 0 °C por una hora. Se removió el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se apagó la mezcla de reacción con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Se lavó la solución orgánica con NaCl saturado. Se secó la solución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20% de EtOAc en hexano para dar el

compuesto del título 26 g (79%). MS (m/z): 404/406 (M+1/M+3).

El siguiente compuesto se preparó esencialmente por el método de Preparación 15.

5

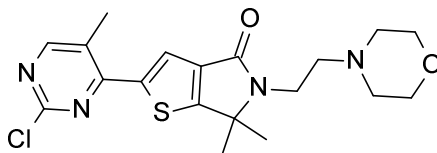
Prep. No.	Nombre de Compuesto	Estructura	MS (m/z):
16	2'-Bromo-5'-(2-morfolinoetil)espiro[ciclopropan-1,6'-tien[2,3-c]pirrol]-4'-ona		357/359 (M+1/M+3)

10

Preparación 17

2-(2-Cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)tien[2,3-c]pirrol-4-ona

15



20

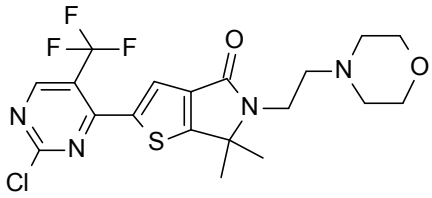
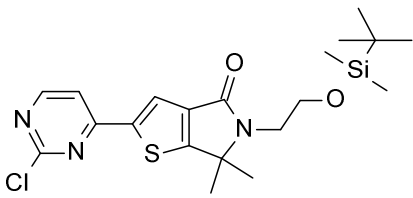
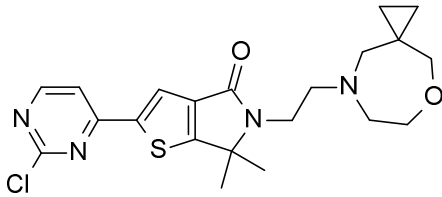
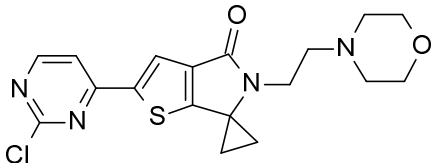
25

Se desgasificó una mezcla de 2-bromo-6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)tien[2,3-c]pirrol-4-ona (5.76 g, 16 mmol), bis(pinacolato)diboro (4.88 g, 19.2 mmol) y acetato de potasio (4.86 g, 48 mmol) en 1,4-dioxano (80 mL) con nitrógeno por 20 minutos. Se agregó cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen)paladio(II) (668 mg, 0.80 mmol) y se calentó la mezcla a 90 °C durante la noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se concentró lo filtrado y entonces se trató el residuo con EtOAc. Lo precipitado se recolectó por filtración a vacío. A lo sólido (3.7 g) se

agregó 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (1.5 g, 9.1 mmol), 1,4-dioxano (50 mL), carbonato de potasio (3.8 g, 27 mmol) y agua (33 mL). Se desgasificó la mezcla resultante con nitrógeno por 20 minutos. Se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio (790 mg, 0.68 mmol) y se calentó la mezcla a 90 °C por dos horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Se lavó la solución orgánica con NaCl saturado. Se secó la solución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en EtOAc para dar el compuesto del título 1.82 g (19%). MS (m/z): 407 (M+1).

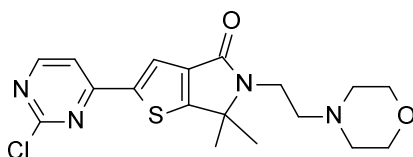
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método de Preparación 17.

Prep. No.	Nombre de Compuesto	Estructura	MS (m/z) :
18	2-(2,5-Dicloropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)tien[2,3-c]pirrol-4-ona		427 (M+1)
19	2-(2-Cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)tien[2,3-c]pirrol-4-ona		411 (M+1)

5	20	2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)tien[2,3-c]pirrol-4-ona		461 (M+1)
10	21	5-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		438 (M+1)
15	22	2-(2-Cloropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[2-(5-oxa-8-azaespiro[2.6]nonan-8-il)etil]tien[2,3-c]pirrol-4-ona		433 (M+1)
20	23	2'-(2-Cloropirimidin-4-il)-5'-(2-morfolinoetil)espiro[ciclopropan-1,6'-tien[2,3-c]pirrol]-4'-ona		391 (M+1)

Preparación 24

2-(2-Cloropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)tien[2,3-c]pirrol-4-ona



Método sintético 1:

Se desgasificó una mezcla de 2-bromo-6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)tien[2,3-c]pirrol-4-ona (200 g, 557 mmol), bis(pinacolato)diboro (200 g, 788 mmol) y acetato de potasio (200 g, 2038 mmol) en 1,4-dioxano (1 L) con nitrógeno por 15 minutos. Se agregó cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen)paladio(II) (20 g, 27 mmol) y se calentó la mezcla a 90 °C. Se calentó la mezcla a 90 °C por una hora. Se enfrió la reacción a 50 °C y se agregó carbonato de potasio (250 g, 1809 mmol), 2,4-dicloropirimidina (230 g, 1543 mmol) y agua (300 mL). Se calentó la mezcla a 90 °C por una hora. Se enfrió la mezcla a 35 °C y se agregó agua (700 mL). Se extrajo la mezcla de reacción con DCM (2 L). La solución acuosa se extrajo nuevamente con DCM (500 mL). Se secaron las soluciones orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con 10% de EtOAc en hexano (2 L) y se agitó por una hora. Se decantó el licor madre y se enjuagaron los sólidos con hexano (500 mL). Se disolvieron los sólidos en DCM (300 mL) y lentamente se agregaron hexanos (2 L). Se recolectaron los sólidos resultantes por filtración a vacío y se secaron para dar el compuesto del título 150 g (65%). MS (m/z): 393 (M+1).

Método sintético 2:

Se enfrió una mezcla de clorhidrato de 2-(2-

cloropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona
(10 g, 32 mmol) y yoduro de tetrabutylamonio (1.17 g, 3.16
mmol) en N-metilpirrolidona (211 mL) a 0 °C usando un baño de
agua fría. Se agregó hidruro de sodio (60 % en peso en aceite
5 mineral, 5.06 g, 126.5 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla
a 0 °C por 10 minutos y entonces se agregó bromhidrato de 4-
(2-bromoetil)morfolino (13.9 g, 50.6 mmol). Se removió el
baño de hielo y se agitó la mezcla por cuatro horas. Se apagó
la mezcla de reacción con cloruro de amonio acuoso saturado y
10 se diluyó la mezcla con agua (1 L). Se extrajo la mezcla con
acetato de isopropilo (4 x 700 mL). Se secaron los extractos
orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro, se
filtraron y se concentró lo filtrado bajo presión reducida.
Se agregó 20% de EtOAc en hexano y se agitó la mezcla por una
15 hora. Se recolectó lo sólido por filtración a vacío y se secó
para dar el compuesto del título 8.6 g (69%). MS (m/z): 393
(M+1).

Método sintético 3:

Se trató una solución de 2-(2-cloropirimidin-4-il)-
20 6,6-dimetil-5H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona (500 mg, 1.4 mmol) en
DMF (14 mL) con hidruro de sodio (60 % en peso en aceite
mineral, 129 mg, 3.2 mmol). Se agitó la mezcla por 10 minutos
y entonces se agregó clorhidrato de 4-(2-bromoetil)morfolino
(412 mg, 1.8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a
25 temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió la mezcla a

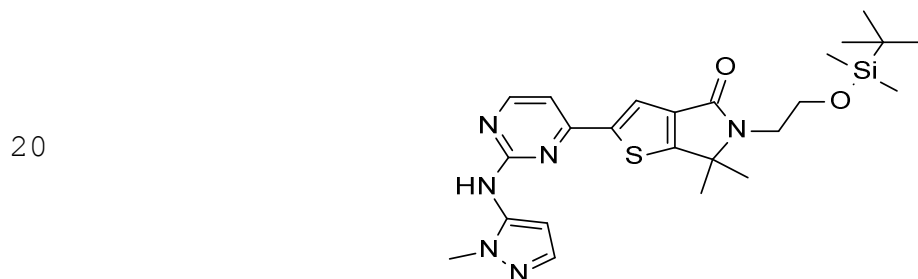
0 °C y se agregó clorhidrato de 4-(2-bromoetil)morfolino (165 mg, 0.7 mmol) seguido por hidruro de sodio (60 % en peso en aceite mineral, 14 mg, 0.4 mmol). Se removió el baño de hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche.

5 Se agregó hidruro de sodio (60 % en peso en aceite mineral, 14 mg, 0.4 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente por cinco horas. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos con 5% de cloruro de litio acuoso. Se concentró la

10 solución orgánica bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título 524 mg (93%). MS (m/z): 393 (M+1).

Preparación 25

15 5-[2-[*terc-butil*(dimetil)silil]oxietil]-6,6-dimetil-2-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]tien[2,3-c]pirrol-4-ona



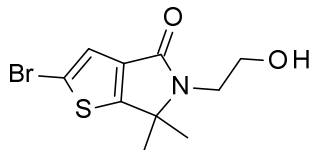
Se desgasificó una mezcla de 5-[2-[*terc-butil*(dimetil)silil]oxietil]-2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,6-

25 dimetil-tien[2,3-c]pirrol-4-ona (6 g, 13.7 mmol), 2-

metilpirazol-3-amina (1.60 g, 16.4 mmol), carbonato de cesio (8.92 g, 27.4 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (790 mg, 1.37 mmol) y 1,4-dioxano (150 mL) con nitrógeno por 10 minutos. Se agregó acetato de paladio(II) (610 mg, 2.74 mmol) y se calentó la mezcla a 90 °C por 2.5 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con 10% de MeOH en DCM y se agitó la mezcla por 15 minutos. Se filtró la mezcla a través de CELITE® y se lavaron los sólidos con 10% de MeOH en DCM. Se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 60-100% de EtOAc en DCM para dar el compuesto del título 5.73 g (84%). MS (m/z): 499 (M+1).

Preparación 26

2-Bromo-5-(2-hidroxietil)-6,6-dimetil-tien[2,3-c]pirrol-4-ona



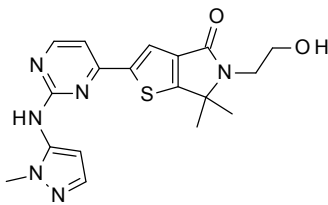
20

Se trató 2-bromo-5-[2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxietil]-6,6-dimetil-tien[2,3-c]pirrol-4-ona (26 g, 64 mmol) en THF (40 mL) con ácido acético (120 mL) y agua (40 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo

25

presión reducida. Se diluyó el residuo con EtOAc y se lavó la solución resultante con bicarbonato de sodio acuoso saturado seguido por NaCl saturado. Se secó la solución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo
 5 filtrado para dar el compuesto del título 18.97 g (100%). MS (m/z): 290/292 (M+1/M+3).

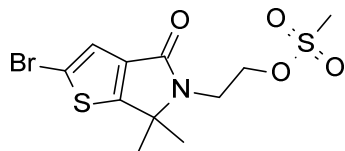
El siguiente compuesto se preparó esencialmente por el método de Preparación 26.

10	Prep. No.	Nombre de Compuesto	Estructura	Comentarios	MS (m/z):
15	27	5-(2-Hidroxietil)-6,6-dimetil-2-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]tien[2,3-c]pirrol-4-ona		4 N HCl dioxano se usó.	385 (M+1)

Preparación 28

Metansulfonato de 2-(2-Bromo-6,6-dimetil-4-oxo-tien[2,3-c]pirrol-5-il)etilo

20



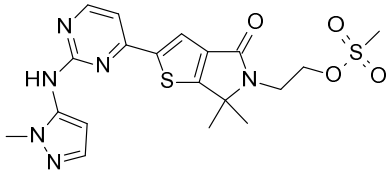
25

Se enfrió una solución de 2-bromo-5-(2-hidroxietil)-6,6-dimetil-tien[2,3-c]pirrol-4-ona (18.97 g, 65.4 mmol) en DCM (300 mL) a 0 °C. Se trató la mezcla con

trietilamina (13.7 mL, 98.1 mmol) y cloruro de metansulfonilo (8.24 g, 71.9 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C por dos horas. Se lavó la solución con agua y NaCl saturado. Se secó la solución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título 23.8 g (99%). MS (m/z): 368/370 (M+1/M+3).

El siguiente compuesto se preparó esencialmente por el método de Preparación 28.

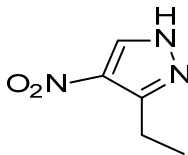
15

Prep. No.	Nombre de Compuesto	Estructura	MS (m/z) :
29	Metansulfonato de 2-[6,6-Dimetil-2-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-4-oxo-tien[2,3-c]pirrol-5-il]etilo		463 (M+1)

Preparación 30

3-Etil-4-nitro-1H-pirazol

20

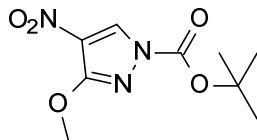


Se disolvió 3-etil-1H-pirazol (1 g, 10.4 mmol) en sulfúrico ácido (5 mL) y se enfrió la mezcla a -5 °C. Entonces se agregó nitrato de potasio (1.16 g, 11.4 mmol) en

porciones a la mezcla. Se agitó la mezcla durante la noche mientras se permitió calentarse lentamente a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se apagó lentamente con hidróxido de amonio hasta que el pH es aproximadamente 10. Se recolectó lo sólido resultante por filtración a vacío y se lavó con una cantidad pequeña de agua. Se enfrió lo filtrado a 0 °C y entonces se recolectó lo sólido a partir de lo filtrado por filtración a vacío y se lavó con una cantidad pequeña de agua. Se combinaron los sólidos y se disolvió en DCM. Se secó la solución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se co-evaporó una vez con éter dietílico para dar el compuesto del título 1.34 g (91%). MS (m/z): 140 (M-1).

Preparación 31

3-metoxi-4-nitro-pirazol-1-carboxilato de *terc-butilo*



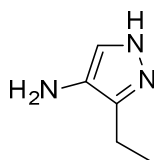
Se trató una suspensión de 5-metoxi-4-nitro-1H-pirazol (3 g, 21 mmol), di-*terc-butil*-dicarbonato (6.9 g, 31.6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1.28 g, 10.5 mmol) en DCM (300 mL) con trietilamina (5.85 mL, 42 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se

purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 1-10% de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título 3.48 g (68%). ^1H NMR (399.8 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.10 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

5

Preparación 32

3-Etil-1H-pirazol-4-amina



10

Se trató una suspensión de paladio (5 % en peso en carbono, 450 mg, 0.21 mmol) en EtOH (21 mL) con 3-etil-4-nitro-1H-pirazol (300 mg, 2.13 mmol). Se agitó la mezcla resultante bajo una atmósfera de hidrógeno por 6.5 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de CELITE® y se enjuagaron los sólidos con EtOH adicional. Se concentró lo filtrado bajo presión reducida para dar el compuesto del título 240 g (99%). ^1H NMR (400.1 MHz, CD_3CN) δ 7.02 (s, 1H), 2.54 (q, $J=7$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J=7$ Hz, 9H).

15

20

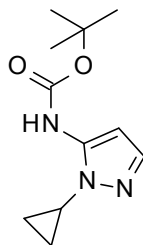
El siguiente compuesto se preparó esencialmente por el método de Preparación 32.

Prep. No.	Nombre de Compuesto	Estructura	MS (m/z) :
33	4-amino-3-metoxi-pirazol-1-carboxilato de <i>terc-butilo</i>		214 (M+1)

25

Preparación 34

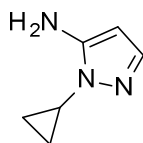
N-(2-ciclopropilpirazol-3-il)carbamato de *terc-butilo*



Se enfrió una solución de ácido de 2-ciclopropilpirazol-3-carboxílico (4 g, 26 mmol) en THF (35 mL) a 0 °C y entonces se agregó trietilamina (5.5 mL, 39 mmol) seguido por azida de difenilfosfónico (8.5 mL, 39 mmol). Se agitó la mezcla por cuatro horas mientras se calentó de la temperatura de reacción a temperatura ambiente lentamente. Se agregó *alcohol terc-butílico* (4.99 mL) y se calentó la mezcla a 70 °C por 18 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-20% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título 5.39 g (92%). MS (m/z): 224 (M+1).

Preparación 35

2-Ciclopropilpirazol-3-amina

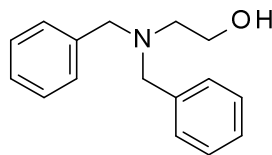


Se trató una solución de N-(2-ciclopropilpirazol-3-il)carbamato de *terc-butilo* (5.39 g, 24 mmol) en DCM (12 mL) con ácido trifluoroacético (16 mL, 213 mmol). Se agitó la solución a temperatura ambiente por una hora. Se concentró la
5 mezcla de reacción bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM y se trató con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que el pH de la fase acuosa persiste a >7. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la mezcla
10 y se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se concentró la fase acuosa bajo presión reducida. Se combinaron los residuos de las fases orgánica y acuosa y se purificaron por cromatografía en columna de fase inversa (Columna: 130 g C18; Fase Móvil: A) agua, B) ACN; Gradiente: 0-20% B). Se
15 concentraron las fracciones y se disolvió el residuo en 25% de MeOH en DCM. Se filtró la mezcla y se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc y se agregó agua. Se separaron las capas y nuevamente se extrajo la capa acuosa con EtOAc (8 x 100 mL). Se
20 concentró el extracto orgánico combinado bajo presión reducida para dar el compuesto del título 2.27 g (76%).

^1H NMR (400.1 MHz, CD_3CN) δ 7.02 (d, $J=2$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J=2$ Hz, 1H), 4.28 (bs, 2H), 3.10 (m, 1H), 0.96 (m, 4H).

Preparación 36

2-(Dibencilamino)etanol



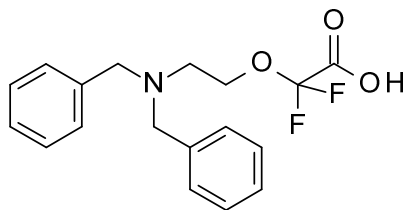
5

Se trató una mezcla de 2-(bencilamino)etanol (0.95 mL, 6.6 mmol) en ACN (35 mL) en carbonato de potasio (1.83 g, 13.2 mmol) seguido por bromuro de bencilo (1.18 mL, 9.89 mmol). Se calentó las mezclas de reacción a 80 °C por 1.5 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se filtró la mezcla. Se concentró lo filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-30% de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título 1.7 g (100%). MS (m/z): 242 (M+1).

15

Preparación 37

Ácido 2-[2-(Dibencilamino)etoxi]-2,2-difluoro-acético



20

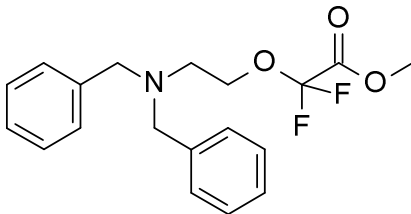
Se trató una solución de 2-(dibencilamino)etanol (1.5 g, 6.2 mmol) y ácido cloro-2,2-difluoro-acético de sodio (950 mg, 6.19 mmol) en THF (12 mL) a 0 °C con hidruro de

25

sodio (60 % en peso en aceite mineral, 500 mg, 12.5 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche. Se agregó hidruro de sodio adicional (60 % en peso en aceite mineral, 120 mg, 3 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó el calentamiento por una hora adicional. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla con éter dietílico. Se separaron las capas y se ajustó la capa acuosa a pH 6 con ácido clorhídrico 6 N. Se extrajo la solución acuosa con EtOAc. Se combinaron todas las soluciones orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la mezcla y se concentró lo filtrado bajo presión reducida para dar el compuesto del título 1.03 g (49%). MS (m/z): 336 (M+1).

Preparación 38

2-[2-(dibencilamino)etoxi]-2,2-difluoro-acetato de metilo



20

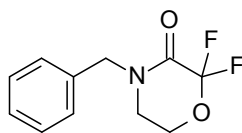
Se trató una solución de ácido 2-[2-(dibencilamino)etoxi]-2,2-difluoro-acético (100 mg, 0.298 mmol) en tolueno (9 mL) y MeOH (2 mL) con (trimetilsilil)diazometano (2 M en hexano, 0.16 mL, 0.32 mmol) por goteo. Se agitó la mezcla por 15 minutos a

temperatura ambiente. Se apagó la reacción con acético ácido (0.1 mL) y se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para dar el compuesto del título 102 mg (98%). MS (m/z): 350 (M+1).

5

Preparación 39

4-Bencil-2,2-difluoro-morfolin-3-ona



10

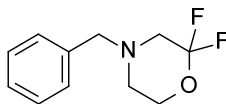
Se trató una suspensión de paladio (10% en carbono, 50 mg, 0.141 mmol) en EtOH (15 mL) con 2-[2-(dibencilamino)etoxi]-2,2-difluoro-acetato de metilo (485 mg, 1.39 mmol) en EtOH (15 mL). Se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de CELITE® y se concentró lo filtrado bajo presión reducida para dar el compuesto del título 294 mg (93%). MS (m/z): 228 (M+1).

15

Preparación 40

4-Bencil-2,2-difluoro-morfolino

20



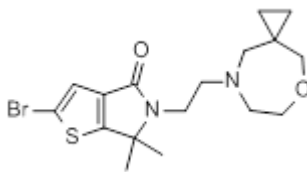
25

Se trató una solución de 4-bencil-2,2-difluoro-morfolin-3-ona (290 mg, 1.28 mmol) en THF (13 mL) con complejo boro sulfuro de dimetilo (2 M en THF, 3.06 mL, 6.12

mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 55 °C por 3.5 horas y entonces se removió lo calentado y se continuó la agitación durante la noche. Se calentó la mezcla de reacción a 55 °C por unas dos horas adicionales. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se apagó por la adición por goteo de ácido clorhídrico (6 N, 3.06 mL, 18.4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C por una hora. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó la mezcla con agua y se ajustó el pH a 12 con hidróxido de sodio 2 N. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo filtrado bajo presión reducida para dar el compuesto del título 120 mg (44%). MS (m/z): 214 (M+1).

Preparación 41

2-Bromo-6,6-dimetil-5-[2-(5-oxa-8-azaespiro[2.6]nonan-8-il)etil]tien[2,3-c]pirrol-4-ona

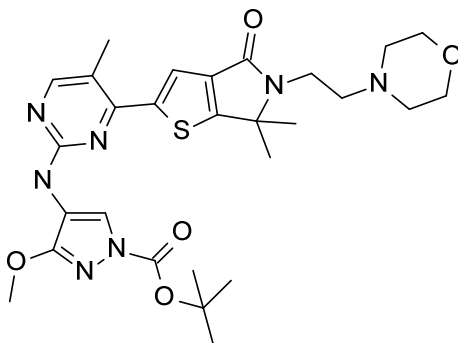


Se calentó una mezcla de metansulfonato de 2-(2-bromo-6,6-dimetil-4-oxo-tien[2,3-c]pirrol-5-il)etil (2.76 g, 6.9 mmol) y 5-oxa-8-azaespiro[2.6]nonano (2.18, 16.3 mmol) en DMF (33 mL) a 80 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Se lavó la

solución orgánica con NaCl saturado (3 x 30 mL). Se secó la solución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de fase inversa (Columna: 100g Oro C18; Fase Móvil: A) 0.1% de ácido fórmico en agua, B) 0.1% de ácido fórmico en ACN; Gradiente: 5% de B por 5 minutos, 5%-50% de B durante 20 minutos; Velocidad de Flujo: 53 mL/minuto) para dar el compuesto del título 3.6 g (85%). MS (m/z): 399/401 (M+1/M+3).

Preparación 42

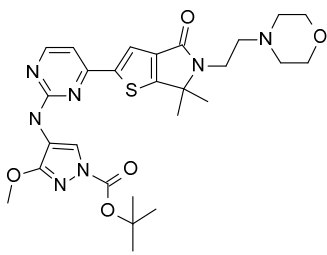
4-[[4-[6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)-4-oxo-tien[2,3-c]pirrol-2-il]-5-metil-pirimidin-2-il]amino]-3-metoxi-pirazol-1-carboxilato de *terc-butilo*

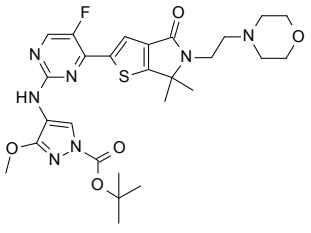
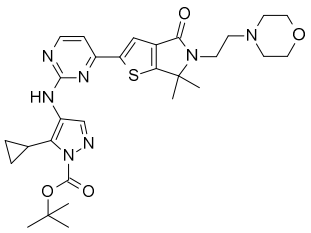


Se desgasificó una mezcla de 2-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)tien[2,3-c]pirrol-4-ona (250 mg, 0.61 mmol), 4-amino-3-metoxi-pirazol-1-carboxilato de *terc-butilo* (157 mg, 0.74 mmol), carbonato de cesio (300 mg, 0.92 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (71 mg, 0.12 mmol) y 1,4-dioxano (6.4 mL) con

nitrógeno por 15 minutos. Se agregó acetato de paladio(II) (14 mg, 0.0614 mmol) y se calentó la mezcla a 110 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Se lavó la solución orgánica con NaCl saturado. Se secó la solución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC en una columna C18 (Columna: 150 g; Fase Móvil: A) 0.10% de Ácido fórmico en agua, B) 0.10% de Ácido fórmico en ACN; Gradiente: 10-50% de B; Velocidad de Flujo: 60 mL/min) para dar el compuesto del título 101 mg (28%). MS (m/z): 584 (M+1).

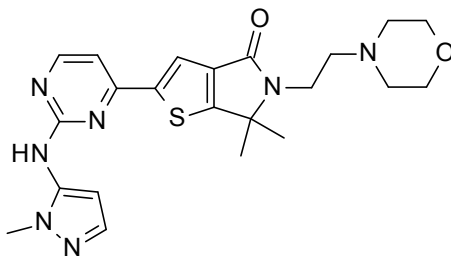
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método de Preparación 42.

Prep. No.	Nombre de Compuesto	Estructura	Comentario	MS (m/z)
43	4-[[4-[6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)-4-oxo-tien[2,3-c]pirrol-2-il]pirimidin-2-il]amino]-3-metoxi-pirazol-1-carboxilato de <i>terc-butilo</i>		Catalizado r: tris(diben cilideneac etona)dipa ladio(0)	570 (M+1)

5	44	4-[[4-[6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)-4-oxo-tien[2,3-c]pirrol-2-il]-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-3-metoxi-pirazol-1-carboxilato de <i>terc-butilo</i>		588 (M+1)
10	45	5-ciclopropil-4-[[4-[6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)-4-oxo-tien[2,3-c]pirrol-2-il]pirimidin-2-il]amino]pirazol-1-carboxilato de <i>terc-butilo</i>		580 (M+1)
15				

Ejemplo 1

6,6-Dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il) amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona



Método sintético 1:

Lentamente se agregó 2-metilpirazol-3-amina (75 g, 772 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (60 % en peso en aceite mineral, 30 g, 750 mmol) en N-metilpirrolidona (500 mL). Se agitó la mezcla resultante por 90 minutos. Se agregó una solución de 2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)tien[2,3-c]pirrol-4-ona (145 g, 369 mmol) en N-metilpirrolidona (200 mL). Se enfrió la reacción exotérmica a temperatura ambiente y se vertió la reacción en agua (3 L). Se ajustó el pH a ~3 con ácido clorhídrico concentrado (200 mL). Se extrajo la mezcla con DCM (4 x 2 L). Se neutralizó la capa acuosa usando hidróxido de sodio 5 M. Se extrajo esta solución acuosa con DCM (2 x 2 L). Se combinaron estos extractos orgánicos y se lavaron con agua (2 L). Se secaron los orgánicos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo un obturador de gel de sílice (2 kg) eluyendo sucesivamente con DCM (2 L), 2.5% de EtOH en DCM (2 L), 5% de EtOH en DCM (2 L), 7.5% de EtOH en DCM (2 L) y finalmente 10% de EtOH en DCM (10 L). Se concentraron las fracciones apropiadas bajo presión reducida. Se agregó EtOAc (1 L) y se concentró bajo presión reducida. Se agregó EtOAc (1 L) y se concentró bajo presión reducida. Se agregó EtOAc (500 mL) y hexano (500 mL). Se recolectó lo sólido por filtración a vacío y se lavó lo sólido con hexano (500 mL). Se secó lo

sólido bajo vacío a 50 °C para dar el compuesto del título 65.7 g (39%). MS (m/z): 454 (M+1).

Método sintético 2:

Se desgasificó una mezcla de 2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)tien[2,3-c]pirrol-4-ona (20.8 g, 52.9 mmol), 2-metilpirazol-3-amina (5.7 g, 58.2 mmol), carbonato de cesio (37.9 g, 116.5 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (2.6 g, 4.5 mmol) y 1,4-dioxano (529 mL) con nitrógeno por 10 minutos. Se agregó tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (2.4 g, 2.6 mmol) y se calentó la mezcla a 85 °C por cuatro horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró la mezcla a través de un papel filtro. Se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se repitió la reacción partiendo con 8 g de 2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)tien[2,3-c]pirrol-4-ona y se combinaron los dos residuos. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (330 g) eluyendo con un gradiente de 5-25% de MeOH en (10% de EtOAc en DCM). Se combinaron las fracciones y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó nuevamente el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (330 g) eluyendo con un gradiente de 5-25% de MeOH en 10% de EtOAc en DCM. Se combinaron las fracciones y se concentraron bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM (400 mL) y entonces se agregó acetona (1 L). Lentamente se concentró la mezcla

bajo presión reducida a aproximadamente 700 mL. Se recolectó lo sólido por filtración a vacío para dar el compuesto del título 14.8 g (48%). MS (m/z): 454 (M+1).

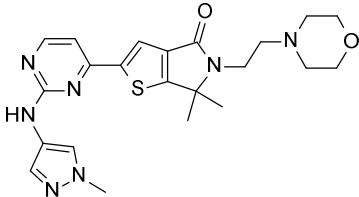
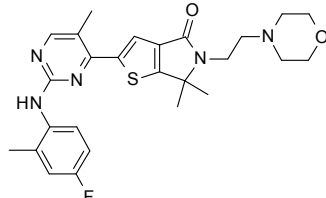
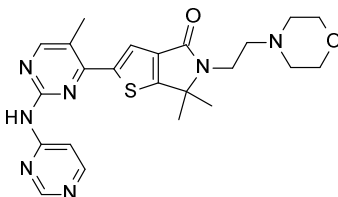
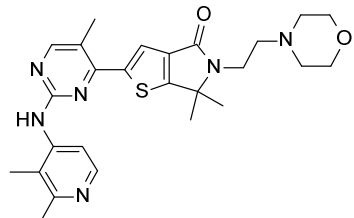
Método sintético 3:

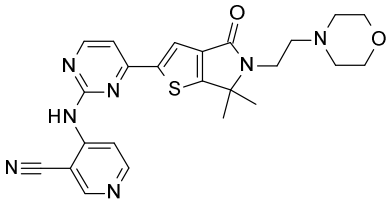
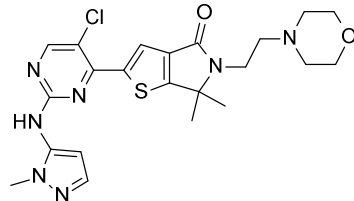
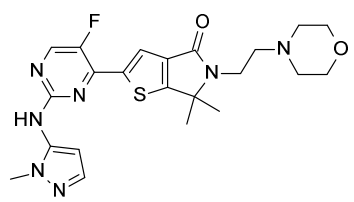
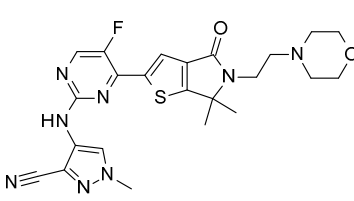
5 Se desgasificó una mezcla de 2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)tien[2,3-c]pirrol-4-ona (250 mg, 0.64 mmol), 2-metilpirazol-3-amina (124 mg, 1.3 mmol), carbonato de cesio (622 mg, 1.9 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (55 mg, 0.095 mmol) y
10 1,4-dioxano (6.4 mL) con nitrógeno por 15 minutos. Se agregó acetato de paladio(II) (14.3 mg, 0.0636 mmol) y se calentó la mezcla a 90 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró la mezcla a través de un papel filtro. Se lavaron los sólidos con 10% de MeOH en DCM.
15 Se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se repitió la reacción y se combinaron los dos residuos. Se purificó el residuo por HPLC en una columna C18 (30 x 75 mm, 5 um, xbridge ODB) eluyendo con un Gradiente 85 mL/minuto desde 9-28% de ACN en carbonato de amonio 10 mM (pH 10) en agua. Se
20 combinaron las fracciones y se concentró bajo presión reducida para remover el ACN. Se liofilizó la solución acuosa para dar el compuesto del título 100 mg (18%). MS (m/z): 454 (M+1).

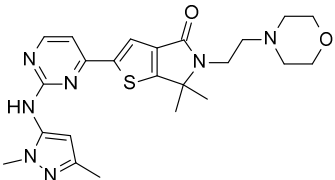
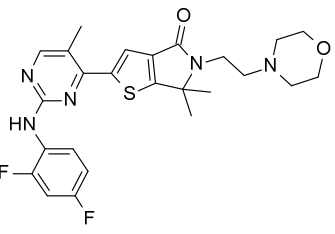
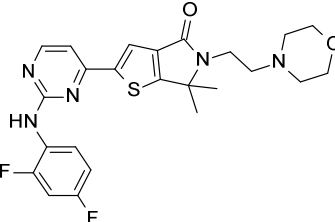
Los siguientes compuestos se prepararon
25 esencialmente por el método sintético 3 de Ejemplo 1.

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (m/z) :
5 2	6,6-Dimetil-2-{5-metil-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		468 (M+1)
10 3	4-[(4-{6,6-Dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-4-oxo-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-2-il}pirimidin-2-il)amino]-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo		479 (M+1)
15 4 20	6,6-Dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(5-oxa-8-azaespiro[2.6]non-8-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		494 (M+1)

5	5	2'-{2-[(1-Metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5'-[2-(morfolin-4-il)etil]espiro[ciclopropan-1,6'-tien[2,3-c]pirrol]-4' (5'H)-ona		452 (M+1)
10	6	6,6-Dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		522 (M+1)
15	7	2-{2-[(3-Metoksi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-metilpirimidin-4-il}-6,6-dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		498 (M+1)
20	8	2-{2-[(2,3-Dimetilpiridin-4-il)amino]pirimidin-4-il}-6,6-dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		479 (M+1)

5	9	6,6-Dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		454 (M+1)
10	10	2-{2-[(4-Fluoro-2-metilfenil)amino]-5-metilpirimidin-4-il}-6,6-dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		496 (M+1)
15	11	6,6-Dimetil-2-[5-metil-2-(pirimidin-4-ilamino)pirimidin-4-il]-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		466 (M+1)
20	12	2-{2-[(2,3-Dimetilpiridin-4-il)amino]-5-metilpirimidin-4-il}-6,6-dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		493 (M+1)

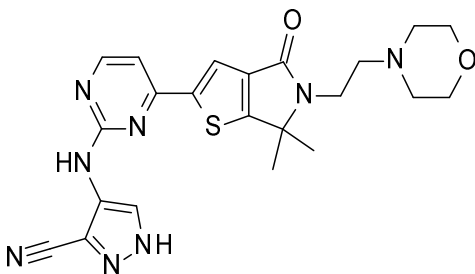
5	13	4-[(4-{6,6-Dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-4-oxo-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-2-il}pirimidin-2-il)amino]piridina-3-carbonitrilo		476 (M+1)
10	14	2-{5-Cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-6,6-dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		488 (M+1)
15	15	2-{5-Fluoro-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-6,6-dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		472 (M+1)
20	16	4-[(4-{6,6-Dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-4-oxo-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-2-il}-5-fluoropirimidin-2-il)amino]-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo		497 (M+1)

5	17*	2-{2-[(1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-6,6-dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		468 (M+1)
10	18	2-{2-[(2,4-Difluorofenil)amino]-5-metilpirimidin-4-il}-6,6-dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		500 (M+1)
15	19	2-{2-[(2,4-Difluorofenil)amino]pirimidin-4-il}-6,6-dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		486 (M+1)

*: Se usó metansulfonato de [(4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) como ligando.

20 Ejemplo 20

4-[(4-{6,6-Dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-4-oxo-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-2-il}pirimidin-2-il)amino]-1H-pirazol-5-carbonitrilo

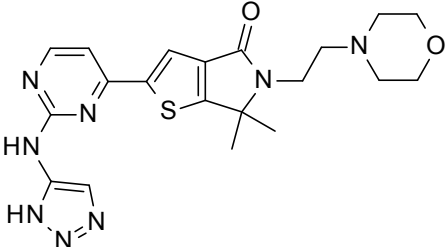


5

Se calentó una solución de 2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)tien[2,3-c]pirrol-4-ona (350 mg, 0.89 mmol), 4-amino-1H-pirazol-5-carbonitrilo (116 mg, 1.07 mmol), carbonato de potasio (320 mg, 2.32 mmol), 2-(di-*terc*-butilofosfino)-2',4',6'-triiisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo (87 mg, 0.18 mmol), alcohol *terc*-butílico (2.3 mL) y ácido acético (una gota) a 90 °C por dos horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con 10% de MeOH en DCM y se filtró la solución a través de una columna de CELITE® con una cantidad pequeña de gel de sílice en la parte superior. Se lavó la columna con 10% de MeOH en DCM y se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de fase inversa (Columna: C18, 275g Oro; Fase Móvil: A) Amonio bicarbonato de 10 mM en agua con 5% de MeOH, B) ACN; Gradiente: 10% de B por 5 minutos, Gradiente a 40% de B durante 25 minutos; Velocidad de Flujo: 125mL/ min) para dar el compuesto del título 240 mg (58%). MS (m/z): 465 (M+1).

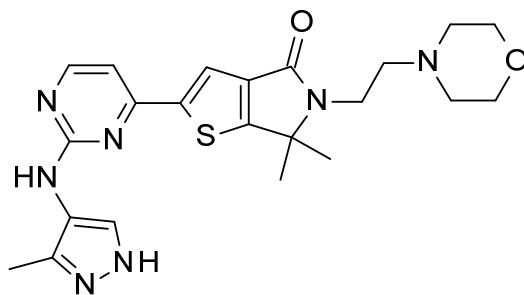
El siguiente compuesto se preparó esencialmente por el método de Ejemplo 20.

25

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (m/z) :
21	6,6-Dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-ilamino)pirimidin-4-il]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		441 (M+1)

Ejemplo 22

6,6-Dimetil-2-{2-[(5-metil-1H-pirazol-4-il) amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona

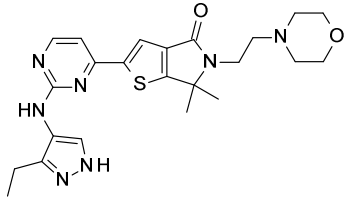


Se purgó una mezcla de 2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)tien[2,3-c]pirrol-4-ona (230 mg, 0.59 mmol), 3-metil-1H-pirazol-4-amina (142 mg, 0.73 mmol), cloro[2-(di-*terc*-butilofosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (8 mg, 0.012 mmol), 2-di-*terc*-butilofosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

(5 mg, 0.012 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (118 mg, 1.2 mmol) tres veces con nitrógeno. Se agregó *alcohol terc-butílico* (2 mL), se selló la reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 1.5 horas. Se trató la mezcla de reacción con EtOAc y se agitó la mezcla durante la noche. Se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó la solución orgánica con cloruro de amonio acuoso saturado. Nuevamente se extrajo la capa acuosa dos veces con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título 164 mg (62%). MS (m/z): 454 (M+1).

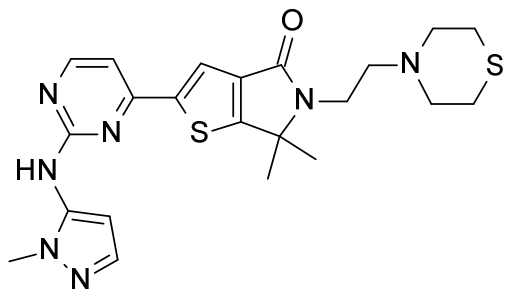
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método de Ejemplo 22.

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (m/z):
23	2-{2-[(1-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-6,6-dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		480 (M+1)

24	2-{2-[(5-Etil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-6,6-dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		468 (M+1)
----	--	--	-----------

Ejemplo 25

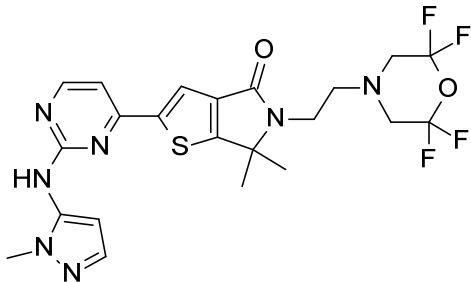
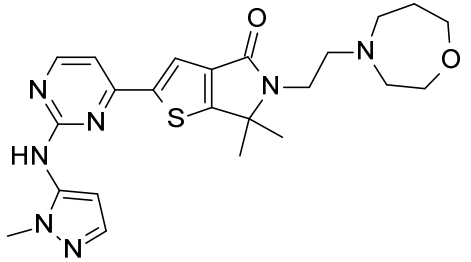
6,6-Dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(tiomorfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona

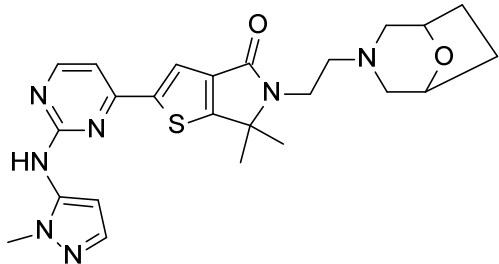
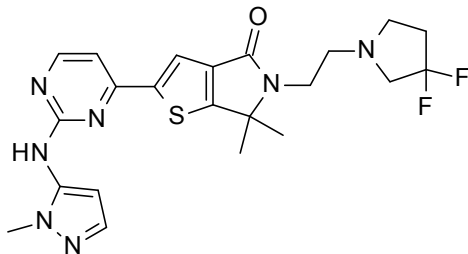
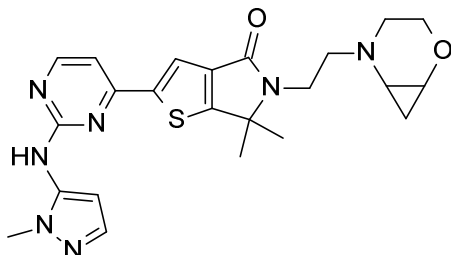


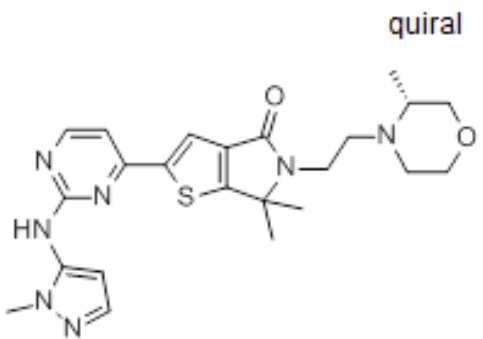
Se calentó una mezcla de metansulfonato de 2-[6,6-dimetil-2-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-4-oxo-tien[2,3-c]pirrol-5-il]etilo (260 mg, 0.56 mmol), tiomorfolino (116 mg, 1.12 mmol) y trietilamina (0.18 mL, 0.38 mmol) en ACN (2 mL) at 60 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró la solución a través de CELITE®. Se lavaron los sólidos con 10% de MeOH en DCM y se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de fase

inversa (Columna: C18, 275 g Oro; Fase Móvil: A) Amoníaco 10mM en 5% de MeOH en agua, B) ACN; Gradiente: 10% de B por 5 minutos, Gradiente a 10-65% de B durante 25 mins; Velocidad de Flujo: 200 mL/min) para dar el compuesto del título 170 mg (64%). MS (m/z): 470 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método de Ejemplo 25.

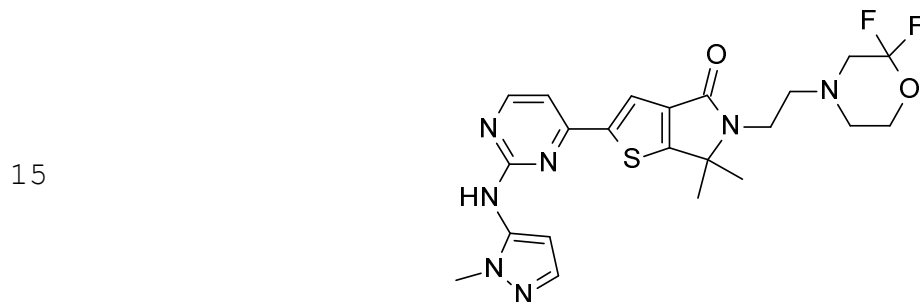
Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (m/z):
26	6,6-Dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(2,2,6,6-tetrafluoromorfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		526 (M+1)
27	6,6-Dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		468 (M+1)

5	28	6,6-Dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		480 (M+1)
10	29	5-[2-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)etil]-6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		474 (M+1)
20	30	6,6-Dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(2-oxa-5-azabicyclo[4.1.0]hept-5-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		466 (M+1)

5	31	6,6-Dimetil-5-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]etil}-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		468 (M+1)
---	----	---	--	--------------

Ejemplo 32

10 5-[2-(2,2-Difluoromorfolin-4-il)etil]-6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona



Se trató una suspensión de hidróxido de paladio (20% en carbono, 63 mg, 0.09 mmol) en EtOAc (5 mL) con 4-bencil-2,2-difluoro-morfolino (95 mg, 0.45 mmol) en EtOAc (5 mL). Se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) a temperatura ambiente por cinco horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de CELITE® y se aisló lo filtrado. A lo filtrado, se agregó trietilamina (0.11 mL, 0.79 mmol) y metansulfonato de 2-[6,6-dimetil-2-[2-[(2-

20

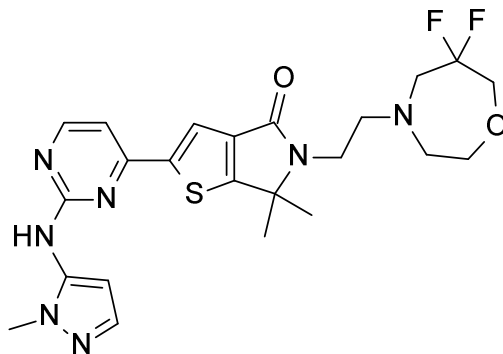
25

metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-4-oxo-tien[2,3-
 c]pirrol-5-il]etilo (306 mg, 0.66 mmol). Se calentó la mezcla
 a 80 °C por una hora. Se agregó ACN (15 mL) y se calentó la
 mezcla a 80 °C por dos días. Se enfrió la mezcla de reacción
 5 a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida.
 Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de
 sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en EtOAc.
 Se concentraron las fracciones bajo presión reducida. Se
 purificó nuevamente el residuo por cromatografía en columna
 10 de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50-100% de
 EtOAc en hexano seguido por un segundo Gradiente desde 0-10%
 de MeOH en EtOAc para dar el compuesto del título 47 mg
 (30%). MS (m/z): 490 (M+1).

Ejemplo 33

15 5-[2-(6,6-Difluoro-1,4-oxazepan-4-il)etil]-6,6-
 dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-
 5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona

20



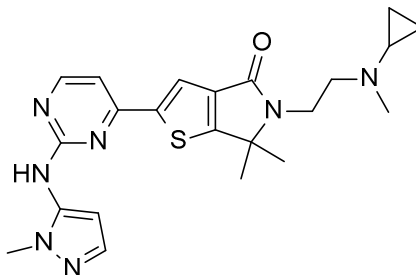
Se trató clorhidrato de 6,6-difluoro-1,4-oxazepan
 25 (200 mg, 0.15 mmol) con resina de carbonato (3 molar

equivalentes) en DCM (5 mL). Se giró la suspensión de resina por una hora. Se removieron los sólidos por filtración y se trató lo filtrado con ácido p-toluensulfónico (250 mg, 1.45 mmol). Se agitó la mezcla resultante por dos horas y entonces se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se agregó ACN (2 mL) y metansulfonato de 2-[6,6-dimetil-2-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-4-oxo-tien[2,3-c]pirrol-5-il]etil (200 mg, 0.43 mmol). Se trató la solución resultante con trietilamina (0.15 mL, 1.08 mmol). Se selló el recipiente de reacción y se calentó la mezcla a 80 °C por tres horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró la mezcla de reacción. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de fase inversa (Columna: 50 g C-18; Fase Móvil: A) 0.1% de TFA en agua, B) 0.1% de TFA en ACN; Gradiente 10-80% B). Se concentraron las fracciones que contienen el producto. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se secó la solución orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de fase inversa (Columna: 15 g Oro C-18; Fase Móvil: A) carbonato de amonio 10 mM en agua con 10% de MeOH, B) ACN; Gradiente 10-80% de B) para dar el compuesto del título 16 mg (7%). MS (m/z): 504 (M+1).

Ejemplo 34

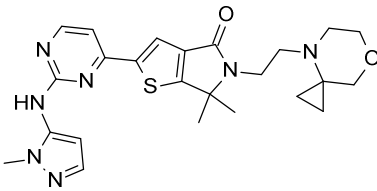
5- $\{2-[Ciclopropil(metil)amino]etil\}$ -6,6-dimetil-2-
 {2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5,6-
 dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona

5



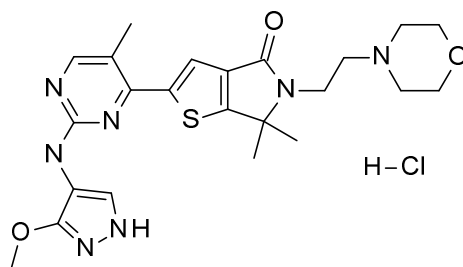
10 Se calentó una solución de metansulfonato de 2-
 [6,6-dimetil-2-[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-
 il]-4-oxo-tien[2,3-c]pirrol-5-il]etilo (70 mg, 0.16 mmol) y
 N-metilciclopropanamina (77 mg, 1.08 mmol) en DMF (1.7 mL) a
 90 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura
 15 ambiente. Se purificó la solución por cromatografía en
 columna de fase inversa (Columna: 100 g Oro C-18; Fase Móvil:
 A) 0.1% de ácido fórmico en agua, B) 0.1% de ácido fórmico
 ACN; Gradiente: 5% de B por 5 minutos, Gradiente a 65% de B
 durante 25 minutos; Velocidad de Flujo: 60 mL/min) para dar
 20 el compuesto del título 70 mg (37%). MS (m/z): 438 (M+1).

El siguiente compuesto se preparó esencialmente por
 el método de Ejemplo 34.

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (m/z) :
35	6,6-Dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(7-oxa-4-azaespiro[2.5]oct-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		480 (M+1)

Ejemplo 36

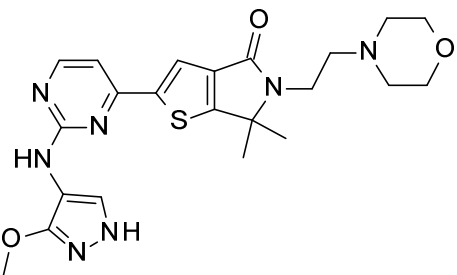
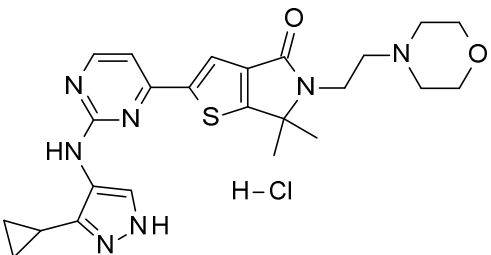
clorhidrato de 2-{2-[(3-Metoxi-1H-pirazol-4-il)amino]-5-metilpirimidin-4-il}-6,6-dimetil-5-[2-(morfolino-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona

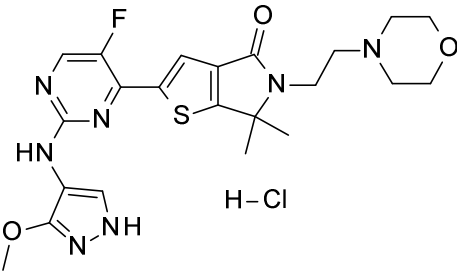


Se agitó una solución de 4-[[4-[6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)-4-oxo-tien[2,3-c]pirrol-2-il]-5-metil-pirimidin-2-il]amino]-3-metoxi-pirazol-1-carboxilato de *terc-butilo* (101 mg, 0.173 mmol) y cloruro de hidrógeno (4.0 M en 1,4-dioxano, 2 mL, 8 mmol) en MeOH (20 mL) a temperatura ambiente por 12 horas. Se concentró la mezcla a sequedad para

dar el compuesto del título 80 mg (89%). MS (m/z): 484 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente por el método de Ejemplo 36.

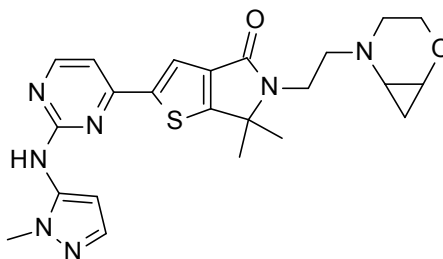
5	Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (m/z):
10	37*	2-{2-[(3-Metoxi-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-6,6-dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona		470 (M+1)
15	38	clorhidrato de 2-{2-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-6,6-dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona	 H-Cl	480 (M+1)
20				

5	39	2-{5-Fluoro-2-[(3-metoxi-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-6,6-dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona clorhidrato de		488 (M+1)
---	----	--	--	--------------

10 *: Base libre preparada después de la reacción

Ejemplo 40

6,6-Dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-{2-[2-oxa-5-azabicciclo[4.1.0]hept-5-il]etil}-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona, isómero 2



20 Se purificó 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(2-oxa-5-azabicciclo[4.1.0]hept-5-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tien[2,3-c]pirrol-4-ona (Ejemplo 30) por cromatografía en columna quiral (Columna: Lux Cellulose-4 21.2 x 250 mm; Fase Móvil: 40% alcohol isopropílico (0.2% de isopropilamina)/CO₂);

25

Tiempo de elución: 11 minutos) para dar el compuesto del título 24 mg (34%). MS (m/z): 466 (M+1).

Difracción en Polvo de Rayos-X

Se obtuvieron los patrones de XRD de sólidos
5 cristalinos en un difractómetro en polvo de rayos-X Bruker D4 Endeavor, equipado con una fuente de CuK α ($\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$) y un detector Vantec, operando a 35 kV y 50 mA. La muestra se barrió entre 4 y 40° en 2 θ , con un tamaño de etapa de 0.009° en 2 θ y una velocidad de barrido de 0.5 segundos/etapa, y con
10 una divergencia de 0.6 mm, anti-dispersor fijo 5.28, y ranuras detectoras de 9.5 mm. El polvo seco se envasó en un retenedor de muestra de cuarzo y se obtuvo una superficie lisa usando una laminilla de vidrio. Las formas de cristal de los patrones de difracción se recolectaron a temperatura
15 ambiente y humedad relativa. Es bien sabido en la técnica de cristalografía que, para cualquier forma de cristal dada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferida que resulta de factores tales como morfología y hábito del cristal. Donde
20 los efectos de la orientación preferida están presentes, las intensidades pico son alteradas, pero las posiciones pico características del polimorfo están sin cambio. Además, es bien sabido en la técnica de cristalografía que para cualquier forma de cristal dada las posiciones pico angulares
25 pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones pico

pueden cambiar debido a una variación en la temperatura o humedad en la cual una muestra es analizada, desplazamiento de muestra, o la presencia o ausencia de un estándar interno. En el presente caso, una variabilidad de posición pico de $\pm$ 0.2 en 2θ tomará en cuenta estas variaciones potenciales sin obstaculizar la identificación inequívoca de la forma de cristal indicada. La confirmación de una forma de cristal puede hacerse con base en cualquier combinación única de picos de distinción (en unidades de $^{\circ} 2\theta$), típicamente los picos más prominentes. Los patrones de difracción de la forma de cristal, recolectados a temperatura ambiental y humedad relativa, son ajustados con base en los picos estándares NIST 675 a 8.853 y 26.774 grados 2-theta.

Difracción en Polvo de Rayos-X del Ejemplo, Forma Cristalina 1

6,6-Dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona (Forma Cristalina 1)

Se agregó 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona (103 mg) a una solución de ACN (1 mL) y agua (1 mL) y la mezcla se calentó a 70°C por 10 minutos. La solución se filtró y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (2 mL) lentamente a la solución durante el curso de cinco horas. Los

sólidos se recolectaron por filtración a vacío y se lavaron con agua. Los sólidos se secaron en aire para dar el compuesto del título 94 mg (92%).

Una muestra preparada de la Forma Cristalina 1 del Ejemplo 1 se caracterizó por un patrón de XRD usando radiación CuK α por tener picos de difracción (valores 2-theta) como se describe en la Tabla 1 abajo, y en particular teniendo picos a 19.3 grados en combinación con uno o más de los picos seleccionados a partir del grupo que consiste de 15.5, 17.1, 18.0, 20.2, 21.5 y 22.1 grados; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0.2 grados.

Tabla 1: Picos de difracción en polvo de rayos-X de la Forma Cristalina 1 del Ejemplo 1

Pico	Ángulo ($^{\circ}$ 2-Theta) +/- 0.2 $^{\circ}$	Intensidad Relativa (% de la mayoría del pico más intenso)
1	7.1	7
2	8.8	11
3	12.6	7
4	14.3	6
5	15.5	29
6	16.6	15
7	17.1	25
8	17.6	8
9	18.0	63
10	18.7	13
11	19.3	100
12	20.2	24
13	20.7	14

14	21.5	27
15	22.1	26
16	22.8	9
17	23.8	13
18	24.5	10
19	26.4	15
20	27.2	13
21	28.0	9
22	29.3	8

Varias líneas de evidencia indican que los procesos involucrados en el inicio, crecimiento y progreso del tumor, son mediados por activación de una o más trayectorias de señalización en células de cáncer. La trayectoria de la proteína cinasa activada por el mitógeno (MAPK) es un regulador clave de la proliferación y supervivencia celular. La ERK es un miembro corriente abajo de esta trayectoria y juega un papel central en la transmisión de las señales extracelulares de las tirosinas cinasas del receptor activado (RTKs) tales como EGFR, FGFR, PDGFR, VEGFR etc. Esta trayectoria es una cascada de cinasa de tres niveles que consiste de las cinasas RAF, MEK y ERK (cinasa regulada de señal extracelular) y la activación de esta trayectoria comienza con la activación de RAS, una GTPase pequeña. La activación de RAS conduce al reclutamiento de RAF, una serina/treonina cinasa y su activación. La RAF activada

entonces se fosforila y activa a MEK1/2, la cual a su vez fosforila y activa a ERK1/2. Cuando se activa, la ERK1/2 fosforila varios objetivos nucleares y citoplásmicos corriente abajo involucrados en la proliferación celular, crecimiento y EMT (transición epitelial-a-mesenquimal).

La trayectoria de RAS/MAPK es una de las trayectorias más importantes para la proliferación celular, y se cree que esta trayectoria es frecuentemente activada en ~30% de todos los cánceres humanos. La activación de la trayectoria MAPK constitutiva puede resultar de activar las mutaciones en RAS, BRAF, MEK1, pérdida de la activación corriente arriba o NF1 supresora del tumor mediada por mutaciones, amplificaciones o activación mediada por ligando de RTKs. Los tres genes de la familia RAS (KRAS, NRAS y HRAS) han sido mostrados por ser somáticamente mutados en varios cánceres que incluyen cáncer colorrectal, melanoma, pulmón y pancreático, la mayoría comúnmente como un resultado de mutaciones de punto único en los codones 12, 13, y 61. Estas mutaciones causan activación constitutiva de RAS lo cual está acompañado por actividad ERK1/2 incrementada y señalización de crecimiento. Las mutaciones en los codones 12, 13 y 61 de KRAS confieren resistencia a compuestos y anticuerpos monoclonales que inhiben a EGFR. Las mutaciones de KRAS se encontraron en 30% de los cánceres de pulmón, 90% de cánceres pancreáticos, 10% de cánceres gástricos y 50% de cánceres

colorrectales. Las mutaciones NRAS se detectaron en aproximadamente 10-25% de melanoma. Además, las mutaciones RAS (HRAS, KRAS, y NRAS) han sido identificadas en ~55-60% de los cánceres de tiroides. Las mutaciones de punto somático en BRAF ocurren en aproximadamente 8% de los tumores humanos, más frecuentemente en cánceres de melanoma (60%), colorrectal (10%) y tiroideos (50%). En melanoma, todas las mutaciones BRAF parecen estar dentro del dominio de cinasa y una sustitución única (T-> A, V600E) representa 80% de las mutaciones. Se encontraron mutaciones BRAF, con raras excepciones, en un patrón mutuamente exclusivo con mutaciones RAS, sugiriendo que estas alteraciones genéticas, activan los efectores corriente abajo comunes.

Ensayos Biológicos

Los siguientes ensayos demuestran que los compuestos ejemplificados de la presente invención son inhibidores de la actividad de cinasa ERK1 y ERK2. Los resultados de los siguientes ensayos también demuestran que los compuestos ejemplificados de la presente invención inhiben la señalización de ERK en células de cáncer. Adicionalmente, el Compuesto del Ejemplo 1 demuestra la inhibición objetivo de la trayectoria de ERK en ciertos modelos de cáncer de tumor de xenoinjerto. Además, el Compuesto del Ejemplo 1 inhibe el crecimiento del tumor en ciertos modelos de tumor de xenoinjerto de cáncer.

Ensayo de Cinasa ERK1

El propósito de este ensayo es medir la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de cinasa ERK1. Realizar el ensayo de cinasa ERK1 *in vitro* usando un ensayo TR-FRET. Se iniciaron las reacciones (12.5 μ L) agregando 5 μ L de enzima ERK1 (Invitrogen, #PR5254B, concentración final 100 ng/mL) más sustrato GFP-ATF2 (Invitrogen, # PV4445, concentración final 0.2 μ M), 5 μ L de solución ATP (Invitrogen, # PV3227, concentración final 10 μ M) preparada en amortiguador de cinasa (50 mM de Hepes pH 7.4, 5 mM de $MgCl_2$, 0.1 mM de EGTA, 0.01% de Triton X-100, 1 mM de DTT) y 2.5 μ L de compuestos de prueba en solución de DMSO (final 4%, v/v) en un PROXIPLATETM de 384 pocillos (Perkin Elmer, #GRN6260). La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente por 60 minutos. La reacción se detuvo por la adición de 12.5 μ L de amortiguador de detención (10 mM de EDTA, 2 nM de anticuerpo Tb-anti-pATF2 (pThr71), Invitrogen, #PV4448) en amortiguador de dilución TR-FRET (Invitrogen, # PV3574). Las placas se incubaron a temperatura ambiente por unos 60 minutos adicionales y se leyeron en un lector de placa ENVISION® (PerkinElmer) en la longitud de onda de excitación de 340 nm. Se calculó la relación TR-FRET dividiendo la señal de emisión aceptora de GFP (a 520 nm) por la señal de emisión donadora Tb (a 495 nm). Se calculó el porcentaje de inhibición usando los pocillos tratados con el compuesto con

relación a los datos de relación TR-FRET de pocillos de control de placa Max (control DMSO) y Min (sin enzima agregada) (% de inhibición = $100 - [(compuesto \text{ de prueba} - media \text{ Min}) / (Máx \text{ mediana} - Min \text{ mediana}) \times 100]$). Se probaron todos los compuestos a 10 concentraciones (20 μ M hasta 0.001 μ M) usando un esquema de reacción de dilución 1:3. Se derivaron los valores Abs_IC₅₀ ajustando el porcentaje de inhibición y los datos de concentración de diez puntos a una ecuación logística no lineal de 4-parámetros (ecuación 205) usando ACTIVITYBASE® 7.3 (ID Busine hoss Solutions Limited).

Los compuestos ejemplificados dentro del alcance de la invención son probados en este ensayo sustancialmente como se describe anteriormente. Los resultados de este ensayo demuestran que todos los compuestos ejemplificados inhiben la actividad de cinasa ERK1, con valores IC₅₀ de menos de 0.15 μ M. Por ejemplo, el Compuesto del Ejemplo 1 tiene un valor IC₅₀ de 4.86 nM (± 0.20 , n=7).

Ensayo de Cinasa ERK1

El propósito de este ensayo es medir la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de cinasa ERK2. Se realizó el ensayo de cinasa ERK2 *in vitro* usando un ensayo TR-FRET. Se iniciaron todas las reacciones (12.5 μ L) agregando 5 μ L de enzima ERK2 (Invitrogen, #PV3595B, concentración final 50 ng/mL) más sustrato GFP-ATF2 (Invitrogen, #PV4445, concentración final 0.2 μ M), 5 μ L de

solución ATP (Invitrogen, #PV3227, concentración final 10 μ M) se preparó en amortiguador de cinasa (50 mM de Hepes pH 7.4, 5 mM de $MgCl_2$, 0.1 mM de EGTA, 0.01% de Tritón X-100, 1 mM de DTT) y 2.5 μ L de compuestos de prueba en solución de DMSO

5 (final 4%, v/v) en una PROXIPLATE™ de 384 pocillos (Perkin Elmer, #GRN6260). Las reacciones se incubaron a temperatura ambiente por 60 minutos. Las reacciones se detuvieron por la adición de 12.5 μ L de amortiguador de detención (10 mM de EDTA, 2 nM de anticuerpo Tb-anti-pATF2 (pThr71), Invitrogen,

10 #PV4448) en amortiguador de dilución TR-FRET (Invitrogen, #PV3574). Las placas se incubaron a temperatura ambiente por unos 60 minutos adicionales y se leyeron en un lector de placa ON ENVISION® (PerkinElmer) a la longitud de onda de excitación de 340 nm. Se calculó una relación TR-FRET

15 dividiendo la señal de emisión de aceptor GFP (a 520 nm) por la señal de emisión de donador Tb (a 495 nm). Se calculó el porcentaje de inhibición usando los pocillos del compuesto con relación a los datos de relación TR-FRET de pocillos de control de placa Max (DMSO de control) y Min (sin enzima

20 agregada) $\{\% \text{ de inhibición} = 100 - [(\text{compuesto de prueba} - \text{Min media}) / (\text{Máx mediana} - \text{Min mediana}) \times 100]\}$. Se probaron todos los compuestos a 10 concentraciones (20 μ M a 0.001 μ M) usando un esquema de reacción de dilución 1:3. Se derivaron valores Abs_IC50 ajustando el porcentaje de inhibición y los datos de

25 concentración de diez puntos a una ecuación logística no

lineal de 4-parámetros (ecuación 205) usando ACTIVITYBASE 7.3 (ID Business Solutions Limited).

Los compuestos ejemplificados dentro del alcance de la invención son probados en este ensayo sustancialmente como se describe anteriormente. Los resultados de este ensayo demuestran que todos los compuestos ejemplificados inhiben la actividad de cinasa ERK2, con valores IC_{50} de menos de 0.15 μ M. Por ejemplo, el Compuesto del Ejemplo 1 tiene un valor IC_{50} de 5.24 nM (± 0.24 , $n=7$).

Ensayo de Mecanismo de Células ERK1/2 (Ensayo pRSK1 Alphascreen)

El propósito de este ensayo es medir la capacidad de los compuestos para inhibir la señalización ERK en células de cáncer *in vitro*. Se llevó a cabo el ensayo pRSK1 Alphascreen usando la línea de células de cáncer colorrectal HCT116 (ATCC, # CCL-247). Las células HCT116 se cultivaron rutinariamente en Medio Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM) (Hyclone, #SH30022) medio de crecimiento que contiene 5% de Suero Bovino Fetal (FBS) (Gibco, #16000-044) en matraces T-150 y se incubaron en una incubadora de CO_2 al 5% a 37 °C. Las células se recolectaron cuando llegaron a ser confluentes y se congelaron en medio de congelación a 1×10^7 células/mL como "células congeladas listas para ensayo" y se almacenaron en nitrógeno líquido. Para correr el ensayo, se paquearon 40,000 células HCT116/pocillo en una placa de cultivo de

tejidos de 96 pocillos e incubaron a 37 °C en una incubadora de CO₂ al 5% durante la noche. Los compuestos se probaron a 10 concentraciones partiendo a una concentración superior de 20 µM y se utilizó un esquema de reacción de dilución 1:3 (20 µM a 0.001 µM) con una concentración DMSO final de 0.5% (v/v). Se agregaron los compuestos en 20 µL de medio de crecimiento libre de suero e incubaron a 37 °C por dos horas. Se removi6 el medio de crecimiento y se agregaron 50 µL de amortiguador de lisis 1x [Cell Signaling Technology, #9803] que contiene proteasa holt 1x y cóctel inhibidor de fosfato [Thermo, #78441] a cada pocillo e incubó a temperatura ambiente por 10 minutos en un sacudidor. Se transfirieron 4 µL de lisado celular de cada pocillo a pocillos respectivos en una placa de ensayo de 384 pocillos [Perkin Elmer, #6006280] y se agregaron 5 µL de mezcla de reacción [2000 partes de amortiguador de ensayo 1x (Perkin Elmer, #A1000), 1 parte de anticuerpo biotina-RSK1 (Santa Cruz, #sc-231-B-G), 4 partes de anticuerpo pRSK1 (Abcam, #ab32413), 35 partes de perlillas aceptoras (Perkin Elmer, #6760617R)]. La placa se selló con un sello de placa de aluminio (Beckman Coulter, #538619) e incubó a temperatura ambiente por 2 horas. Se agregaron 2 µL de perlillas donadoras [20 partes de amortiguador de ensayo 1x, 1 parte de perlillas donadoras] a cada pocillo y se selló la laca con un sello de placa claro (Applied Biosystems, #4311971) e incubó a temperatura

ambiente en la oscuridad por dos horas. Se midió la intensidad de fluorescencia en cada pocillo leyendo las placas en un lector de placa ENVISION® (PerkinElmer). Se derivaron los valores relativos IC₅₀ ajustando el porcentaje de inhibición de pRSK1 [% de inhibición = 100 - [(compuesto de prueba - Min mediano) / (Máx mediano - Min mediano) X 100] y datos de concentración de diez puntos a una ecuación logística no lineal de 4 parámetros (Abase equation 205) usando ACTIVITYBASE® 7.3 (ID Business Solutions Limited).

Los compuestos ejemplificados dentro del alcance de la invención son probados en este ensayo sustancialmente como se describe anteriormente. Los resultados de este ensayo demuestran que todos los compuestos ejemplificados inhiben la fosforilación del sustrato ERK (RSK) en células de tumor, con valores IC₅₀ de menos de 3 µM. Por ejemplo, el Compuesto del Ejemplo 1 tiene un valor IC₅₀ de 0.429 µM (± 0.173, n=8).

Ensayo de inhibición objetivo *in vivo* (IVTI)
(Ensayo ELISA pRSK1)

El propósito de este ensayo es medir la capacidad del compuesto de prueba para inhibir la fosforilación del sustrato ERK1/2 en un modelo animal. Se implantaron ratones desnudos atímicos hembra (22-25 g) a partir de Harlan Laboratories con 5x10⁶ células de cáncer colorrectal HCT116 (ATCC, # CCL-247) subcutáneamente en la región del flanco derecho en 200 µL de Solución de Sal Balanceada de Hank 1:1

(HBSS) + solución de Matrigel. Se midió el crecimiento del tumor y el peso corporal dos veces por semana comenzando el séptimo día después del implante. Cuando los tamaños del tumor alcanzaron 300-500 mm³, los animales se aleatorizaron y se agruparon en grupos de cinco animales. Los animales se dosificaron con ya sea el compuesto a una dosis apropiada en un vehículo específico del compuesto o vehículo solo (vehículo: 1% de HEC/0.25% de Tween 80/0.05% de Antiespuma) oralmente y se recolectaron los tumores y sangre a intervalos de tiempo deseados después de la dosificación. Los animales se sacrificaron usando anestesia de isoflurano más dislocación cervical. Los tumores se congelaron instantáneamente y se almacenaron a -80 °C hasta el procesamiento para determinar niveles de pRSK1 por el ensayo ELISA. La sangre se recolectó en tubos EDTA y se centrifugó por plasma y se congeló a -80°C en una placa de 96 pocillos. Se determinaron las exposiciones de los compuestos usando métodos estándares.

Los tumores se pulverizaron en nitrógeno líquido y se lisaron en amortiguador de lisis 1x (MSD, #R60TX-3) que contiene 1x de proteasa de interrupción y cóctel inhibidor de proteasa (Thermo Scientific, #0861281), 1 mM de fluoruro de fenilmetansulfonilo (PMSF) (Sigma, # 93482-50ML-F) y 1 µM de metavanadato de sodio (Sigma, #590088) usando perlas de Matriz D (MP Biomedical, #6913-500) en una máquina Disruptora

Celular FastPrep-24TM (MP Biomedical) en un cuarto frío (4 °C). Se transfirieron lisados tumorales a tubos frescos después de la centrifugación a 14000 rpm por 20 minutos a 4 °C. Se determinó la concentración de la proteína de lisados celulares o tumor usando un Kit de Ensayo de Proteína Pierce BCA (cat# 23225, Thermo Scientific). Este kit contiene tres componentes principales - (1) BCA Reactivo A, que contiene carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, ácido bicinconínico y tartarato de sodio en 0.1 M de hidróxido de sodio, (2) BCA Reactivo B, que contiene 4% de sulfato cúprico, y (3) ampolletas estándares de albúmina, que contienen 2 mg/mL en 0.9% de salina y 0.05% de azida de sodio. En una placa de 96 pocillos, se agregó proteína de albúmina de suero bovino estándar por un intervalo de concentración de 20-2000 ug/mL en 25 µL en pocillos duplicados para generar una curva estándar. Se agregaron lisados de tumor o células diluidas en 25 µL 1 x PBS para duplicar los pocillos de prueba. Se preparó reactivo BCA de trabajo agregando 2% de Reactivo B a Reactivo A (2 mL de B + 98 mL de A), se mezcló el pocillo y se agregaron 200 µL a cada muestra o estándar. Se mezcló bien, la placa se cubrió e incubó a 37 °C por 30 minutos. La placa se enfrió a temperatura ambiente y la absorbancia se midió en o casi 562 nm en un lector de placa (lector de placa Envision de Perkin Elmer). Se sustrajo la medición de absorbancia a 562 nm promedio de los replicados estándares de

blanco a partir de las mediciones de 562 de todos los otros
estándares individuales y desconocidos (los lisados celulares
o tumorales). Se preparó una curva estándar trazando la
medición de 562 nm corregida de blanco promedio para cada
5 estándar de albúmina de suero bovino contra su concentración
en $\mu\text{g/mL}$. Se usó la curva estándar para determinar la
concentración de proteína de cada muestra desconocida usando
logaritmos de ajuste de curva en Microsoft Excel. Se
congelaron los lisados tumorales restantes a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se
10 usaron una vez los lisados de tumor congelados-descongelados
para medir la expresión de pRSK1 por ELISA intercalado.

Se recubrieron las placas de 96 pocillos (Thermo,
#15042) durante la noche a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ con 40 ng de anticuerpo de
cabra RSK1 (Santa Cruz, # sc-231-G) e incubaron a temperatura
15 ambiente por una hora por una hora y después a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante
la noche. Las placas se lavaron tres veces con 300 μL de PBST
(1x de salina amortiguada de fosfato (PBS) que contiene 0.05%
de Tween-20), se bloqueo con 100 μL por pocillo de
amortiguador de bloqueo (Thermo Scientific, #37532) e incubó
20 a temperatura ambiente por dos horas. Las placas se lavaron
tres veces con 300 μL PBST y se transfirieron 20 μg de lisado
de tumor a cada cavidad e incubó a 4°C durante la noche. Las
placas se lavaron tres veces con 300 μL de PBST e incubaron
con 100 μL de anticuerpo de conejo pRSK1 (T359/S363) (1:1000
25 de dilución en amortiguador de bloqueo) a temperatura

ambiente por cuatro horas. Las placas se lavaron tres veces con 300 μ L de PBST e incubaron con 100 μ L de anticuerpo secundario conjugado a HRP anti-conejo (GE Healthcare UK, #NA934V; se diluyó 1:10000 en amortiguador de bloqueo). Se
5 incubó a temperatura ambiente por una hora. Las placas se lavaron tres veces con 300 μ L de PBST, se agregaron 100 μ L de sustrato de sensibilidad máxima Femto ELISA SUPERSIGNAL® (Thermo, #37075) e incubaron en un sacudidor por un minuto. Se determinó la señal de luminiscencia usando un lector de
10 placa ENVISION®. Se determinó el nivel de pRSK1 en cada lisado de tumor considerando los lisados de tumor de animales tratados con vehículo solo como 100%. Se analizó cada muestra por duplicado y se usaron números promedio para cálculos. Se calculó el TED₅₀ usando ajuste de Excel y XL.

15 Se probó un compuesto dentro del alcance de la invención en este ensayo sustancialmente como se describe anteriormente. Los resultados de este ensayo demuestran que el compuesto del Ejemplo 1 inhibe la fosforilación de RSK1 en un modelo de xenoinjerto de tumor. Por ejemplo, el Compuesto
20 del Ejemplo 1 tiene un valor TED₅₀ de 16 mg/kg.

Modelos de Tumor de Xenoinjerto

El propósito de este ensayo es medir la reducción en el volumen del tumor en respuesta la administración del compuesto de prueba. Se expandieron células HCT116 de cáncer
25 colorrectal humano (ATCC, # CCL-247) en cultivo, se

cosecharon e inyectaron células 5×10^6 en 200 μ L de solución HBSS+matrigel 1:1 subcutáneamente en el flanco derecho trasero de ratones sin pelo atímicos hembras (22-25 g, Harlan Laboratories). Se expandieron células de cáncer pancreático humano MIA PACA-2 (ATCC, # CRL-1420) o células de cáncer de células no pequeñas de pulmón humano CALU-6 (ATCC, # HTB-56) o células de cáncer colorrectal humano COLO-205 (ATCC, # CCL-222) en cultivo, se cosecharon e inyectaron células 5×10^6 en 200 μ L de solución HBSS+matrigel 1:1 subcutáneamente en el flanco derecho trasero de ratones sin pelo atímicos hembras (22-25 g, Harlan Laboratories). Se midió el crecimiento del tumor y el peso corporal dos veces por semana comenzando el séptimo día después del implante. Cuando los tamaños del tumor alcanzaron 200-400 mm³, los animales se aleatorizaron y agruparon en grupos de ocho a diez animales. Se preparó el compuesto de prueba en un vehículo apropiado (vehículo: 1% de HEC/0.25% de Tween 80/0.05% de Antiespuma) y se administró por alimentación forzada oral por 14 a 21 días. La respuesta del tumor se determinó por medición del volumen del tumor realizada dos veces por semana durante el curso del tratamiento. El peso corporal se tomó como una medida general de toxicidad.

Un compuesto dentro del alcance de la invención es probado en esta corrida de ensayo sustancialmente como anteriormente. El Compuesto del Ejemplo 1 se encontró por

tener valores delta T/C% como se proporciona en la Tabla 2
 abajo. Estos resultados indican que el Compuesto del Ejemplo
 1 demuestra actividad anti-tumoral significativa en varios
 modelos de xenoinjerto de cáncer humano que incluyen HCT116,
 5 MIA PACA-2, CALU-6 y COLO-205.

Tabla 2: Eficacia del Ejemplo 1 en modelos de
 xenoinjerto

Modelo del Tumor	Dosis (mg/kg)	Esquema	valor-p	Delta %T/C o %Regr	%TGI
HCT116	25	QD		-8	108
HCT116	50	QD	<0.001*	11	89
HCT116	100	QD	<0.001*	-25	125
MIA PACA-2	12.5	QD	0.003*	32	68
MIA PACA-2	25	QD	<0.001*	2	98
MIA PACA-2	50	QD	<0.001*	-22	122
MIA PACA-2	100	QD	<0.001*	-66	166
CALU-6	12.5	QD	0.010*	22	78
CALU-6	25	QD	0.005*	14	86
CALU-6	50	QD	<0.001*	-31	131
CALU-6	100	QD	<0.001*	-77	177
COLO-205	12.5	QD	<0.001*	-19	119
COLO-205	25	QD	<0.001*	-32	132
COLO-205	100	QD	<0.001*	-76	176

El análisis para el volumen del tumor se basa en
 25 Log 10 y estructura de covarianza SpatialPower.

*: significativo ($p < 0.05$)

NA: No aplicable

Se calculó el % de T/C delta cuando el volumen del tumor de punto final en un grupo tratado está en o arriba del valor de referencia del volumen del tumor. La Fórmula es $100 \cdot (T - T_0) / (C - C_0)$, donde T y C son los valores de referencia medios de volúmenes del tumor en el grupo tratado o de control, respectivamente. T_0 y C_0 son los volúmenes de tumor de valor de referencia medio en estos grupos.

El % de regresión se calcula cuando el volumen del punto final está por debajo del valor de referencia. La Fórmula es $100 \cdot (T - T_0) / T_0$. Donde T_0 es el valor de referencia medio del volumen del tumor para el grupo tratado.

Para modelos HCT116, MIA PACA-2 y CALU-6, la media grande de todos los grupos del valor de referencia (aleatorización) al día 10, día 20 y día 15, respectivamente se usaron para computar el % de cambio de T/C.

Estudios de combinación *in vivo*

Debido a la heterogeneidad del tumor, la terapia de combinación ha llegado a ser esencial en ciertos tipos de tratamiento de cáncer para terapia efectiva o para superar la resistencia adquirida. Es hipotético que una combinación de terapias de objetivo tiene el potencial para ser más efectiva en la reducción o aún obstaculización de cánceres. En tal contexto, el Compuesto del Ejemplo 1 es probado para la

inhibición del crecimiento del tumor en combinación con un compuesto inhibidor de pan-RAF (véase documento WO 2013/134243, 1-(3,3-dimetilbutil)-3-(2-fluoro-4-metil-5-(7-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)urea, 5 posteriormente "el compuesto inhibidor de pan-RAF"), un compuesto inhibidor de CDK4/6 (véase documento WO 2010/075074, [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-[5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-3H-benzoimidazol-5-il)-pirimidin-2-il]-amina, o una sal del mismo 10 farmacéuticamente aceptable), posteriormente "el compuesto inhibidor CDK4/6"), o DC101 (véase, por ejemplo, Witte L., et al *Cancer Metastasis Rev.*, 17, 155-161, 1998, anticuerpo monoclonal de rata contra VEGFR2 de ratón que puede ser usado en experimentos como un subrogado en ratones para una Ab 15 anti-VEGFR2, preferiblemente ramucirumab (véase, documento WO 2003/075840, también conocido como Cyramza®, IMC-1121b, número de registro CAS 947687-13-0)). Más específicamente, el Compuesto del Ejemplo 1 es probado en combinación con ya sea el compuesto inhibidor pan-RAF o el compuesto inhibidor 20 CDK4/6 en HCT116, un modelo de xenoinjerto de cáncer colorrectal mutante KRAS. También, el Compuesto del Ejemplo 1 se probó en combinación con ya sea el compuesto inhibidor CDK4/6 o DC101 en modelos de xenoinjerto de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) mutante KRAS, NCI-H441, A549, 25 y NCI-H2122.

El estudio de eficacia de combinación HCT116 se hizo en ratas sin pelo atímicas. Se expandieron células de cáncer colorrectal humano HCT116 (ATCC, # CCL-247) en cultivo, se recolectaron e inyectaron células 5×10^6 en 200 μ L de solución HBSS+matrigel 1:1 subcutáneamente en el flanco derecho trasero de ratas sin pelo NIH hembras (120-145 gm, Taconic Farms). Se midió el crecimiento del tumor y el peso corporal dos veces por semana comenzando el séptimo día después del implante. Cuando el tamaño del tumor promedio alcanzó 200-300 mm³, los animales se alaeatorizaron y se agruparon en grupos de cinco a siete animales. Se preparó el compuesto de prueba en un vehículo apropiado (véase abajo) y se administró por alimentación forzada oral por 21 a 28 días. La respuesta del tumor se determinó por medición del volumen del tumor realizada dos veces por semana durante el curso de tratamiento. El vehículo usado en este estudio es 1% de HEC (hidroxietilcelulosa)/0.25% de Tween® 80/0.05% de Antiespuma. El Compuesto del Ejemplo 1 y el compuesto inhibidor pan-RAF son formulados en 1% de HEC /0.25% de Tween® 80/0.05% de Antiespuma. El compuesto inhibidor CDK4/6 es formulado en 1% de HEC en 25 mM de amortiguador de fosfato de sodio, pH 2. La administración del compuesto del Ejemplo 1 a 10 mpk y 20 mpk QD resulta en actividad del agente único de 52% y 64% de inhibición del crecimiento del tumor respectivamente (Tabla 3). Por el contrario, la administración del compuesto

inhibidor pan-RAF a 10 mpk y 20 mpk BID resulta en actividad del agente único de 29% y 68%, respectivamente. Todos los tratamientos son estadísticamente significantes ($p < 0.05$) a partir del vehículo de control excepto el compuesto inhibidor pan-RAF a 10 mpk BID. La administración del Compuesto del Ejemplo 1 a 10 mpk, QD en combinación con el compuesto inhibidor pan-RAF a 10 mpk, BID resulta en 94% de inhibición del crecimiento del tumor ($p < 0.001$) y el resultado de combinación es "sinérgico" como se calcula por el método de Independencia Bliss (Tabla 3). Esta combinación parece ser tolerada ya que no existe significativa pérdida de peso corporal. La administración del Compuesto del Ejemplo 1 a 10 mpk, QD en combinación con el compuesto inhibidor pan-RAF a 20 mpk BID, también tiene resultados en la inhibición significativa del crecimiento del tumor ($p < 0.05$) (95%) y el resultado de combinación es "aditivo" como se calcula por el método de Independencia Bliss (Tabla 3). Esta combinación parece ser tolerada ya que no existe significativa pérdida de peso corporal. En el mismo estudio, la administración del compuesto del Ejemplo 1 a 10 mpk, QD con el compuesto inhibidor CDK4/6 a 20 mpk QD resulta en 98% de inhibición del crecimiento del tumor donde la eficacia del agente único del Compuesto del Ejemplo 1 y el compuesto inhibidor CDK4/6 son 52% y 76% de inhibición del crecimiento del tumor, respectivamente. La combinación de estos dos agentes muestra

una significancia estadística. "Aditivo" resulta como se calcula por el método de Independencia Bliss (Tabla 3). Esta combinación parece ser tolerada ya que no existe pérdida de peso corporal significativa. Estos resultados sugieren que la combinación del Compuesto del Ejemplo 1 con ya sea el compuesto inhibidor pan-RAF o el compuesto inhibidor CDK4/6 puede proporcionar mayor beneficio a pacientes que tienen cáncer colorrectal mutante KRAS.

Tabla 3: Estudios de combinación del Compuesto del Ejemplo 1 con el compuesto inhibidor pan-RAF o el compuesto inhibidor CDK4/6 en el modelo de xenoinjerto de cáncer colorrectal mutante KRAS HCT116

Tratamiento	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Esquema	%T/C Delta	%TGI	Valor-p	Resultado de combinación**
1	Vehículo	NA	BID	NA	NA	NA	NA
2	Ejemplo 1	10	QD	48	52	0.038*	NA
3	Ejemplo 1	20	QD	36	64	0.005*	NA
4	inhibidor pan-RAF	10	BID	71	29	0.303	NA
5	inhibidor pan-RAF	20	BID	32	68	0.001*	NA
6	inhibidor CDK4/6	20	QD	24	76	<0.001*	NA
7	Ejemplo 1 + inhibidor pan-RAF	10, 10	QD, BID	6	94	<0.001*	Sinergístico
8	Ejemplo 1 + inhibidor pan-RAF	10, 20	QD, BID	5	95	<0.001*	Aditivo

9	Ejemplo 1 + inhibidor CDK4/6	10, 20	QD, QD	2	98	<0.001*	Aditivo
---	---------------------------------------	-----------	-----------	---	----	---------	---------

El análisis para el volumen del tumor se basa en
Log 10 y estructura de covarianza SpatialPower.

*: significativo ($p < 0.05$)

**El efecto estadístico de la combinación de dos agentes se determina por el método de Independencia Bliss: Primero, un modelo de mediciones repetidas se ajusta a un volumen de tumor log contra el grupo, tiempo y grupo por tiempo. Después las declaraciones de contraste son usadas para un efecto de interacción en cada punto de tiempo. La respuesta aditiva esperada (EAR) para la combinación se calcula en la escala de volumen del tumor como, volumen EAR = $V1 * V2 / V0$, donde $V0$, $V1$, y $V2$ son los volúmenes de tumor medio estimados para el control de vehículo, tratamiento 1 solo y tratamiento 2 solo, respectivamente. Sin la prueba de interacción es significativo ($p < 0.05$), el efecto de combinación es declarado sinérgico si el volumen de combinación observado es menor que el volumen EAR, si es antagonista el volumen de combinación observado es mayor que el volumen de EAR, o de otro modo aditivo, en las dosis y esquemas que son probados.

NA: No aplicable

Se calculó el % de T/C delta cuando el volumen del tumor de punto final en un grupo tratado está en o arriba del valor de referencia del volumen del tumor. La Fórmula es $100 \times (T - T_0) / (C - C_0)$, donde T y C son los valores de referencia medios de volúmenes del tumor en el grupo tratado o de control, respectivamente. T_0 y C_0 son los volúmenes de tumor de valor de referencia medio en estos grupos.

Se dosificaron por 28 días en todos los estudios.

La media grande de todos los grupos a partir del valor de referencia (aleatorización) en el día 11 se usó para computar el % de cambio de T/C.

La eficacia de combinación también se probó en tres modelos de xenoinjerto NSCLC de KRAS mutante que incluyen A549 (KRAS_G12S) en ratones SCID así como también NCI-H441 (KRAS_G12V) y NCI-H2122 (KRAS_G12C) en ratones sin pelo atípicos. Se expandieron las células de cáncer de pulmón humano NCI-H441 (ATCC, # CRL-5807) y NCI-H2122 (ATCC, #CRL-5985) en cultivo, se recolectaron e inyectaron células 5×10^6 en 200 μ L de solución de HBSS+matrigel 1:1 subcutáneamente en el flanco derecho trasero de ratones sin pelo atímicos hembras (20-22 gm, Harlan Laboratories). Se expandieron las células de cáncer de pulmón de células no pequeñas humanas A549 (ATCC, # CCL-185) en cultivo, se cosecharon e inyectaron células 5×10^6 en 200 μ L de solución de HBSS+matrigel 1:1 subcutáneamente en el flanco derecho trasero de ratones SCID

CB-17 hembras (18-20 gm, Taconic Farms). Para todas las líneas de células, se midió el crecimiento del tumor y el peso corporal dos veces por semana comenzando el séptimo día después del implante. Cuando los tamaños del tumor promedio alcanzan 200-300 mm³, los animales se aleatorizaron y se agruparon en grupos de cinco a siete animales. El compuesto de prueba se preparó en un vehículo apropiado (véase abajo) y se administró por alimentación forzada oral (el Compuesto del Ejemplo 1 y el compuesto inhibidor CDK4/6) o intraperitonealmente (DC101) por 21 a 28 días. La respuesta del tumor se determinó por la medición del volumen del tumor realizada dos veces por semana durante el curso del tratamiento. El vehículo usado en estos estudios es 1% de HEC/0.25% de Tween® 80/0.05% de Antiespuma. El Compuesto del Ejemplo 1 es formulado en 1% de HEC/0.25% de Tween® 80/0.05% de Antiespuma y el compuesto inhibidor CDK4/6 es formulado en 1% de HEC en 25 mM de amortiguador de fosfato de sodio, pH 2. La administración del Compuesto del Ejemplo 1 como un agente único a 50 mpk resulta en 41% y 91% de inhibición del crecimiento del tumor en tumores NCI-H2122 y A549 respectivamente; y conduce a 101% de inhibición del crecimiento del tumor (es decir, 1% de regresión del tumor) en tumores NCI-H441. La administración del compuesto inhibidor CDK4/6 como un agente único a 50 mpk resulta en 53%, 51% y 81% de inhibición del crecimiento del tumor en

modelos NCI-H2122, A549 y NCI-H441 respectivamente. También, la combinación del Compuesto del Ejemplo 1 (50 mpk) con el compuesto inhibidor CDK4/6 (50 mpk) resulta en 151 % (es decir, 51% de regresión) y 147 % (es decir, 47% de regresión) de inhibición del crecimiento del tumor en tumores A549 y NCI-H441 respectivamente; y 82% de inhibición del crecimiento del tumor en tumores NCI-H2122. La combinación resulta en tres modelos de tumor que son "aditivos" como se calcula por el método de Independencia Bliss (Tabla 4). En general, todos los tratamientos parecen ser tolerados en estos estudios como se indica por la pérdida de peso corporal no significativa. En el mismo modelo de xenoinjerto NCI-H441, DC101 en amortiguador de fosfato, también es administrado intraperitonealmente dos veces por semana (BIW) como un agente único o en combinación con el Compuesto del Ejemplo 1, 50 mpk, QD por 28 días. La administración de DC101 a 20 mpk BIW resulta en una actividad de agente único de 102% de inhibición del crecimiento del tumor (es decir, 2% de regresión). La combinación del Compuesto del Ejemplo 1 a 50 mpk, QD con DC101 a 20 mpk, BIW resulta en 146% de inhibición del crecimiento del tumor (es decir, 46% de regresión). Este resultado de combinación es "aditivo" como se calcula por el método de Independencia Bliss (Tabla 4). Esta combinación parece ser tolerada ya que no existe significativa pérdida de peso corporal. Estos resultados sugieren que la combinación

del Compuesto del Ejemplo 1 con ya sea el compuesto inhibidor CDK4/6 o un anticuerpo anti-VEGFR2 puede proporcionar beneficio mayor a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación KRAS.

5 Tabla 4: Estudios de combinación del Compuesto del Ejemplo 1 con el compuesto inhibidor CDK4/6 o DC101 en modelos de xenoinjerto de cáncer de pulmón de células no pequeñas mutante KRAS

10

15

20

Modelo del tumor	Tratamiento	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Esquema ⁺	% T/C Delta	% Regresión	Valor-p (contra vehículo)	Efecto de combinación ^{**}
Modelo NCI-H441 NSCLC	1	Vehículo	NA	QD	NA	NA	NA	NA
	2	inhibidor CDK4/6	50	QD	19	NA	<0.001*	NA
	3	DC101	20	BIW	NA	2	<0.001*	NA
	4	Ejemplo 1	50	QD	NA	1	<0.001*	NA
	5	Ejemplo 1 + DC101	50 20	QD BIW	NA	46	<0.001*	Aditivo
	6	Ejemplo 1 + inhibidor CDK4/6	50 50	QD QD	NA	47	<0.001*	Aditivo

25

5	Modelo A549 NSCLC	1	Vehículo	NA	QD	NA	NA	NA	NA
		2	inhibidor CDK4/6	50	QD	49	NA	0.033*	NA
		3	Ejemplo 1	50	QD	9	NA	<0.001*	NA
		4	Ejemplo 1 + inhibidor CDK4/6	50 50	QD QD	NA	51	<0.001*	Aditivo
10	Modelo NCI-H2122 NSCLC	1	Vehículo	NA	QD	NA	NA	NA	NA
		2	inhibidor CDK4/6	50	QD	47	NA	0.008*	NA
		3	Ejemplo 1	50	QD	59	NA	0.055	NA
		4	Ejemplo 1 + inhibidor CDK4/6	50 50	QD QD	18	NA	<0.001*	Aditivo
15									

[†]El análisis para el volumen del tumor se basa en la transformación Log 10 y una medición repetida ANOVA con una estructura de covarianza de potencia especial

*: significativo (p <0.05)

^{**}El efecto estadístico de la combinación de dos agentes se determina por el método de Independencia Bliss: Primero, un modelo de mediciones repetidas se ajusta al volumen de tumor log contra el grupo, tiempo y grupo por tiempo. Después, se usan las declaraciones de contraste para

probar un efecto de interacción en cada punto de tiempo. La respuesta aditiva esperada (EAR) para la combinación se calcula en la escala del volumen del tumor como, volumen EAR = $V1 * V2 / V0$, donde $V0$, $V1$, y $V2$ son los volúmenes de tumor medio estimados para el control de vehículo, tratamiento 1 solo, y tratamiento 2 solo, respectivamente. Si la prueba de interacción es significativa ($p < 0.05$), el efecto de combinación es declarado sinérgico si el volumen de combinación observado es menor que el volumen EAR, antagonista si el volumen de combinación observado es mayor que el volumen EAR, o de otro modo aditivo, en las dosis y esquemas que son probados.

NA: No aplicable

Se calculó el % de T/C delta cuando el volumen del tumor de punto final en un grupo tratado está en o arriba del valor de referencia del volumen del tumor. La Fórmula es $100 * (T - T_0) / (C - C_0)$, donde T y C son los valores de referencia medios de volúmenes del tumor en el grupo tratado o de control, respectivamente. T_0 y C_0 son los volúmenes de tumor de valor de referencia medio en estos grupos.

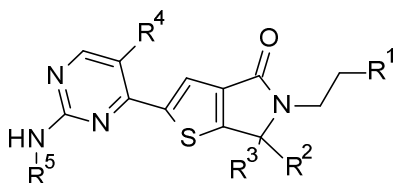
Los valores de referencia (aleatorización) al día 11 (HCT116), día 25 (NCI-H441), día 22 (A549), día 18 (NCI-H2122) se usaron para computar el % de cambio de T/C.

Se dosificaron por 28 días en todos los estudios.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes.

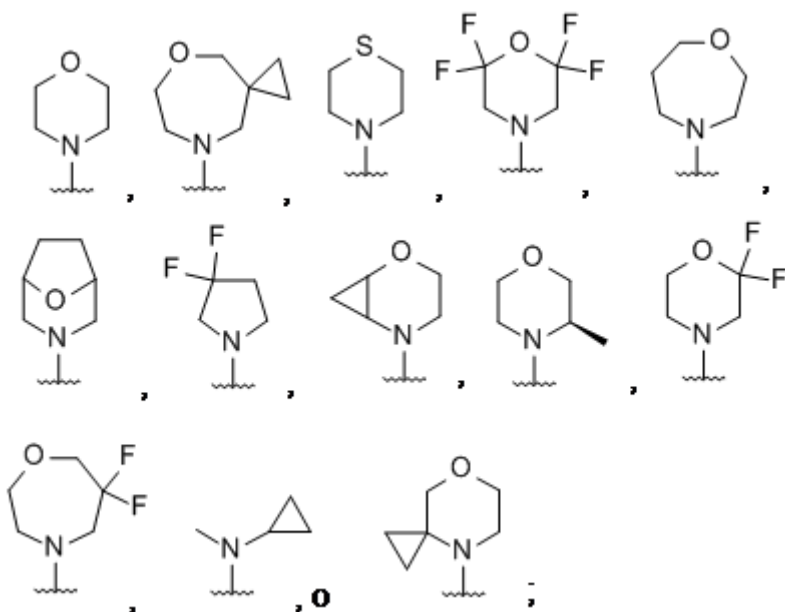
5 1. Un Compuesto de la Fórmula:



10 caracterizado porque:

R¹ es

15



20

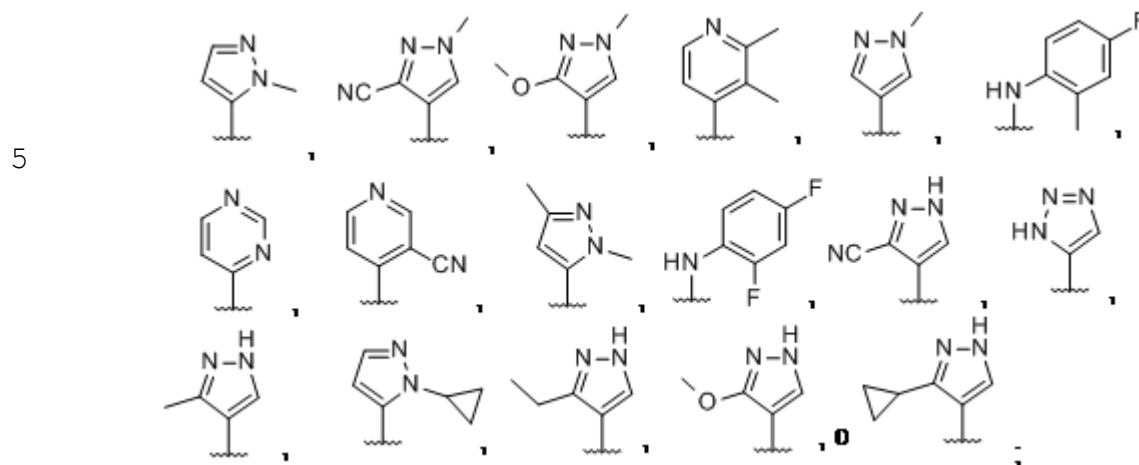
R² y R³ son independientemente metilo o R² y R³ pueden tomarse en conjunto para formar ciclopropilo;

R⁴ es hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, o

25

trifluorometilo; y

R^5 es

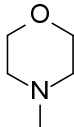


o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable

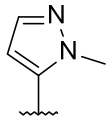
2. El compuesto o sal de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque R^2 y R^3 son independientemente metilo.

15 3. El compuesto o sal de conformidad con la Reivindicación 2, caracterizado porque R^4 es hidrógeno.

4. El compuesto o sal de conformidad con la

20 Reivindicación 3, caracterizado porque R^1 es .

5. El compuesto o sal de conformidad con la

Reivindicación 3, caracterizado porque R^5 es .

25 6. El compuesto o sal de conformidad con la

Reivindicación 4, caracterizado porque es 6,6-dimetil-2-{2-
[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-
(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona.

7. El compuesto de conformidad con la
5 Reivindicación 6, caracterizado porque es 6,6-dimetil-2-{2-
[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-
(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona.

8. Una composición farmacéutica caracterizada
porque comprende el compuesto o sal de conformidad con
10 cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, y un portador,
diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Un método para tratar cáncer, caracterizado
porque comprende administrar a un paciente en necesidad del
mismo, una cantidad efectiva de el compuesto o sal de
15 conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-7.

10. El método de conformidad con la Reivindicación
9, caracterizado porque el cáncer se selecciona a partir del
grupo que consiste de melanoma, cáncer colorrectal, cáncer
pancreático, y cáncer de pulmón de células no pequeñas.

20 11. El método de conformidad con la Reivindicación
10, caracterizado porque el cáncer es cáncer colorrectal.

12. El método de conformidad con la Reivindicación
10, caracterizado porque el cáncer es cáncer pancreático.

13. El método de conformidad con la Reivindicación
25 10, caracterizado porque el cáncer es cáncer de pulmón de

células no pequeñas.

14. El compuesto o sal de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, para uso en terapia.

15. El compuesto o sal de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, para uso en el tratamiento de cáncer.

16. El compuesto o sal para uso de conformidad con la Reivindicación 15, en donde el cáncer se selecciona a partir del grupo que consiste de melanoma, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, y cáncer de pulmón de células no pequeñas.

17. El compuesto o sal para uso de conformidad con la Reivindicación 16, en donde el cáncer es cáncer colorrectal.

18. El compuesto o sal para uso de conformidad con la Reivindicación 16, en donde el cáncer es cáncer pancreático.

19. El compuesto o sal para uso de conformidad con la Reivindicación 16, en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de
tieno[2,3-c]pirrol-4-ona que inhiben la actividad de la
cinasa de señal extracelular regulada (ERK) y pueden ser
5 útiles en el tratamiento de cáncer.

10

15

20

25