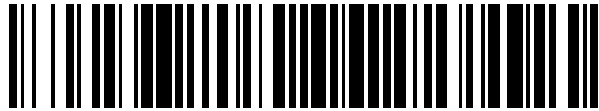


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 905**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2011 E 11707386 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 2539345**

54 Título: **4-[Cicloalquiloxi(hetero)arilamino]-tieno[2,3-d]pirimidinas que tienen actividad inhibidora de la Mnk1/Mnk2 para composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

26.02.2010 EP 10154922

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

09.10.2015

73 Titular/es:

**EVOTEC INTERNATIONAL GMBH (100.0%)
Essener Bogen 7
22419 Hamburg, DE**

72 Inventor/es:

**LEHMANN-LINTZ, THORSTEN;
HECKEL, ARMIN;
KLEY, JOERG;
LANGKOPF, ELKE;
REDEMANN, NORBERT;
SAUER, ACHIM;
THOMAS, LEO;
WIEDENMAYER, DIETER;
AUSTEN, MATTHIAS;
DANILEWICZ, JOHN;
SCHNEIDER, MARTIN;
SCHREITER, KAY;
BLACK, PHILLIP;
BLACKABY, WESLEY y
LINNEY, IAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 547 905 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

4-[Cicloalquiloxi(hetero)arilamino]-tieno[2,3-d]pirimidinas que tienen actividad inhibidora de la Mnk1/Mnk2 para composiciones farmacéuticas

5 La presente invención se refiere a compuestos de tienopirimidina y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos de tienopirimidina.

10 Por otra parte, la presente invención se refiere a dichos compuestos de tienopirimidina para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que puedan estar influenciadas por la inhibición de la actividad cinasa de la Mnk1 (Mnk1a o Mnk1b) y/o la Mnk2 (Mnk2a o Mnk2b) o variantes adicionales de las mismas. En particular, la presente invención se refiere a los compuestos de tienopirimidina de la invención para su uso en la profilaxis y/o terapia de enfermedades metabólicas, tales como diabetes, hiperlipidemia y obesidad, trastornos hematopoyéticos, enfermedades neurodegenerativas, daño renal, trastornos inflamatorios y cáncer y sus complicaciones y trastornos consecutivos asociados con los mismos.

15 Las enfermedades metabólicas son enfermedades causadas por un proceso metabólico anormal y pueden ser ya sea congénitas, debido a una anomalía enzimática heredada, o adquiridas, debido a una enfermedad de un órgano endocrino o a la insuficiencia de un órgano metabólicamente importante, tal como el hígado o el páncreas.

La presente invención se refiere más en particular al tratamiento y/o profilaxis de, en particular, las enfermedades metabólicas del metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono y las complicaciones y los trastornos consecutivos asociados a las mismas.

20 Los trastornos lipídicos abarcan un grupo de afecciones que causan anomalías en el nivel y el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas plasmáticas. Por tanto, las hiperlipidemias son de una relevancia clínica particular ya que constituyen un factor de riesgo importante para el desarrollo de la aterosclerosis y de las enfermedades vasculares posteriores, tales como la cardiopatía coronaria.

25 La diabetes mellitus se define como una hiperglucemia crónica asociada a daños resultantes de los órganos y disfunciones de los procesos metabólicos. Dependiendo de su etiología, se distingue entre varias formas de diabetes, que son debidas ya sea a una absoluta falta de insulina (falta o disminución de la secreción de insulina) o relativa. La diabetes mellitus de tipo I (DMID, diabetes mellitus insulino dependiente) generalmente se presenta en adolescentes menores de 20 años de edad. Se presume que es de etiología autoinmune, que conduce a una insulinitis con la consiguiente destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans que son responsables de la síntesis de insulina. Además, en la diabetes autoinmune latente en adultos (DALA; *Diabetes Care*. 8: 1460-1467, 2001) las células beta están siendo destruidas debido al ataque autoinmune. La cantidad de insulina producida por las células de los islotes pancreáticos restantes es demasiado baja, dando como resultado niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia). La diabetes mellitus de tipo II generalmente se presenta a una mayor edad. Sobre todo está asociada a una resistencia a la insulina en el hígado y los músculos esqueléticos, pero también a un defecto de los islotes de Langerhans. Los niveles altos de glucosa en sangre (y también los niveles de lípidos en sangre) a su vez conducirán a un deterioro de la función de las células beta y a un aumento de la apoptosis de las células beta.

40 La diabetes es una enfermedad muy incapacitante, porque los fármacos antidiabéticos comunes de hoy en día no controlan los niveles de azúcar en sangre lo suficientemente bien como para evitar por completo la presencia de niveles altos y bajos de azúcar en sangre. Los niveles de azúcar en sangre fuera del intervalo son tóxicos y causan complicaciones a largo plazo, por ejemplo, retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedad vascular periférica. También existe una serie de afecciones relacionadas, tales como la obesidad, la hipertensión, las cardiopatías y la hiperlipidemia, para las que las personas con diabetes están sustancialmente en riesgo.

45 La obesidad se asocia con un mayor riesgo de enfermedades posteriores tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y con un aumento de la mortalidad. La diabetes (resistencia a la insulina) y la obesidad son parte del "síndrome metabólico" que se define como la relación entre varias enfermedades (también denominado como síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina o cuarteto mortal). Éstas a menudo aparecen en los mismos pacientes y son los principales factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes de tipo II y las enfermedades cardiovasculares. Se ha sugerido que es necesario el control de los niveles de lípidos y de los niveles de glucosa para tratar la diabetes de tipo II, las enfermedades del corazón y otras manifestaciones del síndrome metabólico (véase, por ejemplo, *Diabetes* 48: 1836-1841, 1999; *JAMA* 288: 2209-2716, 2002).

55 En una realización de la presente invención los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades metabólicas del metabolismo de los hidratos de carbono y sus complicaciones y trastornos consecutivos tales como la tolerancia alterada a la glucosa, la diabetes (preferentemente la diabetes de tipo II), las complicaciones diabéticas tales como gangrena diabética, artropatía diabética, osteopenia diabética, glomeruloesclerosis diabética, nefropatía diabética, dermatopatía diabética, neuropatía diabética, catarata diabética y retinopatía diabética, maculopatía diabética, síndrome de los pies diabéticos, coma diabético con o sin cetoacidosis, coma diabético hiperosmolar, coma hipoglucémico, coma

hiperglucémico, acidosis diabética, cetoacidosis diabética, glomerulonefritis intracapilar, síndrome de Kimmelstiel-Wilson, amiotrofia diabética, neuropatía autonómica diabética, mononeuropatía diabética, polineuropatía diabética, angiopatías diabéticas, angiopatía periférica diabética, úlcera diabética, artropatía diabética u obesidad en la diabetes.

5 En una realización adicional los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades metabólicas del metabolismo de los lípidos (es decir, trastornos de los lípidos) y sus complicaciones y trastornos consecutivos tales como hipercolesterolemia, hipercolesterolemia familiar, hiperlipoproteinemia de Fredrickson, hiperbetalipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia de lipoproteínas de baja densidad [LDL], hipergliceridemia pura, hipergliceridemia endógena, hipercolesterolemia aislada, hipertrigliceridemia aislada, enfermedades cardiovasculares como hipertensión, isquemia, venas varicosas, oclusión
10 venosa de la retina, aterosclerosis, angina de pecho, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, glomerulopatía, trastornos tubulointersticiales, insuficiencia renal, angioestenosis o trastornos cerebrovasculares, tales como la apoplejía cerebral.

15 En una realización adicional de la presente invención, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos hematopoyéticos y sus complicaciones y trastornos consecutivos tales como leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin; enfermedad hematopoyética, leucemia no linfocítica aguda (LNLA), enfermedad mieloproliferativa, leucemia aguda promielocítica (LAP), leucemia mielomonocítica aguda (LMMA), mieloma múltiple, policitemia vera, linfoma, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), tumor de Wilm o sarcoma de Ewing.

20 En una realización adicional de la presente invención, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis del cáncer y las complicaciones y trastornos consecutivos tales como cáncer del tracto gastrointestinal superior, carcinoma pancreático, cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma de ovario, carcinoma del cuello uterino, cáncer endometrial, tumor cerebral, cáncer testicular, carcinoma de laringe, osteocarcinoma, cáncer de próstata, retinoblastoma, carcinoma de hígado, cáncer de pulmón, neuroblastoma,
25 carcinoma renal, carcinoma de tiroides, cáncer de esófago, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de piel, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, cáncer de vejiga, cáncer metastásico, caquexia o dolor.

Ciertos fármacos antitumorales, tales como el cisplatino están vinculados a efectos secundarios graves tales como la nefrotoxicidad o la ototoxicidad, que pueden ser limitantes de la dosis. La activación de las Mnk se ha vinculado a estos efectos secundarios. En una realización adicional de la presente invención, los compuestos y composiciones
30 de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis del daño renal o del oído, en particular, para la prevención o tratamiento del daño renal o del oído inducido por fármacos.

Además, la presente invención se refiere a compuestos de tienopirimidina para su uso en la profilaxis y/o terapia de enfermedades relacionadas con citocinas.

35 Dichas enfermedades, entre otras, son enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, alergias, u otras afecciones asociadas a citocinas proinflamatorias. Las enfermedades alérgicas e inflamatorias tales como inflamación aguda o crónica, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, la EPOC, enfermedad inflamatoria intestinal, asma y choque séptico y sus complicaciones y trastornos consecutivos asociados con las mismas.

40 Las enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, las enfermedades pulmonares inflamatorias como la EPOC, la enfermedad inflamatoria intestinal y la psoriasis afectan a una de cada tres personas en el curso de sus vidas. Estas enfermedades no sólo imponen enormes costes de asistencia sanitaria, sino que también son a menudo incapacitantes y debilitantes.

45 Aunque la inflamación es el procedimiento patogénico unificador de estas enfermedades inflamatorias a continuación, el enfoque de tratamiento actual es complejo y es generalmente específico para una enfermedad cualquiera. Muchas de las terapias actuales disponibles hoy en día sólo tratan los síntomas de la enfermedad y no la causa subyacente de la inflamación.

Las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias y las complicaciones y trastornos consecutivos tales como inflamación crónica o aguda, inflamación de
50 las articulaciones tales como artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis reumatoide juvenil, síndrome de Reiter, artritis traumática reumatoide, artritis por rubéola, sinovitis aguda y artritis gotosa; enfermedades inflamatorias de la piel tales como quemaduras solares, psoriasis, la psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular, eczema, dermatitis, formación del injerto aguda o crónica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria y esclerodermia; inflamación del tracto gastrointestinal tal como enfermedad inflamatoria intestinal,
55 enfermedad de Crohn y afecciones relacionadas, colitis ulcerosa, colitis y diverticulitis; nefritis, uretritis, salpingitis, ooforitis, endometriitis, espondilitis, lupus eritematoso sistémico y trastornos relacionados, esclerosis múltiple, asma, meningitis, mielitis, encefalomiélitis, encefalitis, flebitis, tromboflebitis, enfermedades respiratorias tales como asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria pulmonar y síndrome

de dificultad respiratoria del adulto, y rinitis alérgica; endocarditis, osteomielitis, fiebre reumática, pericarditis reumática, endocarditis reumática, miocarditis reumática, valvulopatía mitral reumática, valvulopatía aórtica reumática, prostatitis, prostatocistitis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, sinovitis, tenosinovitis, miositis, faringitis, polimialgia reumática, tendinitis del hombro o bursitis, gota, pseudogota, vasculitis, enfermedades inflamatorias de la glándula tiroidea seleccionadas entre tiroiditis granulomatosa, tiroiditis linfocítica, tiroiditis fibrosa invasiva, tiroiditis aguda; tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Kawasaki, fenómeno de Raynaud, síndrome de Sjogren, enfermedad neuroinflamatoria, sepsis, conjuntivitis, queratitis, iridociclitis, neuritis óptica, otitis, linfadenitis, nasofaringitis, sinusitis, faringitis, amigdalitis, laringitis, epiglotitis, bronquitis, neumonitis, estomatitis, gingivitis, esofagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, glomerulonefritis, enfermedad de Goodpasture, glomerulonefritis con semilunas, pancreatitis, endomiometritis, miometritis, metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis, parametritis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, neumoconiosis, piresis, poliartropatías inflamatorias, artropatías psoriásicas, fibrosis intestinal, bronquiectasia y artropatías enteropáticas.

Por otra parte, también se cree que las citocinas están implicadas en la producción y el desarrollo de diversos trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares tales como enfermedad cardíaca congestiva, infarto de miocardio, formación de placas ateroscleróticas, hipertensión, agregación plaquetaria, angina, ictus, enfermedad de Alzheimer, lesión de reperfusión, lesión vascular incluyendo la reestenosis y la enfermedad vascular periférica, y, por ejemplo, los diversos trastornos del metabolismo óseo tales como osteoporosis (incluyendo la osteoporosis senil y la postmenopáusica), enfermedad de Paget, metástasis ósea, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, osteoesclerosis, osteoporosis y periodontitis, y los cambios anormales en el metabolismo óseo que pueden acompañar a la artritis reumatoide y a la osteoartritis.

La producción excesiva de citocinas también ha sido implicada en la mediación de ciertas complicaciones de infecciones bacterianas, fúngicas y/o virales tales como choque endotóxico, choque séptico y síndrome del choque tóxico, y en la mediación de ciertas complicaciones de la cirugía o la lesión del SNC tales como neurotrauma e ictus isquémico.

La producción excesiva de citocinas, por otra parte, ha sido implicada en la mediación o la exacerbación del desarrollo de enfermedades que involucran la resorción de cartilago o músculo, la fibrosis pulmonar, la cirrosis, la fibrosis renal, la caquexia que se encuentra en ciertas enfermedades crónicas tales como la enfermedad maligna y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la invasividad de tumores y la metástasis de tumores y la esclerosis múltiple. El tratamiento y/o profilaxis de estas enfermedades también están contempladas por la presente invención.

Además, las composiciones de la invención pueden utilizarse para tratar la inflamación asociada a las enfermedades autoinmunes incluyendo, pero sin limitación, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), glomerulonefritis, esclerodermia por artritis reumatoide, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, glomerulonefritis, neutropenia autoinmune por artritis reumatoide, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, la psoriasis y enfermedad injerto contra huésped.

En una realización adicional, las composiciones de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento y la prevención de enfermedades infecciosas tales como sepsis, shock séptico, shigelosis y *Helicobacter pylori* y de enfermedades virales incluyendo al herpes simple de tipo 1 (HSV-1), herpes simple de tipo 2 (HSV-2), citomegalovirus, Epstein-Barr, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), infección de hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA o cáncer, malaria, infección micobacteriana y meningitis. Éstos también incluyen infecciones virales, por el virus de la gripe, el virus de la varicela-zoster (VZV), el virus de Epstein-Barr, el herpesvirus humano-6 (HVH-6), el herpesvirus humano-7 (HVH-7), el herpesvirus humano-8 (HVH-8), los poxvirus, el virus de la vacuna, el virus de la viruela símica, la pseudorrabia y la rinotraqueitis.

Las composiciones de la presente invención también pueden utilizarse tópicamente en el tratamiento o la profilaxis de patologías tópicamente mediadas o exacerbadas por la producción excesiva de citocinas, tales como inflamación de articulaciones, eczema, psoriasis y otras afecciones inflamatorias de la piel tales como quemaduras solares; afecciones oculares inflamatorias, incluyendo conjuntivitis; piresis, dolor y otras afecciones asociadas a la inflamación.

La enfermedad periodontal también se ha relacionado con la producción de citocinas, tanto tópicamente como sistémicamente. Por tanto, el uso de composiciones de la presente invención para controlar la inflamación asociada a la producción de citocinas en dichas enfermedades orales tales como gingivitis y periodontitis es otro aspecto de la presente invención.

Por último, las composiciones de la presente invención también pueden utilizarse para tratar o prevenir la enfermedad neurodegenerativa seleccionada entre la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la demencia lobular frontotemporal, la ataxia espinocerebelosa, la demencia con cuerpos de Lewy, la isquemia cerebral o la enfermedad neurodegenerativa

causada por lesión traumática, neurotoxicidad del glutamato o hipoxia.

En una realización preferida, las composiciones de la presente invención pueden utilizarse para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada entre la inflamación crónica o aguda, la artritis inflamatoria crónica, la artritis reumatoide, la psoriasis, el EPOC, la enfermedad inflamatoria intestinal, el choque séptico, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la esclerosis múltiple y el asma.

Las proteína-cinasas son enzimas importantes involucradas en la regulación de muchas funciones celulares. El gen de la serina/treonina-cinasa LK6 de *Drosophila melanogaster* se describió como una cinasa de corta duración que puede asociarse a los microtúbulos (*J. Cell Sci.* 1997, 110 (2): 209-219). El análisis genético del desarrollo del ojo compuesto de *Drosophila* sugirió un papel en la modulación de la vía de la señal RAS (*Genetics* 2000 156 (3):1219-1230). Los homólogos humanos de la cinasa LK6 de *Drosophila* más cercanos son la cinasa 2 de interacción con MAP-cinasa (Mnk2, por ejemplo, las variantes Mnk2a y Mnk2b) y la cinasa 1 de interacción con MAP-cinasa (Mnk1) y las variantes de las mismas. Estas cinasas se localizan principalmente en el citoplasma. Las Mnks son fosforiladas por las MAP-cinasas p42 Erk1 y Erk2 y las MAP-cinasas p38. Esta fosforilación se desencadena en respuesta a factores de crecimiento, ésteres de forbol y oncogenes tales como Ras y Mos y por las moléculas y citocinas de señalización de estrés. La fosforilación de las proteínas Mnk estimula su actividad cinasa sobre el factor de iniciación eucariótico 4E (eIF4E) (*EMBO J.* 16: 1909-1920, 1997; *Mol Cell Biol* 19, 1871-1880, 1990; *Mol Cell Biol* 21, 743-754, 2001). La inactivación simultánea de ambos, el gen Mnk1 y el Mnk2, en ratones disminuye la fosforilación del eIF4E basal y estimulada (*Mol Cell Biol* 24, 6539-6549, 2.004). La fosforilación de eIF4E da como resultado una regulación de la traducción de proteínas (*Mol Cell Biol* 22: 5500-5511, 2001).

Existen diferentes hipótesis que describen el modo en que se estimula la traducción de proteínas por proteínas Mnk. La mayoría de las publicaciones describen un efecto estimulador positivo en la traducción de proteínas dependiente de caperuza tras la activación de las cinasas de interacción con MAP-cinasas. Por tanto, la activación de las proteínas Mnk puede conducir a una estimulación o regulación indirecta de la traducción de proteínas, por ejemplo, mediante el efecto sobre la fosfolipasa citosólica 2 alfa (*BBA* 1488: 124-138, 2000).

El documento WO 03/037362 desvela un vínculo entre los genes Mnk humanos, en particular las variantes de los genes Mnk2 humanos, y las enfermedades que están asociadas a la regulación del peso corporal o la termogénesis. Se postula que los genes Mnk humanos, en particular las variantes Mnk2, están implicados en enfermedades tales como, por ejemplo, enfermedades metabólicas incluyendo la obesidad, los trastornos alimenticios, la caquexia, la diabetes mellitus, la hipertensión, la cardiopatía coronaria, la hipercolesterolemia, la dislipidemia, la osteoartritis, los cálculos biliares, el cáncer de los genitales y la apnea del sueño y en enfermedades relacionadas con la defensa por ERO, tales como, por ejemplo, la diabetes mellitus y el cáncer. El documento WO 03/03762 desvela además el uso de secuencias de ácidos nucleicos de la familia de genes de la cinasa de interacción con MAP-cinasa (Mnk) y secuencias de aminoácidos que los codifican y el uso de estas secuencias o de efectores de ácidos nucleicos o polipéptidos Mnk, en particular de inhibidores y activadores de Mnk en el diagnóstico, la profilaxis o la terapia de enfermedades asociadas a la regulación del peso corporal o la termogénesis.

El documento WO 02/103361 describe el uso de las cinasas 2a y 2b (Mnk2a y Mnk2b) que interactúan con la MAP cinasa humana en ensayos para la identificación de principios farmacológicamente activos, particularmente útiles para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2. Por otra parte, el documento WO 02/103361 desvela también la profilaxis y/o terapia de enfermedades asociadas a la resistencia a la insulina, mediante la modulación de la expresión o la actividad de la Mnk2a o la Mnk2b. Aparte de péptidos, peptidomiméticos, aminoácidos, análogos de aminoácidos, polinucleótidos, análogos de polinucleótidos, nucleótidos y análogos de nucleótidos, el éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico se describe como una sustancia que se une a la proteína Mnk2 humana.

La primera evidencia de un papel de las Mnk en la inflamación fue proporcionada por estudios que demuestran la activación de la Mnk1 por estímulos proinflamatorios. Las citocinas TNF α e IL-1 β desencadenan la activación de la Mnk1 *in vitro* (Fukunaga y Hunter, *EMBO J* 16 (8):1921-1933, 1997) e inducen la fosforilación del sustrato específico de la Mnk, el eIF4E, *in vivo* (Ueda y col., *Mol Cell Biol* 24 (15):6539-6549, 2004). Además, la administración de lipopolisacárido (LPS), un potente estimulante de la respuesta inflamatoria, induce la activación de la Mnk1 y la Mnk2 en ratones, concomitante con una fosforilación de su sustrato, el eIF4E (Ueda y col., *Mol Cell Biol* 24 (15): 6539-6549, 2004).

Además, se ha demostrado que la Mnk1 está involucrada en la regulación de la producción de citocinas proinflamatorias. La Mnk1 potencia la expresión de las quimiocinas RANTES (Nikolcheva y col., *J Clin Invest* 110, 119-126, 2002). La RANTES es una potente quimiotaxina de los monocitos, los eosinófilos, los basófilos y los linfocitos citotóxicos naturales. Se activa e induce la proliferación de linfocitos T, media la desgranulación de los basófilos e induce el estallido respiratorio en los eosinófilos (Conti y DiGioacchino, *Allergy Asthma Proc* 22 (3):133-7, 2001).

El documento WO 2005/00385 y Buxade y col., *Immunity* 23: 177-189, agosto de 2005, describen ambos un vínculo entre las Mnk y el control de la biosíntesis del TNF α . El mecanismo propuesto está mediado por un elemento regulador rico en AU (ARE) en el ARNm del TNF α . Buxade y col. demuestran que las proteínas de unión y de control de la función del ARE deben ser fosforiladas por la Mnk1 y la Mnk2. La fosforilación específicamente mediada por la

Mnk de la proteína de unión a ARE, hnRNP A1, se ha sugerido que mejora la traducción del ARNm del TNF α .

El TNF α no es la única citocina regulada por un ARE. También se encuentran ARE funcionales en las transcripciones de varias interleucinas, interferones y quimiocinas (Khabar, *J Interf Cytokine Res* 25: 1-10, 2005). La fosforilación mediada por la Mnk de las proteínas de unión al ARE tiene por tanto la capacidad de controlar la biosíntesis de citocinas además de la del TNF α .

La evidencia actual demuestra que las Mnk son dianas corriente abajo de la señalización inflamatoria así como mediadores de la respuesta inflamatoria. Su implicación en la producción del TNF α , la RANTES y las citocinas eventualmente adicionales propone la inhibición de las Mnk como estrategia para la intervención terapéutica anti-inflamatoria.

La Mnk1 y la Mnk2 (incluyendo todas las formas de empalme) fosforilan el factor de traducción eIF4E en la serina 209. Los ratones doble knockout de Mnk1/2 carecen por completo de la fosforilación en la serina 209, lo que indica que las cinasas Mnk son las únicas cinasas capaces de fosforilar este sitio *in vivo* (Ueda y col., *Mol Cell Biol* 2004; 24 (15): 6539-49). El eIF4E se sobreexpresa en una amplia gama de tumores malignos humanos y la elevada expresión del eIF4E se asocia frecuentemente con una enfermedad más agresiva y con mal pronóstico. Además, el eIF4E puede actuar como un oncogén cuando se analiza en ensayos estándar de actividad oncogénica (por ejemplo, Ruggero y col., *Nat Med.*, mayo de 2004; 10 (5): 484-6). El eIF4E ejerce su actividad oncogénica mediante la estimulación de la traducción de oncogenes, tales como el c-myc y la ciclina D1 (Culjkovic y col., *J Cell Biol.* 2006; 175 (3): 415-26), mediante el aumento de la expresión de factores de supervivencia tales como la MCP-1 (Wendel y col., *Genes Dev.* 2007; 21 (24): 3232-7.) y mediante la regulación positiva de las vías de resistencia a fármacos (Wendel y col., *Nature* 2004; 428 (6980): 332-7; Graff y col., *Cancer Res.* 2008; 68 (3): 631-4; De Benedetti y Graff, *Oncogene* 2004; 23 (18): 3189-99; Barnhart y Simon, *J Clin Invest.* 2007; 117 (9): 2385-8). La supresión de la expresión del eIF4E por oligonucleótidos antisentido ha demostrado ser prometedor en los experimentos preclínicos con células tumorales humanas (Graff y col., *J Clin Invest.* 2007; 117 (9): 2638-48). Se ha demostrado que la fosforilación de la Ser209 es estrictamente necesaria para la actividad oncogénica del eIF4E *in vitro* e *in vivo* (Topisirovic y col., *Cancer Res.* 2004; 64 (23): 8639-42; Wendel y col., *Genes Dev.* 2007; 21 (24): 3232-7). Por tanto, se espera que la inhibición de la Mnk1 y la Mnk2 tenga efectos beneficiosos en tumores malignos humanos.

Los inhibidores de la Mnk (denominados CGP57380 y CGP052088) se han descrito (consúltese *Mol Cell Biol* 21, 5500, 2001; *Mol Cell Biol Res Comm* 3, 205, 2000; *Genomics* 69, 63, 2000). El CGP052088 es un derivado de estaurosporina que tienen una CI_{50} de 70 nM para la inhibición de la actividad de la cinasa Mnk1 *in vitro*. El CGP57380 es un inhibidor selectivo de bajo peso molecular, no citotóxico, de la Mnk2 (Mnk2a o Mnk2b) o de la Mnk1. La adición de CGP57380 a células de cultivos celulares, transfectadas con la Mnk2 (Mnk2a o Mnk2b) o la Mnk1 demostró una fuerte reducción del eIF4E fosforilado.

Se han descrito inhibidores adicionales de la Mnk. Véanse, por ejemplo, las solicitudes de patentes de los solicitantes WO 06/066937, que describe los compuestos de pirazolopirimidina, WO 06/136402 que describe ciertos compuestos de tienopirimidina, WO 07/115822 que describe compuestos de tienopirimidina adicionales con el anillo central modificado y WO 08/006547 que describe pirolopirimidinas como inhibidores de las cinasas Mnk.

El problema que subyace en la presente invención es proporcionar inhibidores potentes y selectivos de la Mnk1 y/o la Mnk2 que puedan utilizarse con eficacia y seguridad en el tratamiento de enfermedades metabólicas, enfermedades inflamatorias, cáncer, enfermedades neurodegenerativas y sus complicaciones y trastornos consecutivos.

Se ha descubierto ahora sorprendentemente que ciertos compuestos de tienopirimidina son potentes inhibidores de las enzimas cinasas Mnk1 y/o Mnk2 y/o las variantes de las mismas y como tales pueden ser útiles en la profilaxis y/o terapia de enfermedades que puedan estar influenciadas por la inhibición de la actividad cinasa de la Mnk1 y/o la Mnk2 (Mnk2a o Mnk2b) y/o las variantes de las mismas.

En contraste con los compuestos de tienopirimidina conocidos en la técnica, por ejemplo, los compuestos desvelados en las solicitudes de patente de los solicitantes WO 06/136402 y WO 2007/115822, los compuestos de tienopirimidina de la presente invención proporcionan varias ventajas, a saber, la solubilidad mejorada, la posibilidad de formar sales estables, la mejora de la estabilidad metabólica, el aumento o la conservación de la actividad en los ensayos bioquímicos o celulares de actividad de la Mnk y la selectividad mejorada o conservada frente a otras cinasas.

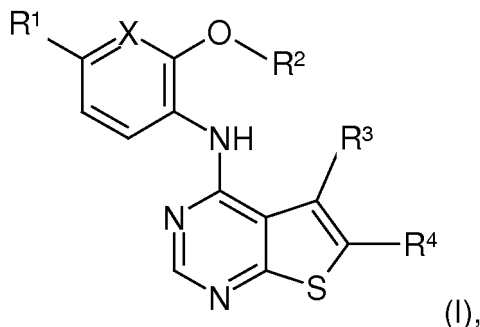
Los compuestos de tienopirimidina desvelados en los documentos WO 06/136402 y WO 07/115822 muestran una alta actividad en ensayos enzimáticos de la Mnk y una selectividad extremadamente alta, sin embargo, muestran una solubilidad muy baja y son, en la mayoría de casos, metabólicamente inestables lo que da como resultado propiedades farmacocinéticas no deseadas.

Se ha descubierto sorprendentemente que la introducción de un grupo polar en la posición R⁴ en los compuestos de fórmula general (I) a continuación conduce a una estabilización metabólica sustancial sorprendente, haciendo que las tienopirimidinas de la presente invención sean útiles para aplicaciones farmacológicas *in vivo*.

Además, los compuestos descritos en la presente solicitud también muestran una solubilidad mejorada, tienen una fuerte potencia inhibidora en ensayos bioquímicos y celulares y son altamente selectivos, lo que da como resultado propiedades farmacológicas globales muy mejoradas.

5 Si no se especifica lo contrario, cualquier resto alquilo mencionado en la presente solicitud puede ser de cadena lineal o ramificada.

Los compuestos de tienopirimidina de la presente invención son compuestos de fórmula general (I)



en la que

X es CH o N,

10 R¹ es un átomo de hidrógeno o halógeno,

R² es un ciclopentilo sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o metoxi o con un grupo amino, metilcarbonilamino, N-metil-N-metilcarbonilamino o en el que dos átomos de carbono adyacentes están unidos entre sí a través de un grupo -O-CH₂-O- o -O-C(CH₃)₂-O-, o

15 un ciclohexilo sustituido con uno o dos átomos de flúor o uno o dos grupos hidroxilo o metoxi o un grupo oxo, alcoxi-C₁₋₃-carbonilo, morfolino, (metilpiperidinil)amino o un grupo amino, en el que los átomos de hidrógeno del grupo amino puede estar opcionalmente independientemente sustituido con un grupo metilo, metilcarbonilo, 2-metoxietilo o metilsulfonilo, o en el que dos átomos de carbono adyacentes están unidos entre sí a través de un grupo -O-C(CH₃)₂-O- o en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono se reemplazan por un grupo -O-(CH₂)₂-O-,

20 R³ es un grupo alquilo C₁₋₂ y

R⁴ es un grupo aminocarbonilo o N-(alquilo C₁₋₃)-aminocarbonilo,

25 en el que el resto metilo del grupo N-(metil)-aminocarbonilo anteriormente mencionado puede estar opcionalmente sustituido con un grupo piperidinilo, N-metilpiperidinilo o morfolinilo, cada uno unido a través de un átomo de carbono y en el que el resto etilo o propilo, respectivamente, del grupo N-(alquilo C₂₋₃)-aminocarbonilo anteriormente mencionado puede estar opcionalmente sustituido terminalmente con un grupo hidroxilo, metoxi, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, morfolino, imidazolilo, 4-metilpiperazinilo, 1-metilpirrolidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o 4-hidroxipiperidinilo.

o una sal de los mismos.

30 Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos, en los que X, R¹, R² y R⁴ son como se ha definido anteriormente y R³ es metilo, o una sal de los mismos.

Un aspecto de la invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), en los que R² a R⁴ son como se ha definido anteriormente y

35 X es CH y R¹ es un átomo de flúor, o una sal de los mismos.

Otro aspecto de la invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), en los que R² a R⁴ son como se ha definido anteriormente y

40 X es N y R¹ es un átomo de hidrógeno, o una sal de los mismos.

Los compuestos más preferidos de fórmula (I) son aquellos, en los que

X, R¹, R³ y R⁴ son como se ha definido anteriormente, y

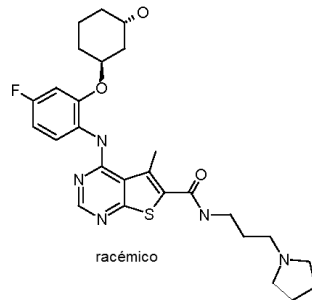
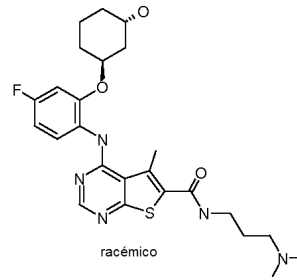
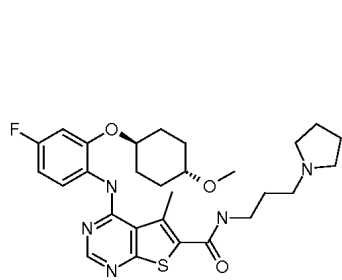
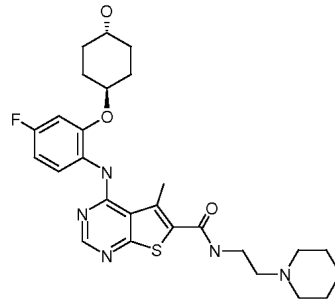
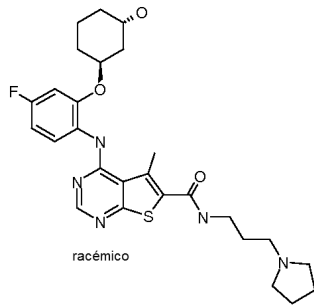
R² es un ciclohexilo sustituido con un grupo hidroxilo o metoxi,

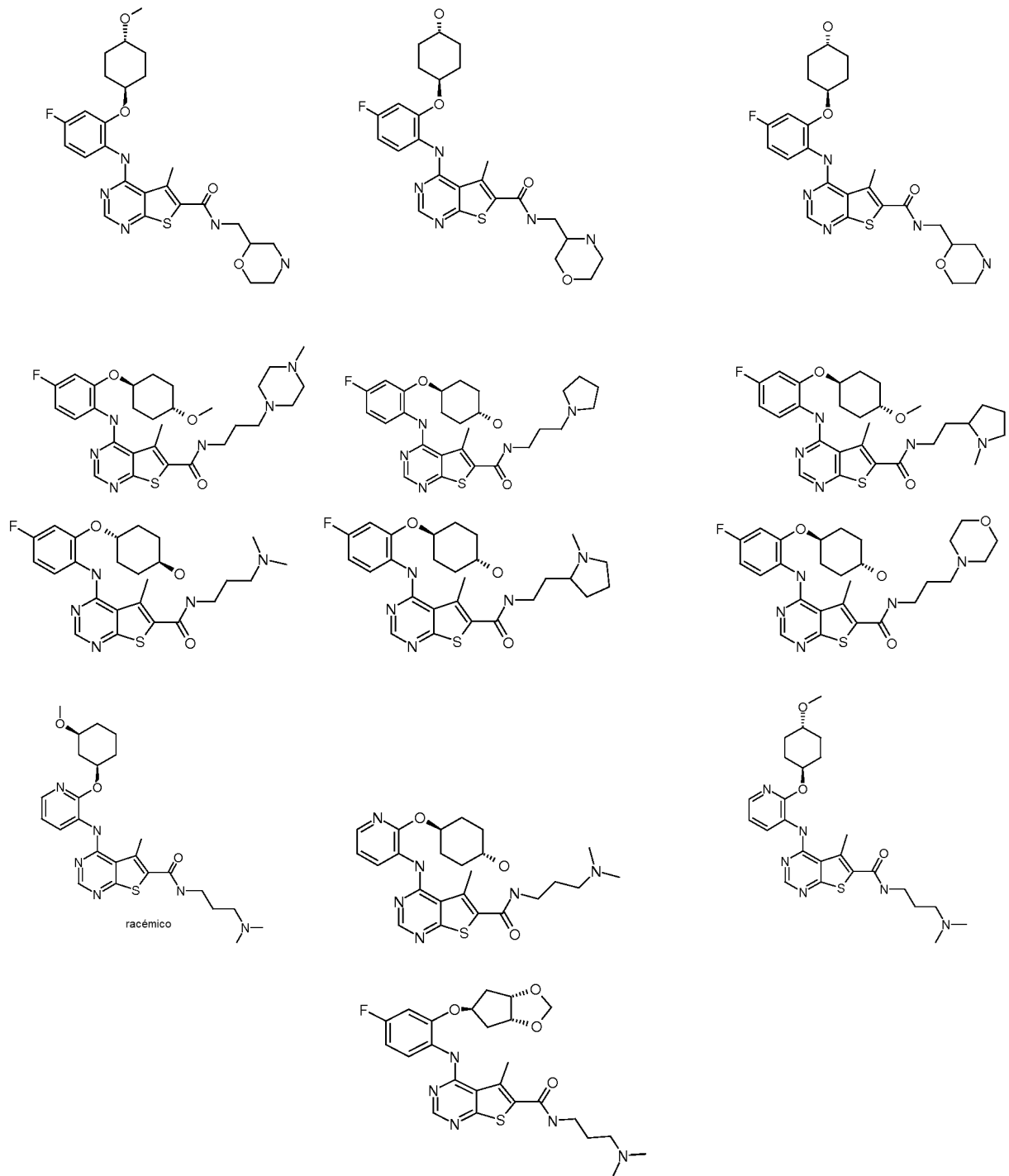
un ciclopentilo sustituido con un grupo hidroxilo, metoxi, metilcarbonilamino o N-metil-N-metilcarbonilamino o

- 5 un ciclopentilo, en el que dos átomos de carbono adyacentes están unidos entre sí a través de un grupo -O-CH₂-O-,
o
un ciclobutilo sustituido con un grupo metilcarbonilamino o metilcarbonil-N(metil)-amino,
o una sal de los mismos.

Son particularmente preferidos los siguientes compuestos de fórmula (I)

10



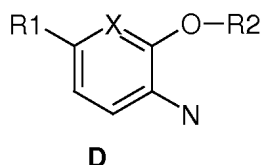
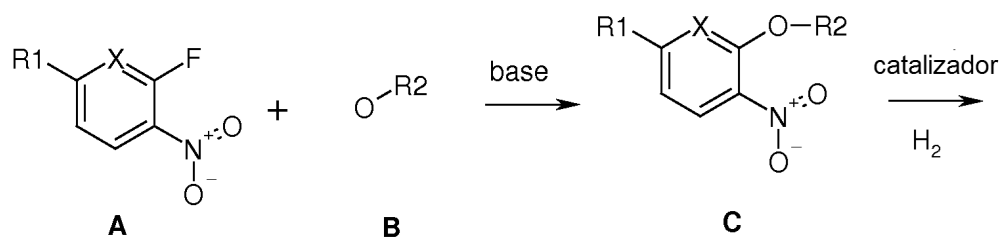


o una sal de los mismos.

5 Los procedimientos típicos de preparación de los compuestos de la invención se describen a continuación en la sección experimental.

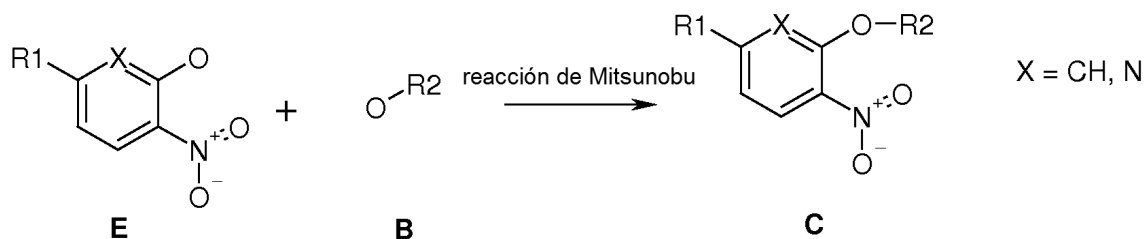
El potente efecto inhibitor de los compuestos de la invención puede determinarse mediante ensayos enzimáticos *in vitro* como se describe a continuación con más detalle.

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los siguientes esquemas de síntesis:



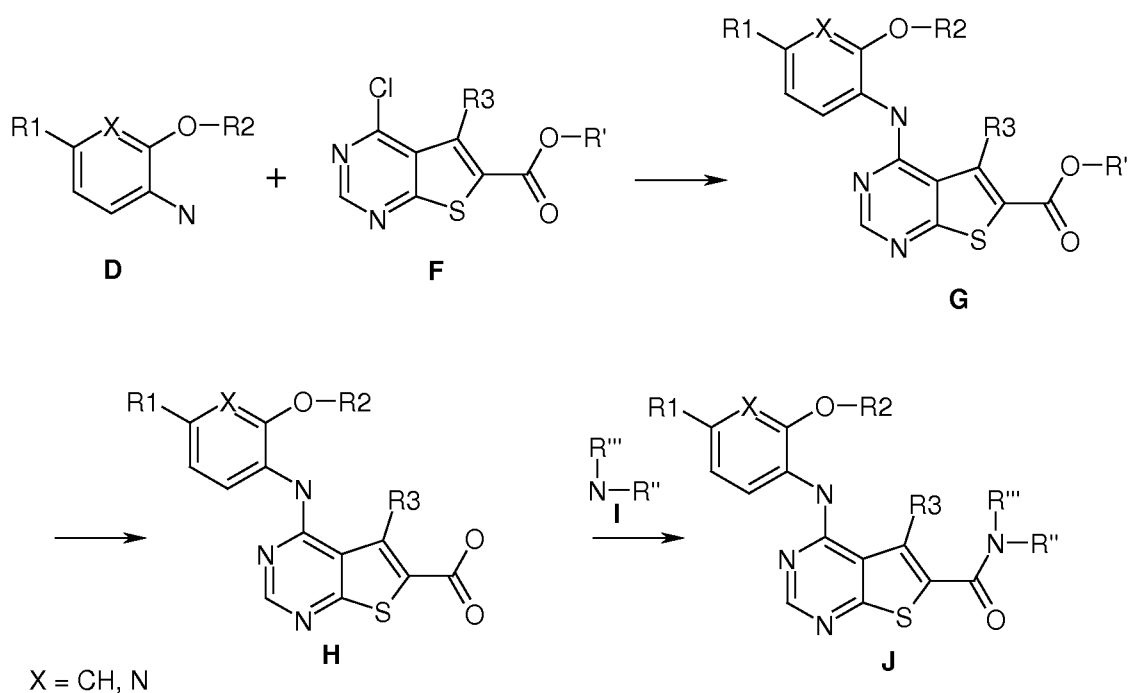
X = CH, N

- 5 Los compuestos de fórmula general **C** pueden sintetizarse mediante la reacción de un compuesto **A** con el alcohol desprotonado **B** en disolventes apropiados tales como THF o DMF a una temperatura de entre 0°C y 150°C. La forma desprotonada de **B** puede obtenerse mediante la desprotonación con una base tal como hidruro de sodio o hexametildisilazano de litio a una temperatura preferida de 0°C. La hidrogenación del compuesto **C** del con el fin de obtener un compuesto de fórmula general **D** puede lograrse haciendo reaccionar **C** en presencia de hidrógeno y un catalizador tal como paladio o níquel Raney. El hidrógeno puede introducirse en forma de gas o de vapor a partir de una fuente de hidrógeno tal como formiato de amonio.



X = CH, N

- 10 Los compuestos de fórmula general **C** también pueden obtenerse mediante la reacción de Mitsunobu de un compuesto de fórmula general **E** con un alcohol **B**, en presencia de trifenilfosfina y un azodicarboxilato de dialquilo tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo o azodicarboxilato de di-*tert*-butilo en un disolvente tal como THF a temperaturas de entre -10°C y 80°C, preferentemente de entre 0°C y 30°C.



Un compuesto de fórmula g pueden sintetizarse mediante la reacción del compuesto **D** con **F** preferentemente en presencia de un ácido tal como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido clorhídrico en disolventes tales como dioxano, a temperaturas de entre 10°C y 150°C. La síntesis de un compuesto de fórmula general **H** puede lograrse mediante la reacción del compuesto g con una base tal como hidróxido de sodio o hidróxido de litio en disolventes tales como metanol, etanol, THF y agua o mezclas de los mismos, preferentemente en etanol/THF o THF/agua a temperaturas de entre 10°C y 100°C. Un compuesto de fórmula general **J** puede obtenerse mediante la reacción del compuesto **H** con aminas de fórmula general **I** utilizando procedimientos de acoplamiento de amidas que emplean reactivos tales como TBTU, HATU o de EDC/N-hidroxisuccinimida en presencia o ausencia de bases tales como diisopropiletilamina en disolventes tales como DMF o THF a temperaturas de entre 0°C y 120°C, preferentemente de entre 0°C y 30°C.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención de fórmula (1) pueden formarse con numerosas bases y ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, borato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, sulfonato de etano, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfonato de 2-hidroxietano, lactato, maleato, sulfonato de metano, sulfonato de 2-naftaleno, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, sulfonato de 3-fenilo, propionato de 3-fenilo, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, sulfonato, tartrato, tiocianato, sulfonato de tolueno tal como tosionato, undecanoato o similares.

Los restos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferiores, tales como cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de alquilo de cadena larga tales como cloruro, bromuro y yoduro de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, o haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, u otros. Se obtienen de ese modo productos hidrosolubles o dispersables.

Las sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cationes en base a los metales alcalinos y alcalinotérreos tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, sales de aluminio y similares, así como cationes atóxicos de amonio cuaternario y de amina, incluyendo pero sin limitación, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Otras aminas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen benzacetina, dicitohexilamina, hidrabina, N-metil-D-glucamina, N-metil-D-glucamida, *t*-butilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina o similares.

A menos que se indique específicamente, a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dados abarcará los tautómeros y todos los estereoisómeros, los isómeros ópticos y los geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros *E/Z* etc.) y los racematos de los mismos así como las mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros individuales, las mezclas de diastereómeros o las mezclas de cualquiera de las formas anteriores en las que existan dichos isómeros y enantiómeros, así como las sales, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los solvatos de los mismos tales como, por ejemplo, hidratos, incluyendo los solvatos de los compuestos libres o los solvatos de una sal del compuesto.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "cicloalquilo C₃₋₁₀" o "cicloalquilo C₃₋₈" se refiere a un sustituyente o grupo alquilo carbocíclico monocíclico o policíclico que tiene de 3 a 10 o de 3 a 8 átomos de anillo, respectivamente, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, naftaleno o indeno perhidratado, adamantilo o norbonanilo y similares.

La expresión "alquilo C₁₋₈" como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otros términos tales como alcoxi se refiere a un grupo alquilo/alcoxi C₁₋₈, preferentemente C₁₋₄, lineal o ramificado tal como metilo, etilo, propilo (iso-, n-), butilo (iso-, n-, *sec*-, *terc*-), pentilo, hexilo, metoxi, etoxi, propoxi (iso-, n-), butoxi (iso-, n-, *sec*-, *terc*-), pentoxi, hexoxi.

La expresión "alqueno C₂₋₈" por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alqueno lineal o ramificado de 2 a 8 carbonos, preferentemente de 2 a 6 carbonos, en la cadena normal, que incluye uno o más dobles enlaces en la cadena normal, tales como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo.

El término "heterociclilo" se refiere a grupos heterociclilo monocíclicos saturados o insaturados con 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono, y que tienen preferentemente un número total de átomos de anillo de 3 a 10, tales como morfolino, piperazinilo, piperidinilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, triazolilo, tiofenilo o furanilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico o bicíclico con 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, siendo el resto de los átomos del anillo átomos de carbono y que tienen preferentemente un número total de átomos de anillo de 5 a 10. Los ejemplos sin limitación de grupos heteroarilo son tales como benzofuranilo, furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, benzamidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triaziniltriaquina, tetrazinilo, tetrazolilo, benzotiofenilo, benzopiridilo y bencimidazolilo.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de tienopirimidina de la presente invención y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede comprender además un agente terapéutico adicional. Son particularmente preferidas las composiciones, en las que el agente terapéutico adicional se selecciona de entre antidiabéticos como insulina, análogos de insulina de acción rápida o lenta, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la DPP-IV, inhibidores del SGLT2, inhibidores de la 11 β -HSD, activadores de la glucocinasa, activadores de la AMPK, agonistas de los receptores del Glp-1, agonistas de los receptores del GIP, inhibidores de la DGAT, agonistas del PPARgamma, agonistas del PPARdelta y otros antidiabéticos derivados de tiazolidinadonas, agentes reductores de lípidos tales como estatinas, fibratos, resinas de intercambio iónico derivados de ácido nicotínico o inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fármacos cardiovasculares tales como nitratos, antihipertensivos tales como β -bloqueantes, inhibidores de la ECA, bloqueantes de canales de calcio, antagonistas del receptor de la angiotensina II, diuréticos, inhibidores de la agregación plaquetaria o agentes antineoplásicos tales como alcaloides, agentes alquilantes, antibióticos o antimetabolitos o agentes anti-obesidad. Son composiciones preferidas adicionales las composiciones en las que el agente terapéutico adicional se selecciona entre un antagonista de la histamina, un antagonista de bradicinina, un antagonista de la serotonina, leucotrienos, un antiasmático, un AINE, un antipirético, un corticoesteroide, un antibiótico, un analgésico, un agente uricosúrico, un agente quimioterapéutico, un agente antigotoso, un broncodilatador, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un esteroide, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un agente inmunosupresor, un antagonista de leucotrienos, un agente citostático, un agente antineoplásico, un inhibidor del mTOR, un inhibidor de tirosina cinasa, los anticuerpos o los fragmentos de los mismos contra citocinas y las partes solubles (fragmentos) de los receptores de citocinas.

Más particularmente preferidos son los compuestos tales como insulina NPH humana, insulina humana lenta o ultralenta, insulina Lispro, insulina Aspart, insulina Glulisina, insulina detemir o insulina glargina, metformina, fenformina, acarbosa, miglitol, voglibosa, pioglitazona, rosiglitazona, rivoglitazona, aleglitazar, alogliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, exenatida, liraglutida, albiglutida, pramlintida, carbutamida, clorpropamida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glimperida, glipezida, gliquidona, tolazamida, tolbutamida, atenolol, bisoprolol, metoprolol, esmolol, celiprolol, talinolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, bupropanolol, penbutolol, mepindolol, sotalol, carteolol, nadolol, carvedilol, nifedipino, nitrendipino, amlodipino, nicardipino, nisoldipino, diltiazem, enalapril, verapamilo, galopamilo, quinapril, captopril, lisinopril, benazepril, ramipril, peridopril, fosinopril, trandolapril, irbesatán, losartán, valsartán, telmisartán, eprosartán, olmesartán, hidroclorotiazida, piretanida, clortalidona, mefrusida, furosemida, bendroflumetiazida, triamtereno, deshidralazina, ácido acetilsalicílico, tirofibán-HCl, dipiridamol, triclopidina, iloprost-trometanol, eptifibatida, clopidogrel, piratecam, abciximab, trapidil, simvastatina, bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, etofilina, clofibrato, etofibrato, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, colestiramina, colestipol-HCl, nicotinato de xantinol, nicotinato de inositol, acipimox, nebivolol, nitrato de glicerol, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritrilo, indapamida, cilazapril, urapidilo, eprosartán, nilvadipino, metoprolol, doxazosina, molsidomina, moxaverina, acebutolol, prazosina, trapidil, clonidina, alcaloides de

la vinca y análogos tales como vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, derivados de la podofilotoxina, etopósido, tenipósido, agentes alquilantes, nitrosoureas, análogos N-lost, ciclofosfamida, estamustina, melfalán, ifosfamida, mitoxantrona, idarubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, docetaxel, paclitaxel, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, BBR3464, satraplatino, busulfán, treosulfano, procarbazina, dacarbazina, temozolomida, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, bendamustina, uramustina, tiotepa, camptotecina, topotecán, irinotecán, rubitecán, etopósido, tenipósido, cetuximab, panitumumab, trastuzumab, rituximab, tositumomab, alemtuzumab, bebacizumab, gemtuzumab, ácido aminolevulínico, metilaminolevulinato, porfímero sódico, verteporfina, axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, retinoides (alitretinoína, tretinoína), altretamina, amsacrina, anagrelida, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegaspargasa), bexaroteno, bortezomib, denileucina difitox, estramustina, ixabepilona, masoprocol, mitotano, testolactona, tipifarnib, abetimus, deforolimus, everolimus, gusperimus, pimecrolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus, antimetabolitos tales como citarabina, fluorouracilo, fluoroarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, combinaciones tales como adriamicina/daunorrubicina, arabinósido de citosina/citarabina, 4-HC, u otras fosfamidas.

Otros compuestos particularmente preferidos son los compuestos tales como clemastina, difenhidramina, dimenhidrinato, prometazina, cetirizina, astemizol, levocabastina, loratadina, terfenadina, ácido acetilsalicílico, salicilato de sodio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, mesalazina, sulfasalazina, osalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, etodolaco, tolmetina, ketorolaco, betametasona, budesonida, ácido cromoglicínico, dimeticona, simeticona, domperidona, metoclopramida, acemetacina, oxaceprol, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, fenoprofeno, oxaprozina, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, fenilbutazona, oxifenbutazona, azapropazona, nimesulida, metamizol, leflunamida, eforicoxib, lonazolaco, misoprostol, paracetamol, aceclofenaco, valdecoxib, parecoxib, celecoxib, propifenazona, codeína, oxaprozina, dapsona, prednisona, prednisolona, triamcinolona, dexibuprofeno, dexametasona, flunisolida, albuterol, salmeterol, terbutalina, teofilina, cafeína, naproxeno, sulfato de glucosamina, etanercept, ketoprofeno, adalimumab, ácido hialurónico, indometacina, dimaleato de proglumetacina, hidroxicloraquina, cloroquina, infliximab, etofenamato, auranofina, oro, cloruro de radio[²²⁴Ra], ácido tiaprofénico, dexketoprofeno (trometamol), cloprednol, aurotiomalato de sodio, aurotioglucosa, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfpirazona, benzbromarona, carbamazepina, lornoxicam, flucortolona, diclofenaco, efalizumab, idarubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, citarabina, fluorouracilo, fluoroarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, adriamicina/daunorrubicina, arabinósido de citosina/citarabina, 4-HC, u otras fosfamidas, penicilamina, una preparación de ácido hialurónico, Arteparon, glucosamina, MTX, fragmentos solubles del receptor del TNF (tales como etanercept (Enbrel)) y anticuerpos contra el TNF (tales como infliximab (Remicade), natalizumab (Tysabri) y adalimumab (Humira)).

Se apreciará por la persona experta habitual en la materia que los compuestos de la invención y el agente terapéutico adicional pueden formularse en una forma de dosificación unitaria o pueden estar presentes en formas de dosificación individuales y pueden administrarse ya sea concomitantemente (es decir, al mismo tiempo) o secuencialmente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en cualquier forma adecuada para el procedimiento deseado de administración.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, tal como broncopulmonar, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, transdérmica, transmucosa, subdural, localmente o por vía tópica a través de iontoforesis, sublingual, por pulverización para inhalación, aerosol o por vía rectal y similares, en formulaciones unitarias de dosificación que comprenden opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales.

Los excipientes que pueden utilizarse en la formulación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden medios de soporte, vehículos, diluyentes, disolventes tales como alcoholes monohidroxilados tales como etanol, isopropanol y alcoholes polihidroxilados tales como glicoles y aceites comestibles tales como aceite de soja, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, ésteres oleosos tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo; aglutinantes, adyuvantes, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, disgregantes, sustancias de deslizamiento, agentes lubricantes, agentes tamponadores, emulsionantes, agentes humectantes, agentes suspensores, agentes edulcorantes, colorantes, saborizantes, agentes de recubrimiento, conservantes, antioxidantes, agentes de procesamiento, modificadores de la administración de fármacos y potenciadores, tales como fosfato de calcio, estado de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, hidroxipropil-β-ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico.

Otros excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15ª edición, Mack Publishing Co., Nueva Jersey (1991).

Las formas de dosificación para la administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, píldoras, obleas, gránulos, líquidos orales tales como jarabes, suspensiones, soluciones, emulsiones, polvos para su reconstitución.

Las formas de dosificación para la administración parenteral incluyen soluciones o emulsiones acuosas u oleosas para infusión o soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas u oleosas para jeringas de inyección precargadas, y/o polvos para su reconstitución.

5 Las formas de dosificación para la administración local/tópica comprenden insuflaciones, pulverizaciones, nebulizadores dosificadores, sistemas terapéuticos transdérmicos, parches medicamentosos, supositorios rectales, y/o óvulos.

La cantidad del compuesto de la presente invención que puede combinarse con los excipientes para formular una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del paciente tratado y el modo particular de administración.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden producirse de una manera conocida de por sí para la persona experta como se describe, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15ª edición, Mack Publishing Co., Nueva Jersey (1991).

15 En un aspecto adicional de la invención el uso de un compuesto de tienopirimidina de la presente invención para la producción de una composición farmacéutica para inhibir la actividad de la actividad cinasa de la Mnk1 o la Mnk2 (Mnk2a, Mnk2b) o las variantes adicionales de las mismas se proporciona, en particular, para la profilaxis o la terapia de enfermedades metabólicas, trastornos hematopoyéticos, cáncer y sus complicaciones y trastornos consecutivos.

Por tanto se prefiere la profilaxis y la terapia de enfermedades metabólicas del metabolismo de los hidratos de carbono y/o de los lípidos.

20 Las enfermedades de la invención que están influenciadas por la inhibición de la actividad cinasa de la Mnk1 y/o de la Mnk2 (Mnk2a o Mnk2b) y/o variantes adicionales de las mismas incluyen las enfermedades relacionadas con la regulación de las enfermedades metabólicas, tales como obesidad, trastornos de la alimentación, caquexia, diabetes mellitus, síndrome metabólico, hipertensión, cardiopatías coronarias, hipercolesterolemia, dislipidemia, osteoartritis, cálculos biliares y/o apnea del sueño y enfermedades relacionadas con los compuestos reactivos de oxígeno (defensa ROS) tales como diabetes mellitus, enfermedades neurodegenerativas y cáncer.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente útiles para la profilaxis y el tratamiento de la obesidad, la diabetes mellitus y otras enfermedades metabólicas del metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos como se ha indicado anteriormente, en particular la diabetes mellitus y la obesidad.

Por tanto, en una realización más preferida de la presente invención, se proporciona un compuesto de tienopirimidina para su uso en la profilaxis o terapia de enfermedades metabólicas.

30 En un aspecto adicional más de la invención se proporciona un compuesto de tienopirimidina de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno mediado por citocinas tal como una enfermedad inflamatoria.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención son por tanto útiles para la profilaxis o la terapia de enfermedades inflamatorias, en particular la inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa; psoriasis, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y afecciones relacionadas, colitis ulcerosa, colitis, diverticulitis, nefritis, uretritis, salpingitis, ooforitis, endometriometritis, espondilitis, lupus eritematoso sistémico y trastornos relacionados, esclerosis múltiple, asma, meningitis, mielitis, encefalomiелitis, encefalitis, flebitis, tromboflebitis, enfermedad obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria pulmonar, rinitis alérgica, endocarditis, osteomielitis, fiebre reumática, pericarditis reumáticas, endocarditis reumática, miocarditis reumática, valvulopatía mitral reumática, valvulopatía aórtica reumática, prostatitis, prostatocistitis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, sinovitis, tenosinovitis, miositis, faringitis, polimialgia reumática, tendinitis del hombro o bursitis, gota, pseudogota, vasculitis, enfermedades inflamatorias de la glándula tiroides seleccionadas entre tiroiditis granulomatosa, tiroiditis linfocítica, tiroiditis fibrosa invasiva, tiroiditis aguda; tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Kawasaki, fenómeno de Raynaud, síndrome de Sjogren, enfermedad neuroinflamatoria, sepsis, conjuntivitis, queratitis, iridociclitis, neuritis óptica, otitis, linfadenitis, nasofaringitis, sinusitis, faringitis, amigdalitis, laringitis, epiglotitis, bronquitis, neumonitis, estomatitis, gingivitis, esofagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, glomerulonefritis, enfermedad de Goodpasture, glomerulonefritis, pancreatitis, dermatitis, endometriometritis, miometritis, metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis, parametritis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, neumoconiosis, poliartropatías inflamatorias, artropatías psoriásicas, fibrosis intestinal, bronquiectasias y artropatías enteropáticas.

50 Como ya se ha indicado anteriormente, las composiciones de la presente invención son particularmente útiles para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada entre inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad inflamatoria intestinal, choque séptico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y asma.

55 Por tanto, en una realización más preferida de la presente invención se proporciona un compuesto de tienopirimidina para su uso en la profilaxis o la terapia de enfermedades inflamatorias seleccionadas entre la inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad inflamatoria intestinal, choque

séptico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y asma.

En un aspecto adicional más de la invención se proporciona un compuesto de tienopirimidina de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer, de enfermedades virales o de enfermedades neurodegenerativas.

5 Para los fines de la presente invención, una dosis terapéuticamente eficaz será generalmente de aproximadamente 1 a 2000 mg/día, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg/día y lo más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/día, que pueden administrarse en una o múltiples dosis.

10 Se apreciará, sin embargo, que el nivel de dosis específico de los compuestos de la invención para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores tales como la edad, el sexo, el peso corporal, el estado de salud general, la dieta, la respuesta individual del paciente que se trata, el momento de la administración, la gravedad de la enfermedad que se trata, la actividad del compuesto particular aplicado, la forma de dosificación, el modo de aplicación y la medicación concomitante. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada se determinará fácilmente mediante experimentación rutinaria y está dentro de las habilidades y el juicio del clínico o médico habitual.

15 **Ensayos de polarización de la fluorescencia de las cinasas**

Principio del ensayo: La potencia inhibitoria de los compuestos contra la Mnk1, la Mnk2a y otras cinasas se evaluó con ensayos en base a un formato conocido para aquellos expertos en la técnica como la polarización de la fluorescencia indirecta (competitiva). El sistema de detección del ensayo comprende un pequeño fosfo-péptido marcado con un fluoróforo (denominado ligando) unido a un anticuerpo fosfo-específico. El producto generado por la reacción de la cinasa compite con el ligando por la unión a los anticuerpos. En base al mayor volumen molecular del ligando unido, que da como resultado una velocidad de rotación más baja en solución, su luz emitida tiene un mayor grado de polarización que la del ligando libre.

Descripción del ensayo de cinasas homogéneas específico

Ejemplo 2^a. Ensayo de cinasa *in vitro* de la Mnk1 y la Mnk2a

25 Como fuente de enzima, la Mnk1 humana y la Mnk2a humana se expresaron como proteínas de fusión GST en *E. coli*, se purificaron al >80 % de homogeneidad mediante cromatografía de afinidad por glutatión y se activaron *in vitro* con ERK2 preactivado. En resumen, los marcos de lectura abiertos de la Mnk1 y la Mnk2a humanas se amplificaron a partir de ADNc utilizando los pares de cebadores directo/inverso

30 N° DE IDENTIFICACIÓN DE LA SECUENCIA: 1 5'TTTAGGATCCGTATCTTCTCAAAGTTGG /
 N° DE IDENTIFICACIÓN DE LA SECUENCIA: 2 5' CTGGTCTGACTCAGAGTGCTGTGGGCGG y
 N° DE IDENTIFICACIÓN DE LA SECUENCIA: 3 5'ACAGGGATCCGTGCAGAAGAAACCAGCC /
 N° DE IDENTIFICACIÓN DE LA SECUENCIA: 4 5'GATGGTCTGACTCAGGCGTGGTCTCCACC

35 (sitios de restricción utilizados subrayados), respectivamente, y se clonaron en los sitios BamHI y Sall del vector pGEX-4T1 (Amersham, Suecia, cat. N° 27-4580-01). Estas construcciones permiten la expresión procariótica de la Mnk1 o la Mnk2a como proteína de fusión con una secuencia de identificación glutatión S-transferasa (GST) N-terminal, denominada GST-Mnk1 o GST-Mnk2a. El siguiente procedimiento de expresión y purificación fue idéntico para la GST-Mnk1 y la GST-Mnk2a, refiriéndose en general a la GST-Mnk, cuando no se distingue entre las dos isoformas. La expresión de la GST-Mnk se realizó en *E. coli* BL21 (Merck Biosciences, Alemania, cat. N° 69449). Las células se cultivaron en LB-Bouillon (Merck, Alemania, cat. N° 1.10285) suplementadas con 100 mg/ml de ampicilina (Sigma, Alemania, cat. N° A9518) a 37°C. Cuando el cultivo había alcanzado una densidad correspondiente a un A₆₀₀ de 0,8, se añadió un volumen igual de LB/ampicilina enfriada con hielo, el cultivo se transfirió a 25°C y se indujo durante 4 h con tiogalactósido de isopropilo 1^mmM (IPTG, Roth, Alemania, cat. N° 2316.4). Las células se recolectaron mediante centrifugación se resuspendieron en 10 ml de tampón de lisis (clorhidrato de tris(hidroximetil)aminometano 50^mmM (Tris/HCl, Sigma, Alemania, cat. N° T5941) pH 7,5, cloruro de sodio 300^mmM (NaCl, Sigma, Alemania, cat. N° S7653), glicerol al 5 % (p/v) (Sigma, Alemania, cat. N° G5516), ditiotreititol DTT 3^mmM (DTT, Sigma, Alemania, cat. N° D9779)) por gramo de peso húmedo de sedimento celular. Los lisados se prepararon mediante la ruptura de las células con un aparato de ultrasonidos y la purificación posterior mediante centrifugación a 38000 g durante 45 min a 4°C.

50 El lisado se aplicó a una columna GSTPrep FF 16/10 (Amersham, Suecia, cat. N° 17-5234-01) equilibrada con tampón de lisis. La retirada del material no unido se realizó con 3 volúmenes de columna (CV) de tampón de lisis. La elución se realizó con 2 CV de tampón de elución (Tris/HCl 50^mmM pH 7,5, NaCl 300^mmM, glicerol al 5 % (p/v), glutatión 20^mmM (Sigma, Alemania, cat. N° G4251)). Las fracciones de los picos se agruparon y la proteína se transfirió a tampón de almacenamiento (Tris/HCl 50^mmM pH 7,5, NaCl 200^mmM, ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)-N,N,N',N'-tetraacético 0,1^mmM (EGTA, Aldrich, Alemania, cat. N° 23,453-2), DTT 1^mmM, glicerol al 10 % (p/v), sacarosa 0,5 M (Sigma, Alemania, cat. N° S0389) mediante filtración en gel en una columna de desalación PD10 (Amersham, Suecia, cat. N° 17-0851-01). Las alícuotas fueron congeladas por choque en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C.

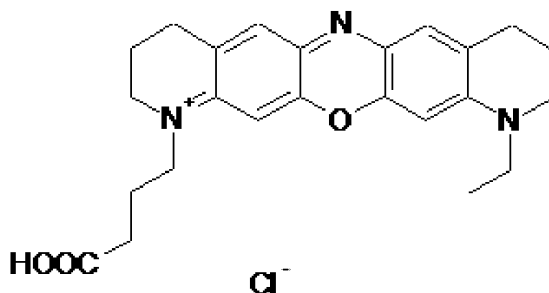
55

La activación de la Mnk1 y la Mnk2a se realizó a una concentración de 2,5 M de ya sea la GST-Mnk1 o la GST-Mnk2a purificadas mediante incubación con NHis-ERK2 pre-activado 150 nM (véase el ensayo de ERK2 para la preparación) y adenosina trifosfato 50 μ M (ATP, Sigma, cat. N° A2699) en un tampón que comprende ácido N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-2-etanosulfónico 20 μ M (HEPES, Fluka, Alemania, cat. N° 54459)/hidróxido de potasio (KOH, Roth, Alemania, cat. N° 6751,1) pH 7,4, cloruro de magnesio 10 μ M (MgCl₂, Sigma, Alemania, cat. N° M2670), DTT 0,25 μ M, 0,05 % (p/v) esteariléter polioxietileno 20 al 0,05 % (p/v) (Brij 78, Sigma, Alemania, cat. N° P4019) (tampón HMDB) durante 45 minutos a 30°C. Después de la incubación, la preparación se dividió en alícuotas en muestras de un solo uso, se congelaron por choque en nitrógeno líquido, se almacenaron a -80°C y se utilizaron para los ensayos de la cinasa Mnk1 o Mnk2a como se detalla a continuación. La presencia de la cinasa activadora se ha probado para no interferir con el ensayo de la actividad de la Mnk.

SUSTRATO: Un dodecapéptido amidado en el extremo carboxílico con la secuencia

N° DE IDENTIFICACIÓN DE LA SECUENCIA: 5 TATKSGSTTKNR, derivado de la secuencia de aminoácidos alrededor de la serina 209 del factor de iniciación de la traducción eucariótica 4F (eIF4E) se ha sintetizado y purificado mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) al >95 % (Thermo, Alemania). El residuo de serina fosforilado por las cinasas Mnk está subrayado.

LIGANDO: El péptido TATKSG-PS-TTKNR, que contiene un extremo carboxílico amidado y conjugada en el extremo amino con el fluoróforo derivado de oxazina que se representa a continuación se sintetizó y se usó como ligando



ANTICUERPO: Se han inmunizado conejos SPF blancos de Nueva Zelanda de acuerdo con protocolos convencionales con el péptido NH₂-CTATKSG-pS-TTKNR-CONH₂, acoplado a hemocianina de lapa californiana (KLH). La fracción de inmunoglobulina g (IgG) se purificó a partir de suero de animales estimulados mediante técnicas conocidas en la técnica. En resumen, el suero se sometió a cromatografía de afinidad por proteína A. El material eluido se precipitó en sulfato amónico saturado frío al 50 %, los sedimentos se disolvieron y se desalaron. El material resultante era apropiado para su uso en el ensayo que se describe a continuación sin purificación antígeno-específica adicional.

CONFIGURACIÓN DEL ENSAYO: La inhibición de la actividad cinasa de la Mnk1 y la Mnk2a y se evaluó con el mismo sistema de ensayo, utilizando la GST-Mnk1 o la GST-Mnk2a preactivadas, respectivamente. La reacción de la cinasa contiene el péptido sustrato 30 μ M, ATP 20 μ M, ligando 60 nM y una de las dos, la Mnk1 preactivada 25 nM o la Mnk2a preactivada 2,5 nM. Las condiciones del tampón de reacción son HEPES/KOH 16 μ M pH 7,4, MgCl₂ 8 μ M, DTT 0,4 μ M, albúmina de suero bovino al 0,08 % (p/v) (BSA, Sigma, Alemania, cat. N° A3059), Pluronic F127 al 0,008 % (p/v) (Sigma, Alemania, cat. N° P2443), DMSO al 3 % (v/v) (Applichem, Alemania, cat. N° A3006). La reacción de la cinasa se realiza a 30°C durante 40 min. La reacción de la cinasa se interrumpe por adición de 0,67 volúmenes de reacción de anticuerpo 1 μ M en HEPES 20 μ M/KOH pH 7,4, ácido etilendiaminotetraacético 50 μ M, sal de disodio (EDTA, Sigma, Alemania, cat. N° E5134), DTT 0,5 μ M, monolaurato de sorbitán polioxietileno al 0,05 % (p/v) (Tween 20, Sigma, Alemania, cat. N° P7949). Después de 1 h tiempo de equilibrado a temperatura ambiente, las muestras se sometieron a la medición de polarización de la fluorescencia. La lectura de polarización de la fluorescencia se generó en un lector multimodo Analyst AD (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EE.UU.) equipado con un espejo dicróico DLRP650 (Omega Optical, Brattleboro, VT, EE.UU., cat. N° XF2035), un filtro de paso de banda 630AF50 (Omega Optical, Brattleboro, VT, EE.UU., cat. N° XF1069) en el lado de excitación y un filtro de paso de banda 695AF55 en el lado de emisión (Omega Optical, Brattleboro, VT, EE.UU., cat. N° XF3076).

La actividad de las proteínas Mnk pueden ensayarse también mediante otros formatos de ensayo de cinasas *in vitro*. Por ejemplo, se han descrito ensayos de cinasas adecuados en la bibliografía en Knauf y col., *Mol Cell Biol.*, agosto de 2001; 21 (16): 5500-11 o en Scheper y col., *Mol Cell Biol.*, febrero de 2001; 21 (3): 743-54. En general, los ensayos de la cinasa Mnk pueden realizarse de manera que un sustrato de la Mnk tal como una proteína o un péptido, que puede o incluir o no incluir modificaciones como se describe adicionalmente a continuación, u otros, son fosforilados por las proteínas Mnk que tienen actividad enzimática *in vitro*. La actividad cinasa de un agente candidato puede determinarse entonces a través de su capacidad para disminuir la actividad enzimática de la proteína Mnk. La actividad cinasa puede detectarse mediante el cambio de las propiedades químicas, físicas o

inmunológicas del sustrato debido a la fosforilación.

5 En un ejemplo, el sustrato de la cinasa puede tener características, diseñadas o endógenas, para facilitar su unión o detección con el fin de generar una señal de que sea adecuada para el análisis del estado de fosforilación de los sustratos. Estas características pueden ser, pero sin limitación, una molécula de biotina o un derivado de la misma, un resto de glutatión-S-transferasa, un resto de seis o más restos de histidina consecutivos, una secuencia de aminoácidos o hapteno que funciona como una secuencia de identificación de epítipo, un fluorocromo, una enzima o fragmento de enzima. El sustrato de la cinasa puede estar vinculado a estas u otras características con un brazo espaciador molecular para evitar el impedimento estérico.

10 En otro ejemplo, el sustrato de la cinasa puede estar marcado con un fluoróforo. La unión del reactivo al sustrato marcado en solución puede seguirse mediante la técnica de polarización de la fluorescencia como se describe en la bibliografía. En una variación de este ejemplo, una molécula de trazador fluorescente puede competir con el sustrato por el analito para detectar la actividad cinasa mediante una técnica que es conocida por aquellos expertos en la técnica como polarización de la fluorescencia indirecta.

15 En otro ejemplo más, el ATP-gamma radiactivo se utiliza en la reacción de la cinasa y el efecto del agente de ensayo sobre la incorporación del fosfato radiactivo en el sustrato de ensayo se determina en relación a las condiciones de control.

Se ha demostrado que los compuestos de la invención muestran valores bajos de IC₅₀ en ensayos biológicos de detección *in vitro* como se describe en el ejemplo 2A para la inhibición de la actividad de la cinasa Mnk1 y/o Mnk2. La siguiente tabla contiene los resultados de los ensayos de compuestos ejemplares.

Ejemplo	IC ₅₀ de Mnk2 [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Mnk2 [nM]
1	13	26	82
2	21	27	9700
3	10	28,1	158
4	23	29	90
5	3	33	7
6	7	34	28
7	7	42	140
8	12	43	360
9	5900	44	440
10	2500	45	480
12	7	46	460
13	440	47	260
14	1600	48	410
15	-	49	380
16	13	50	10
17	28	51	13
18	36	52	30
19	31	53	54
21	31	54	62
22	65	55	59
23	920	56	33
24	14	57	7

(continuación)

Ejemplo	IC₅₀ de Mnk2 [nM]	Ejemplo	IC₅₀ de Mnk2 [nM]
25	300	58	6
66	26	149	65
67	18	150	11
68	31	151	36
70	17	152	11
72	23	153	9
74	22	154	12
75	18	155	9
77	18	156	13
78	25	157	9
79	15	158	4
83	53	166	11
84	91	167	21
85	46	170	19
87	38	172	16
88	61	173	14
89	8	175	9
97	24	176	21
98	17	177	18
99	36	179	30
101	21	180	16
103	50	190	30
105	24	192	21
106	22	193	43
108	19	194	14
109	24	195	19
110,1	9	196	17
118	22	197	1
119	11	198	10
120	33	200	17
122	18	201	16
124	26	202	46
126	23	203	62

(continuación)

Ejemplo	IC₅₀ de Mnk2 [nM]	Ejemplo	IC₅₀ de Mnk2 [nM]
127	16	204	5
129	17	205	10
130	24	206	13
131	18	207	9
139	84	208	14
140	49	209	20
141	89	210	22
143	77	211	8
145	68	212	8
147	83	213	74
148	49	214	9
215	49		
216	53	273	4
217	130	274	5
218	38	275	10
219	12	283	6
220	390	284	10
221	10	285	9
222	41	287	5
223	18	288	19
224	8	289	2
225	6	291	19
227	12	295	95
229	7		
230	4		
231	14		
235	6		
237	25		
239	15		
240	13		
242	5		
242	4		
249	6		

(continuación)

Ejemplo	IC ₅₀ de Mnk2 [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Mnk2 [nM]
253	19		
254	11		
260	255		
261	175		
263	175		
264	42		
265	54		
266	15		
268	14		

Ejemplos

5 **Los datos de HPLC proporcionados en los ejemplos que se describen a continuación se obtuvieron del siguiente modo:**

Procedimiento A:

Waters ZQ2000; bomba Waters 1515, detector Waters PDA 996, inyector Waters 2747

10 Fase móvil: A Agua + ácido fórmico al 0,1 %
B Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %

Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	95,0	5,0	1,00
0,10	95,0	5,0	1,00
3,10	2,00	98,00	1,00
4,50	2,00	98,00	1,00
5,00	95,0	5,0	1,00

15 Fase estacionaria: EM X-terra® C18 2,5 µm 4,6°mm × 30 mm
Temperatura de la columna de aproximadamente 25°C
Longitud de onda de detección por diodos en serie: 210-420 nM
Masa m/z 80 bis 800
Modo de ionización: IEN positivo

Procedimiento B

Waters ZQ2000; bomba Waters 1515, detector Waters PDA 996, inyector Waters 2747

20 Fase móvil: A Agua + ácido fórmico al 0,1 %
B Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %

Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	95,0	5,0	1,00

ES 2 547 905 T3

Tiempo en min	(continuación)		Caudal en ml/min
	% de A	% de B	
0,10	95,0	5,0	1,00
3,10	2,00	98,00	1,00
4,50	2,00	98,00	1,00
5,00	95,0	5,0	1,00

fase estacionaria: EM X-terra® C18 2,5 µm 4,6°mm × 30°mm

Temperatura de la columna de aproximadamente 25°C

5 Longitud de onda de la detección por diodos en serie: 210-420 nM

Masa: m/z 80 bis 800

Modo de ionización: IEN positivo y negativo en el modo de interruptor

Procedimiento C

10 Merck Cromolith Speed ROD; RP18e; 4,6 × 50mm

Caudal: 1,5 ml/min

Disolvente A: H₂O HCOOH al 0,1 %; Disolvente B: acetonitrilo HCOOH al 0,1 %

Gradiente:

tiempo

0,00: 10 % de B;

4,50: 90 % de B;

5,00: 90 % de B;

5,50: 10 %

Procedimiento D:

15 Columna: Merck Cromolith Speed ROD, RP18e, 4,6 × 50mm

Caudal: 1,5 ml/min

Disolventes: agua con ácido fórmico al 0,1 % (A) y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 % (B)

Gradiente: Tiempo (min)	A (%)	B (%)
0,00	90	10
4,50	10	90
5,00	10	90
5,50	90	10

Agilent 1100, EM G1956, bomba cuaternaria, DAD 190-400 nM

Fragmentador 70, Ganancia VME 1,0, intervalo de masa 100-1000

Procedimiento E

20 Columna: Waters Sunfire C18, 4,6 × 50 mm, 3.5 µm

Caudal: 2 ml/min

Disolventes: A = H₂O, TFA al 0,1 %; B = metanol

Gradiente:

Tiempo:

0,00: 80 % de A;

1,70: 0 % de A;

2,50: 0 % de A;

(continuación)

Tiempo:

2,60: 80 % de A

Temperatura de la columna de 60°C

Procedimiento F

- 5 Columna: Waters Sunfire C18, 4,6 × 50mm, 3,5 µm
 Caudal: 1,5 ml/min
 Disolventes: A = H₂O, TFA al 0,1 %; B = metanol
 Gradiente:

Tiempo

0,00: 95 % de A;

1,30: 0 % de A;

2,50: 0 % de A;

2,60: 95 % de A

Temperatura de la columna de 40°C

Procedimiento G

- 10 Columna: XBridge C18
 Caudal: 1 ml/min
 Disolventes: A = H₂O, NH₄OH al 0,032 %; B = metanol
 Gradiente:

Tiempo

0,00: 95 % de A;

2,00: 0 % de A;

2,50: 0 % de A;

2,60: 95 % de A

Temperatura de la columna de 60 °C

15 Procedimiento H

Columna: Waters XBridge C18; 3,0 × 30 mm 2,5 µm
 Caudal: 1,50
 Disolvente: H₂O, NH₃ al 0,1 %
 Gradiente:

- 20 0,00: 10 % de B;
 2,20: 100 % de B;
 2,40: 100 % de B; 2,60: 10 % de B; 2,80: 10 % de B;

Temperatura de la columna de 40°C

Procedimiento I

- 25 Columna: Waters Sunfire C18; 4,6 × 50 mm, 3,5 µm
 Caudal: 2 ml/min
 Disolvente: A: H₂O, TFA al 0,1 %; B: metanol
 Gradiente:

- 30 0,00: 80 % de A;
 1,70: 0 % de A;
 2,50: 0 % de A;
 2,60: 80 % de A

Temperatura de la columna de 60 °C

Procedimiento J

- 5 Columna: Waters XBridge C18; 4,6 × 30 mm 2.5 µm
 Caudal: 3,1
 Disolvente: H₂O ácido trifluoroacético al 0,1 %
 Gradiente:
 0,00: 10 % de B;
 1,50: 100 % de B;
 1,70: 100 % de B; 1,85: 10 % de B; 2,00: 10 % de B;
 Temperatura de la columna de aproximadamente 50 °C

10 Procedimiento K

Columna: Waters ZQ2000; bomba Waters 1515, detector Waters PDA 996, inyector Waters 2747

Fase móvil: A Agua + ácido fórmico al 0,1 %
 B acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %

Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	95,0	5,0	1,5
2,00	0,0	100	1,5
2,50	0,0	100	1,5
2,60	95,0	5,0	1,5

- 15 Fase estacionaria: EM X-terra® C18 2,5 µm 4,6°mm × 30°mm
 Temperatura de la columna de aproximadamente 25°C
 Longitud de onda de detección de diodos en serie: 200-420 nM
 Masa: m/z 80 bis 800
 Modo de ionización: IEN positivo

20 Procedimiento L

Waters ZQ2000; bomba Waters 1515, detector Waters PDA 996, inyector Waters 2747
 Columna: EM X-terra® C18 2,5 µm 4,6°mm × 30°mm

Fase móvil: A Agua + ácido fórmico al 0,1 %
 B Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %

25 Gradiente:

tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	95,0	5,0	1,5
2,00	0,0	100	1,5
2,50	0,0	100	1,5
2,60	95,0	5,0	1,5

Temperatura de la columna de aproximadamente. 25°C
 Longitud de onda de detección de diodos en serie: 200-420 nM
 Masas: m/z 80 bis 800
 Modo de ionización: IEN positivo/negativo

30 Procedimiento M

Columna: XBridge C18; 3 × 30°mm, 2,5 µm
 Caudal: 2,2 ml/min
 Disolventes: A: H₂O, TFA al 0,1 % B: metanol, TFA al 0,1 %
 Gradiente:

ES 2 547 905 T3

0,0:	95 % de A
0,30:	95 % de A
1,50:	0 % de A
1,55:	0 % de A
1,65:	0 % de A

Temperatura de la columna de 60°C

Procedimiento N

Columna: XBridge C18; 4,6 × 30 mm, 2,5 μm

Caudal: 4-3 ml/min

5 Disolvente: A: H₂O, TFA al 0,1 % B: metanol, TFA al 0,1 %

Gradiente:

0,0:	95 % de A	Caudal: 4 ml/min
0,05:	95 % de A	Caudal: 3 ml/min
2,05:	0 % de A	Caudal: 3 ml/min
2,10:	0 % de A	Caudal: 4 ml/min
2,35:	0 % de A	Caudal: 4 ml/min

Temperatura de la columna de 60 °C

Procedimiento X:

Columna: Ascentis Express, C18, 2,1 × 50 mm, 2,7 μm

10 Disolventes: % de A H₂O que contiene TFA al 0,1 %; % de B acetonitrilo que contiene TFA al 0,1 %

Gradiente:

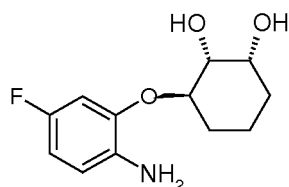
Tiempo	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	95,0	5,0	1,050
1,00	5,0	95,0	1,050
1,25	5,0	95,0	1,050
1,30	95,0	5,0	1,050

Temperatura de la columna (°C) de 65,0

Abreviaturas:

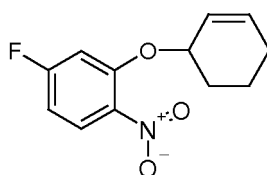
15	HATU:	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	TBTU:	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	THF:	tetrahidrofurano
	EtOH:	etanol
	MeOH:	metanol
20	DCM:	cloruro de metileno:
	DMF:	N,N-dimetilformamida
	EtOAc:	acetato de etilo:
	HCl:	ácido clorhídrico
	t-BuOH:	<i>terc</i> -butanol:
25	DTAD:	azodicarboxilato de di- <i>terc</i> -butilo
	DEAD:	azodicarboxilato de dietilo
	DIAD:	azodicarboxilato de diisopropilo
	LiHMDS:	hexilmetilidisilazano de litio
	DIPEA:	diisopropiletilamina
30	EDC:	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	TFA:	ácido trifluoroacético
	TEA:	triethylamina

salmuera: solución saturada de cloruro de sodio en agua
 ta: temperatura ambiente
 min: minutos

Intermedio I

5

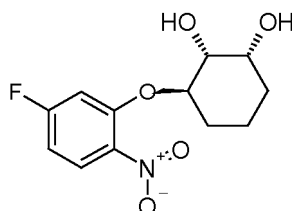
racémico

1.1. 2-(Ciclohex-2-eniloxy)-4-fluoro-1-nitrobenzono

10

Se añadieron 1,89 ml de DEAD a una solución enfriada con hielo de 1,57 g de 5-fluoro-2-nitrofenol, 1,18 ml de 2-ciclohexenol y 3,15 g de trifenilfosfina en cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a ta durante la noche. El disolvente se retiró al vacío. La purificación se logra mediante cromatografía en columna de gel de sílice con iso-hexano/EtOAc (gradiente: iso-hexano al 100 % → 10: 1 i-hexano/EtOAc).

Rendimiento: 1,9 g

I.2

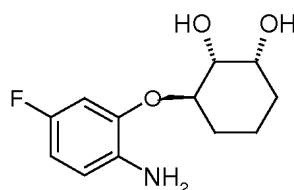
15

estereoquímica relativa

A una solución de 1,85 g de 2-(ciclohex-2-eniloxy)-4-fluoro-1-nitrobenzono en 5 ml de *t*-butanol se le añadió a una solución enfriada con hielo, premezclada de 10,9 g de AD-mix-alfa en 80 ml de *t*-BuOH/agua (1:1). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora y durante la noche a rt. La mezcla de reacción se enfrió agua con hielo y se le añadió metabisulfito de sodio (11,7 g). Después de 10 minutos se retiró el refrigerante y la mezcla agitó a ta durante 1 hora. Después de eso la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se evaporó.

20

Rendimiento: 2,15 g

I.3

25

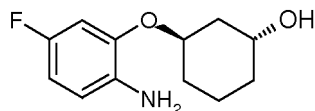
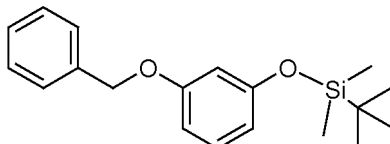
estereoquímica relativa

Preparado de manera análoga al ejemplo III.2 a partir de 2,11 g del compuesto I.2

Rendimiento: 1,59 g

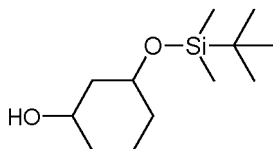
Intermedio II

trans-3-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexanol racémico

5 II.1. (3-Benciloxifenoxi)-*tert*-butildimetilsilano

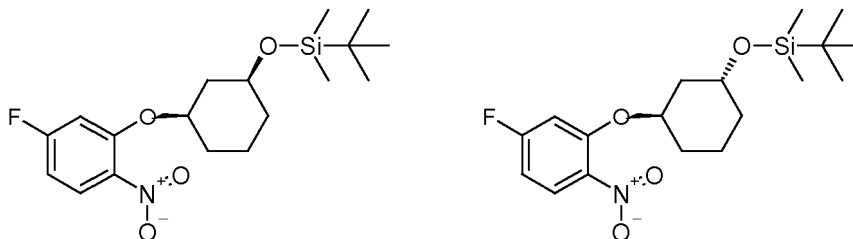
10 Se añadieron 43,459 ml de *tert*-butilclorodimetilsilano a temperatura ambiente a una solución de 17 g de imidazol y 25 g de 3-benciloxifenol en 400 ml de THF. Después de 3 horas se añadió agua a la mezcla de reacción y después la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se extrajo tres veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se filtró sobre Alox (neutro) y se concentró.

Rendimiento: 37 g
 Tiempo de retención (HPLC): 4,15 min (procedimiento A)
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 315 (M+H)^+$

II.2. 3-(*tert*-Butildimetilsilaniloxi)ciclohexanol

15 Una mezcla de 37,6 g de (3-benciloxifenoxi)-*tert*-butildimetilsilano y 3,8 g de catalizador de Nishimura en 200 ml de etanol se hidrogena a t_a a 344,74 kPa durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró

Rendimiento: 26,48 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 231 (M+H)^+$

II.3. *tert*-Butil-[cis-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexiloxi]-dimetilsilano racémico y *tert*-Butil-[trans-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexiloxi]-dimetilsilano racémico

20 Se añadieron 15,211 ml de DIAD a una solución de 20,118 g de trifetilfosfina en 300 ml de THF y se agitó durante 30 min a t_a . Se añadieron 9,272 g de 5-fluoro-2-nitrofenol en porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos. Después de ese tiempo se añadieron 17 g de 3-(*tert*-butil-dimetilsilaniloxi)ciclohexanol y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se añadió una solución adicional de trifetilfosfina y DIAD en THF a la mezcla y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y después se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se extrajo tres veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se añadió éter de petróleo al residuo y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró. La purificación se logra mediante

25

cromatografía en columna de gel de sílice con ciclohexano/cloruro de metileno (gradiente: 90:10 a 75:25).

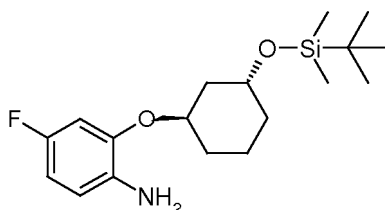
tert-Butil-[*cis*-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexiloxi]-dimetilsilano racémico

Rendimiento:	2,6 g
Tiempo de retención (HPLC):	4,10 min (procedimiento B)
Espectro de masas de IEN:	m/z = 370 (M+H) ⁺

tert-Butil-[*trans*-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexiloxi]-dimetilsilano racémico

Rendimiento:	5,7 g
Tiempo de retención (HPLC):	4,17 min (procedimiento B)
Espectro de masas de IEN:	m/z = 370 (M+H) ⁺

II.4. 2-[*trans*-3-(*tert*-Butildimetilsilaniloxi)ciclohexiloxi]-4-fluorofenilamina

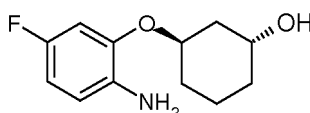


5

Una mezcla de 9,2 g de *tert*-butil-[*trans*-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexiloxi]-dimetilsilano racémico y 0,92 g de níquel Raney en 200 ml de metanol se hidrogenó a temperatura ambiente a 344,74 kPa durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró.

Rendimiento:	8,1 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 340 (M+H) ⁺

10 II.5. *trans*-3-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexanol racémico



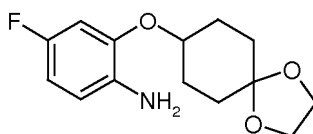
15

Una solución de 8,1 g de 2-[*trans*-3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)ciclohexiloxi]-4-fluorofenilamina en 50 ml de HCl en etanol (1,25 M) se agitó durante 1 hora a ta. Después se añadió solución de hidróxido de sodio (1 N) a la mezcla de reacción dando como resultado un pH básico. Esta mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró

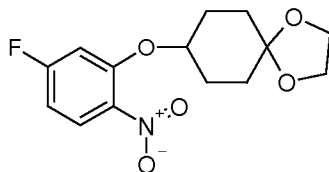
Rendimiento:	5,2 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 226 (M+H) ⁺

Intermedio III

2-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8 iloxi)-4-fluorofenilamina.



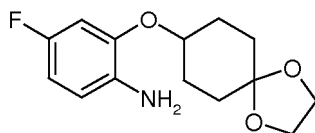
III.1. (8-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano



Se añadieron 63 ml de LiHMDS (1 M en THF) gota a gota a una solución agitada de 10 g de 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-ol en THF (60 ml) a 0°C y la reacción se agitó durante 30 min. Una solución de 2,4-difluor-1-nitrobenzoceno en THF (20 ml) se añadió después durante 5 min y la reacción se calentó a ta y se agitó durante 16 h. La reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y la solución se ajustó a pH 7 con HCl 2 N. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se dividió en porciones entre EtOAc (200 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con EtOAc (50 ml, 2 veces) Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se separaron. La fase orgánica se evaporó para proporcionar un sólido que se usó sin purificación adicional.

Rendimiento: 14,47 g

III.2. 2-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-iloxi-4-fluorofenilamina

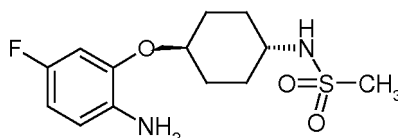
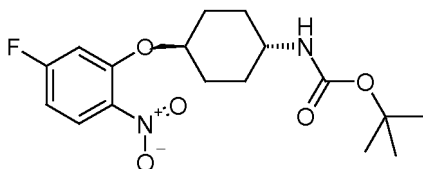


Se añadieron 0,446 g de Pd/C (al 5 %) a una mezcla de 4,46 g (8-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano y 4,03 g de formiato de amonio en 50 ml de metanol anhidro a ta. La reacción se inició mediante calentamiento suave. La reacción se dejó enfriar y se agitó durante 0,5 horas adicionales. La suspensión se filtró a través de celita y se lavó con metanol. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo se trituró en éter dietílico. Los sólidos se filtraron y el filtrado se recogió y se concentró al vacío para proporcionar un sólido.

Rendimiento: 3,95 g

20 Intermedio IV

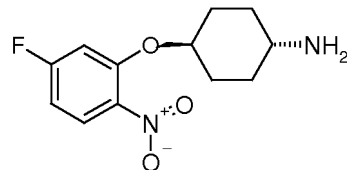
trans-N-[4-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-metanosulfonamida

IV.1. Éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexilcarbámico

Se añadieron 1,2 g de hidruro de sodio a una solución enfriada con hielo de 2,15 g de éster *tert*-butílico del ácido trans-(4-hidroxiciclohexil)-carbámico en 50 ml de DMF. Después de 1 hora se añadieron 1,64 ml de 2,4-difluoronitrobenzoceno y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. El refrigerante se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera dos veces. La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se evaporó. La purificación se logra mediante cromatografía en columna de gel de sílice con iso-hexano/EtOAc (gradiente: iso-hexano al 100 % → iso-hexano:EtOAc 5:1 → iso-hexano:EtOAc 3:1). El residuo se trituró con éter dietílico.

Rendimiento: 1,19 g

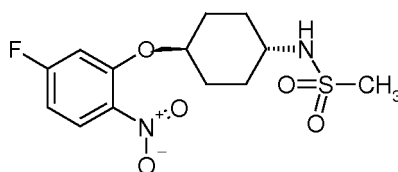
IV.2. Clorhidrato de trans-4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexilamina



5 Se añadieron 10 ml de una solución de HCl en dioxano (4 M) a 1,19 g de éster *terc*-butílico del ácido trans-[4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]carbámico en cloruro de metileno. La mezcla se agitó durante 3 horas y se añadieron 2 ml de HCl en dioxano (4 M). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se concentró al vacío.

Rendimiento: 1,09 g

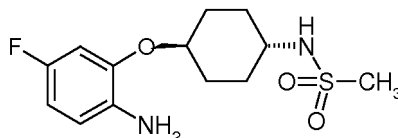
IV.3. trans-N-[4-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-metanosulfonamida



10 Se añadieron 120 µl de cloruro de metanosulfonilo a una suspensión enfriada con hielo de 300 mg de clorhidrato de trans-4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexilamina y 431 µl de trietilamina en 5 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a ta durante la noche. Después la mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con sulfato ácido de potasio al 10 %. La mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba y se evaporó. El residuo se trituró con éter.

Rendimiento: 0,227 g

15 IV.4. trans-N-[4-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-metanosulfonamida

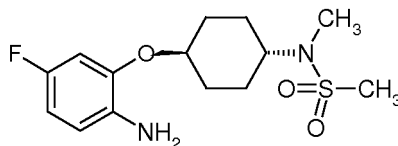
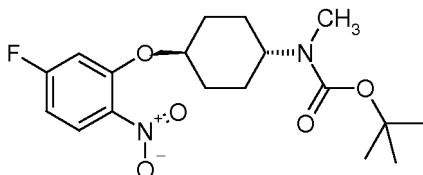


Preparada de manera análoga al ejemplo III.2 a partir de 0,218 g de trans-N-[4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-metanosulfonamida.

Rendimiento: 0,170 g

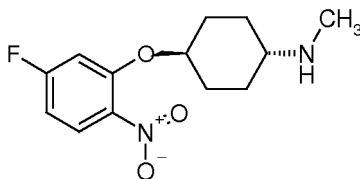
20 Intermedio V

trans-N-[4-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-N-metilmétanosulfonamida.

V.1. Éster *terc*-butílico del ácido trans-[4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]metilcarbámico

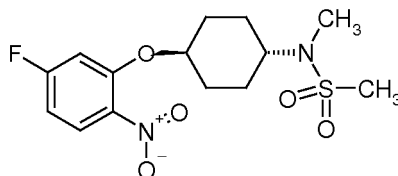
25 Preparado de manera análoga al ejemplo III.1 partir de 1,11 ml de 2,4-difluoronitrobenceno y 1,56 g de éster *terc*-butílico del ácido trans-(4-hidroxiciclohexil)-metilcarbámico.

Rendimiento: 2,25 g

V.2. Clorhidrato de trans-[4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-metilamina

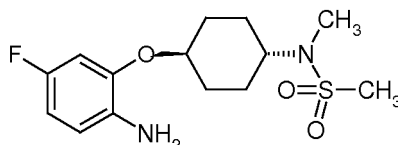
Preparado de manera análoga al ejemplo IV.2 a partir de 2,2 g de éster *terc*-butílico del ácido trans-[4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]metilcarbámico.

5 Rendimiento: 1,41 g

V.3. trans-N-[4-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-N-metilmetanosulfonamida

Preparada de manera análoga al ejemplo IV.3 de 0,305 g de clorhidrato de trans-[4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-metilamina y cloruro de metanosulfonilo.

10 Rendimiento: 0.331 g

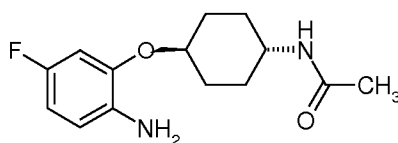
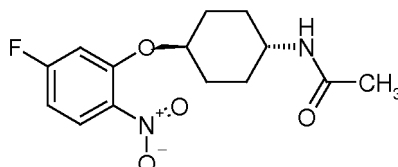
V.4. trans-N-[4-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-N-metilmetanosulfonamida

Preparada de manera análoga al ejemplo III.2 a partir de 0,329 g de trans-[4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-N-metilmetanosulfonamida.

15 Rendimiento: 0,083 g

Intermedio VI

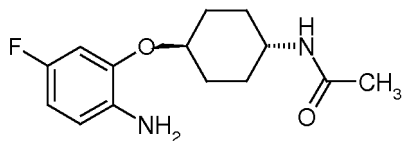
trans-N-[4-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]acetamida

VI.1. trans-N-[4-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]acetamida

20 Se añadieron 166 µl de anhídrido acético a una mezcla de 0,341 g de clorhidrato de trans-4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexilamina y 327 µl de trietilamina en 5 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y sulfato ácido de potasio acuoso al 10 % y carbonato de potasio acuoso al 10 %. Después la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó el disolvente.

25 Rendimiento: 0,325 g

VI.1. trans-N-[4-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]acetamida

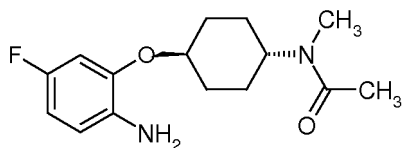


Preparada de manera análoga al ejemplo III.2 a partir de 0,15 g de trans-N-[4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]acetamida.

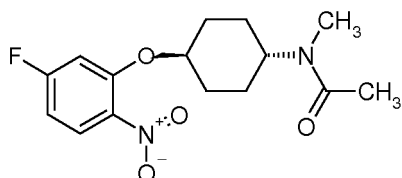
5 Rendimiento: 0,14 g

Intermedio VII

trans-N-[4-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-N-metilacetamida



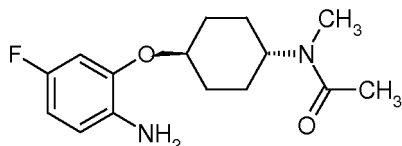
VII.1.trans-N-[4-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-N-metilacetamida



10 Preparada de manera análoga al ejemplo VI.1 a partir de 0,305 g de trans-[4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-metilamina y anhídrido acético.

Rendimiento: 0,329 g

VII.2. trans-N-[4-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-N-metilacetamida

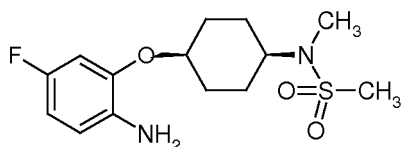


15 Preparada de manera análoga al ejemplo III.2 a partir de 0,305 g de trans-N-[4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-N-metilacetamida.

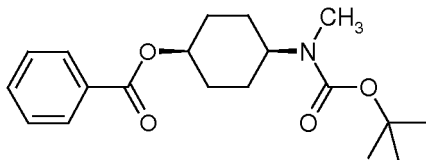
Rendimiento: 0,14 g

Intermedio VIII

20 cis-N-[4-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-N-metilmetanosulfonamida



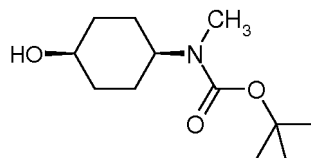
VIII.1. 4-cis-(terc-Butoxicarbonilmetilamino)-ciclohexiléster del ácido benzoico



- 5 Se añadieron 1,74 ml de DEAD gota a gota a una solución enfriada (agua fría) de 1,69 g de éster *tert*-butílico del ácido *trans*-(4-hidrox ciclohexil)-metilcarbámico, 1,35 g de ácido benzoico y 2,9 g de trifenilfosfina en 20 ml de THF. Después de 10 minutos se retiró el refrigerante y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después la mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó. La purificación se logra mediante cromatografía en columna de gel de sílice con iso-hexano/EtOAc (gradiente: iso-hexano al 100 % → iso-hexano 5:1).

Rendimiento: 1,32 g

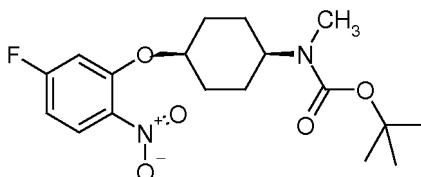
VIII.2. Éster *tert*-butílico del ácido *cis*-(4-hidrox ciclohexil)-metilcarbámico



- 10 Se añadieron 0.807 g de carbonato de potasio a una solución de 1,3 g de 4-*cis*-(*tert*-butoxicarbonilmetilamino)-ciclohexiléster del ácido benzoico en 10 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Se añadieron 2 ml de solución de hidróxido de sodio (2 M) y la mezcla se agitó durante 4 horas. Después de ese tiempo la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se evaporó. La purificación se logró mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: i-hex al 100 % → cloruro metileno al 100 % → cloruro metileno/metanol 20:1).

Rendimiento: 0,876 g

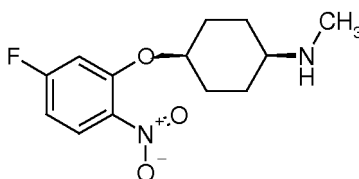
VIII.3. Éster *tert*-butílico del ácido [cis-4-5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]metilcarbámico



- 20 Preparado de manera análoga al ejemplo III.1 a partir de 500 µl de 2,4-difluoronitrobenzoceno y 0,876 g de éster *tert*-butílico del ácido *cis*-(4-hidrox ciclohexil)-metilcarbámico.

Rendimiento: 0,709 g

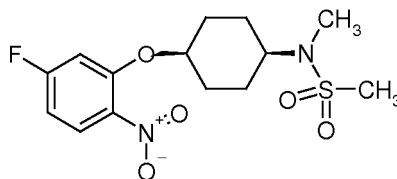
VIII.4. Clorhidrato de *cis*-4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-metilamina



- 25 Preparado de manera análoga al ejemplo IV.2 a partir de 0,698 g de éster *tert*-butílico del ácido [cis-4-5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]metilcarbámico.

Rendimiento: 0,511 g

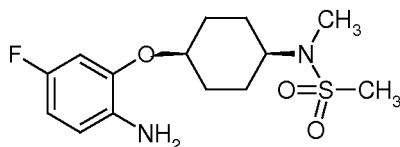
VIII.5. -N-[cis-4-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-N-metilmetanosulfonamida



- 30 Preparada de manera análoga al ejemplo IV.3 a partir de 0,252 g de clorhidrato de *cis*-4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-metilamina y cloruro de metanosulfonilo.

Rendimiento: 0,296 g

V.4. cis-N-[4-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-N-metilmetanosulfonamida

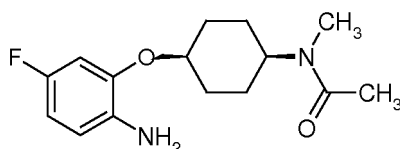


Preparada de manera análoga al ejemplo III.2 a partir de 0,259 g de *N*-[cis-4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-*N*-metilmetanosulfonamida.

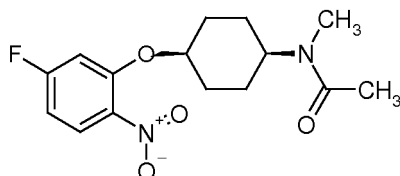
5 Rendimiento: 0,226 g

Intermedio IX

N-[cis-4-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-*N*-metilacetamida



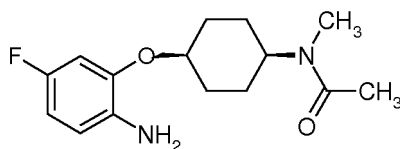
IX.1. *N*-[cis-4-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-*N*-metilacetamida



10 Preparada de manera análoga al ejemplo VI.1 a partir de 0,252 g de clorhidrato de *cis*-4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-metilamina y anhídrido de ácido acético.

Rendimiento: 0,259 g

IX.2. *N*-[cis-4-(2-amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-*N*-metilacetamida



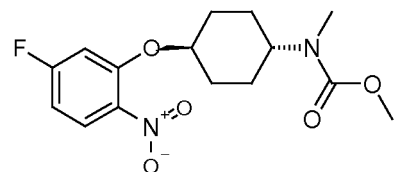
15 Preparada de manera análoga al ejemplo III.2 a partir de 0,259 g de *N*-[cis-4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-*N*-metilacetamida.

Rendimiento: 0,226 g

Intermedio X

20 Éster metílico del ácido [trans-4-(2-amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]metilcarbámico

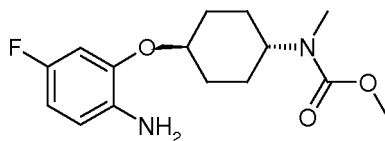
X.1. Éster metílico del ácido [trans-4-(2-nitro-5-fluorofenoxi)ciclohexil]metilcarbámico



25 Se añadieron 129 µl de clorofornio de metilo a una mezcla enfriada con hielo de 0,305 g de clorhidrato de [trans-4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-metilamina y 417 µl de trietilamina en 5 ml de cloruro de metileno. Después de 10 minutos se retiró el refrigerante y la mezcla se agitó a ta durante la noche. Después la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con solución acuosa de sulfato ácido de potasio al 10 % y solución acuosa de carbonato potasio al 10 %. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba.

Rendimiento: 0,295 g

X.2. Éster metílico del ácido [trans-4-(2-amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]metilcarbámico

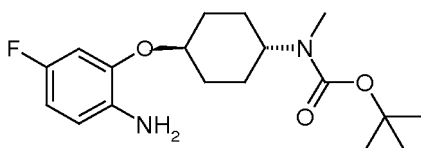


5 Preparado de manera análoga al ejemplo III.2 a partir de 0,292 g de éster metílico del ácido trans-4-(2-nitro-5-fluorofenoxi)ciclohexil]metilcarbámico.

Rendimiento: 0,248 g

Intermedio XI

XI.1. Éster *tert*-butílico del ácido [trans-4-(2-amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]metilcarbámico

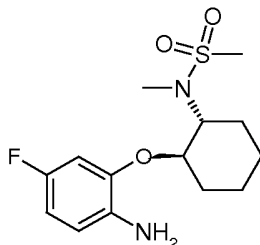


10 Preparado de manera análoga al ejemplo III.2 a partir de 1,42 g de éster *tert*-butílico del ácido [trans-4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]metilcarbámico.

Rendimiento: 1,4 g

Intermedio XII

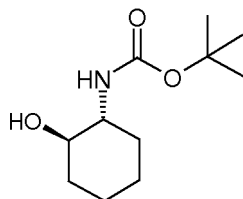
N-[trans-2-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-*N*-metilmetanosulfonamida racémica



15

estereoquímica relativa

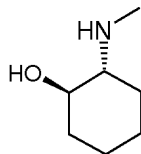
X11.1. Éster *tert*-butílico del ácido (trans-2-hidroxiciclohexil)-carbámico racémico



estereoquímica relativa

20 Una solución de 3,64 g de di-*tert*-butildicarbonato en 5 ml de cloruro de metileno se añadió a una solución de 3,02 g de trans-2-aminociclohexanol racémico y 4,2 ml de trietilamina en 40 ml de cloruro de metileno. Después de la terminación de la reacción se añadió cloruro de metileno y la mezcla se lavó con solución acuosa de sulfato ácido de potasio al 10 %. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró.

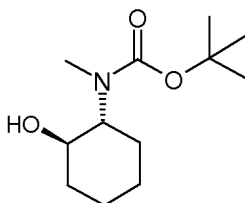
Rendimiento: 3,62 g

XII.2. trans-2-Metilaminociclohexanol racémico

estereoquímica relativa

- 5 Se añadieron 3,51 g de éster *tert*-butílico del ácido (trans-2-hidroxiciclohexil)-carbámico racémico a una suspensión de 3,09 g de hidruro de litio-aluminio en THF. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de ese tiempo se añadieron posteriormente 3,1 ml de agua, 3,1 ml de solución de hidróxido de sodio (2 M) y 3,1 ml de agua. La mezcla después se agitó durante 45 minutos y después se filtró a través de celita. La celita se lavó con EtOAc. El disolvente se evaporó.

Rendimiento: 1,9 g

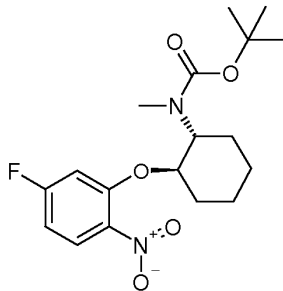
XII.3. Éster *tert*-butílico del ácido (2-hidroxiciclohexil)-metilcarbámico racémico

estereoquímica relativa

10

Preparado de manera análoga al XII.1 a partir de 1,9 g de trans-2-metilaminociclohexanol racémico.

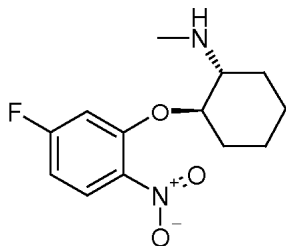
Rendimiento: 3,49 g

XII.4. Éster *tert*-butílico del ácido [trans-2-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]metilcarbámico racémico

estereoquímica relativa

- 15 Preparado de manera análoga al III.1 a partir de 0,33 ml de 2,4-difluoronitrobenceno y 0,687 g de éster *tert*-butílico del ácido trans-(2-hidroxiciclohexil)-metilcarbámico racémico.

Rendimiento: 0,844 g

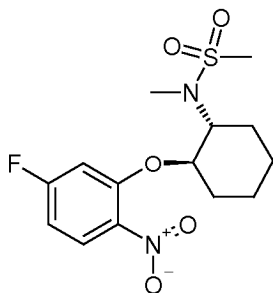
XII.5. Clorhidrato de [trans-2-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-metilamina racémico

estereoquímica relativa

Preparado de manera análoga al IV.2 a partir de 0,84 g de éster *tert*-butílico del ácido [trans-2-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]metilcarbámico racémico.

Rendimiento: 0,621 g

XII.6. *N*-[trans-2-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-*N*-metilmetanosulfonamida racémica



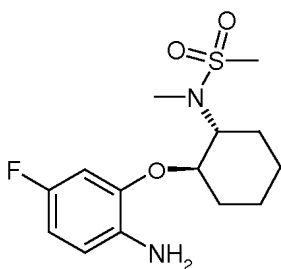
estereoquímica relativa

5

Preparada de manera análoga al IV.3 a partir de 0,29 g de clorhidrato de [trans-2-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-metilamina racémico.

Rendimiento: 0,283 g

XII.7. *N*-[trans-2-(5-Fluoro-2-aminofenoxi)ciclohexil]-*N*-metilmetanosulfonamida racémica



estereoquímica relativa

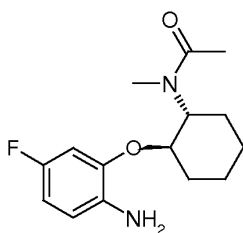
10

Preparada de manera análoga al III.2 a partir de 0,274 g de *N*-[trans-2-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-*N*-metilmetanosulfonamida racémica.

Rendimiento: 0,265 g

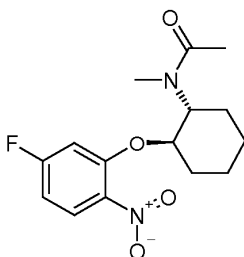
Intermedio XIII

15 *N*-[trans-2-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-*N*-metilacetamida racémica



estereoquímica relativa

XII.1.1. *N*-[trans-2-(2-Nitro-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-*N*-metilacetamida racémica

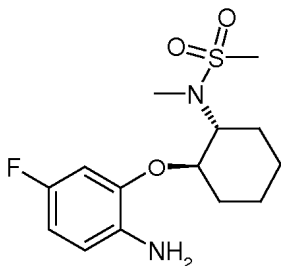


estereoquímica relativa

Preparada de manera análoga al VI.1 a partir de 0,29 g de clorhidrato de [trans-2-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]-metilamina racémica y anhídrido de ácido acético.

Rendimiento: 0,289 g

XIII.2. trans-N-2-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-N-metilmetanosulfonamida racémica



estereoquímica relativa

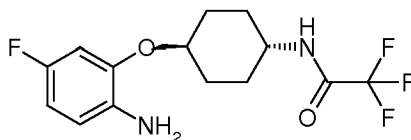
5

Preparada de manera análoga al III.2 a partir de 0,285 g de N-[trans-2-(2-nitro-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-N-metilmetanosulfonamida racémica.

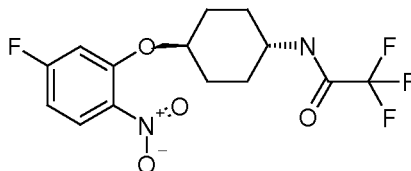
Rendimiento: 0,25 g

Intermedio XIV

10 N-[trans-4-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-2,2,2-trifluoroacetamida



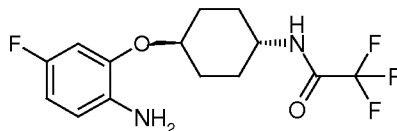
XIV.1. N-[trans-4-(2-Nitro-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-2,2,2-trifluoroacetamida



15 Una mezcla de reacción de 0,071 g de clorhidrato de trans-4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexilamina, 0,05 g de etiltrifluoroacetato y 0,075 g de trietilamina en 2 ml de metanol se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y se repartió entre 5 ml de EtOAc y 5 ml de agua. La fase orgánica se lavó con agua, solución de HCl (2 M) y agua. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó.

Rendimiento: 0,079 g

XIV.2. N-[trans-4-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-2,2,2-trifluoroacetamida



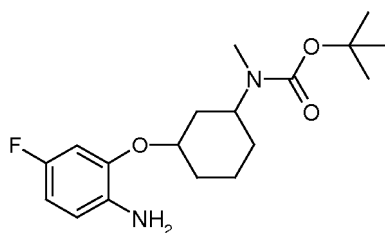
20

Preparada de manera análoga al III.2 a partir de 0,075 g de N-[trans-4-(2-nitro-5-fluorofenoxi)ciclohexil]-2,2,2-trifluoroacetamida.

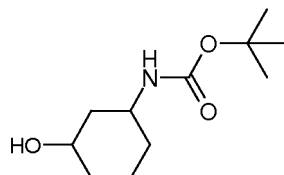
Rendimiento: 0,05 g

Intermedio XV

25 Éster *tert*-butílico del ácido [3-(2-amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]metilcarbámico



XV.1. Éster *tert*-butílico del ácido (3-hidroxiciclohexil)carbámico

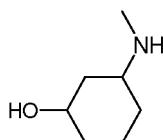


Preparado de manera análoga al XII.1 a partir de 1,357 g de 3-aminociclohexanol.

5

Rendimiento: 0,933 g

XV.2. 3-Metilaminociclohexanol

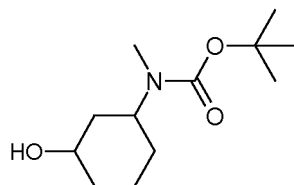


Preparado de manera análoga al XII.2 a partir de 0,933 g de éster *tert*-butílico del ácido (3-hidroxiciclohexil)carbámico.

10

Rendimiento: 0,203 g

XV.3. Éster *tert*-butílico del ácido (3-hidroxiciclohexil)metilcarbámico

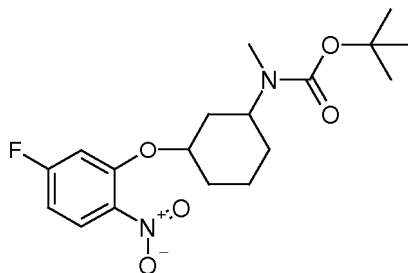


Preparado de manera análoga al XII.1 a partir de 0,268 g de 3-metilaminociclohexanol.

Rendimiento: 0,277 g

15

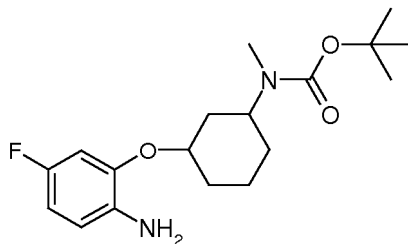
XV.4. Éster *tert*-butílico del ácido (5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]metilcarbámico



Preparado de manera análoga al III.1 a partir de 81 µl de 2,4-difluoronitrobenceno y 0,17 g de éster *tert*-butílico del ácido (3-hidroxiciclohexil)-metilcarbámico.

Rendimiento: 0,14 g

20

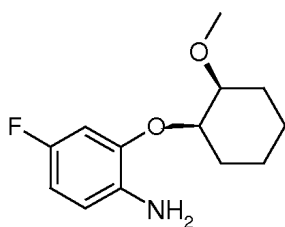
XV.5. Éster *tert*-butílico del ácido [3-(2-amino-5-fluorofenoxi)ciclohexil]metilcarbámico

Preparado de manera análoga al III.2 a partir de 0,175 g de éster *tert*-butílico del ácido [3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexil]metilcarbámico.

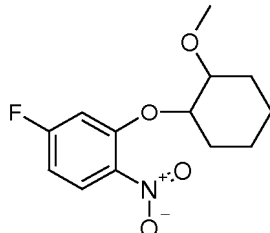
5 Rendimiento: 0,14 g

Intermedio XVI

cis-4-Fluoro-2-(2-metoxiciclohexiloxi)fenilamina racémica



estereoquímica relativa

XVI.1. cis-4-Fluoro-2-(2-metoxiciclohexiloxi)-1-nitrobenceno

10 Se añadieron 2,36 ml de DEAD a una solución enfriada con hielo de 1,57 g de 5-fluoro-2-nitrofenol, 1,95 ml de 2-metoxiciclohexanol y 3,93 g de trifenilfosfina en 30 ml de THF. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta durante la noche. La mezcla se agitó durante 48 horas adicionales. Después la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó. La purificación se logró mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente: iso-hexano:EtOAc 10:1).

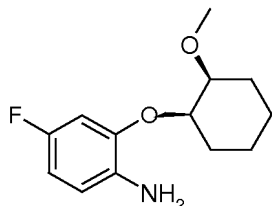
15 Punto superior: 186 mg: racémica trans-4-fluoro-2-(2-metoxiciclohexiloxi)-1-nitrobenceno racémico
RMN-1H: 7,89-7,85 (1H, m); 6,94-6,91 (1H, m); 6,71-6,66 (1H, m); 4,24-4,19 (1H, m); 3,40-3,34 (4H, m); 2,14-1,26 (8H, m)

20 Punto mixto: 380 mg
mezcla de isómeros 1,7:1

Punto inferior: 474 mg: cis-4-fluoro-2-(2-metoxiciclohexiloxi)-1-nitrobenceno racémico
RMN-1H: 7,92-7,88 (1H, m); 6,91-6,87 (1H, m); 6,69-6,66 (1H, m); 4,66-4,65 (1H, m); 3,44-3,38 (4H, m); 2,10-1,31 (8H, m)

25

XVI.2. cis-4-Fluoro-2-(2-metoxiciclohexiloxi)fenilamina racémica

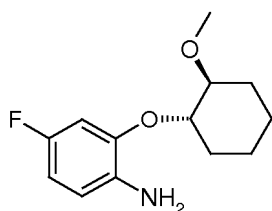


Preparada de manera análoga al III.2 a partir de 0,47 g de cis-4-fluoro-2-(2-metoxiciclohexiloxi)-1-nitrobenceno

Rendimiento: 0,373 g

5 Intermedio XVII

trans-4-Fluoro-2-(2-metoxiciclohexiloxi)fenilamina racémica

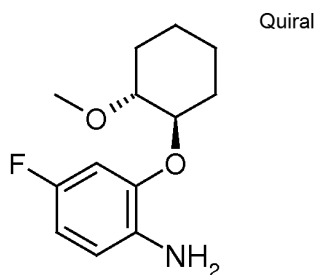


Preparada de manera análoga al III.2 a partir de 1,25 g de trans-4-fluoro-2-(2-metoxiciclohexiloxi)-1-nitrobenceno

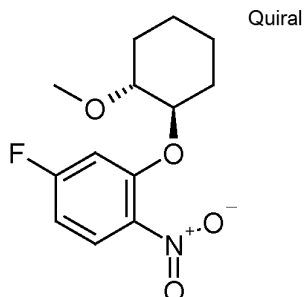
Rendimiento: 1,09 g

10 Intermedio XVIII

(R,R)-4-Fluoro-2-(2-metoxiciclohexiloxi)anilina



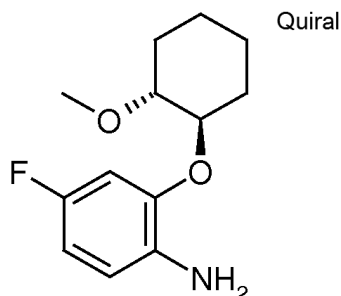
XVIII.1. (R,R)-4-Fluoro-2-(2-metoxiciclohexiloxi)nitrobenceno



15 A (R,R)-4-fluoro-2-(2-hidroxiciclohexiloxi)nitrobenceno (0,200 g) disuelto en cloruro de metileno (10,0 ml) se le añadió tetrafluorborato de trimetiloxonio (0,348 g). La mezcla se agitó durante la noche a ta. Se añadió agua; la fase orgánica se separó y se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite de color marrón.

Rendimiento: 207 mg

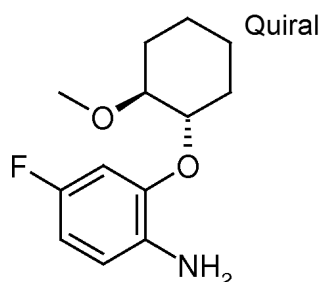
Espectro de masas de IEN: $m/z = 270 (M+H)^+$

XVIII.2. (R,R)-4-Fluoro-2-(2-metoxiciclohexiloxi)anilina

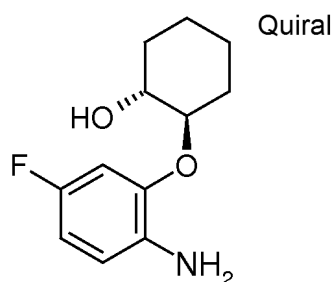
5 Se hidrogenó (R,R)-4-fluoro-2-(2-metoxiciclohexiloxi)nitrobenzeno (0,18 g) en metanol (20,0 ml) a 344,74 kPa de hidrógeno durante 20 h a ta utilizando paladio sobre carbón vegetal (5 %) (40 mg) como catalizador. El catalizador se separó por filtración; la solución resultante se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite.

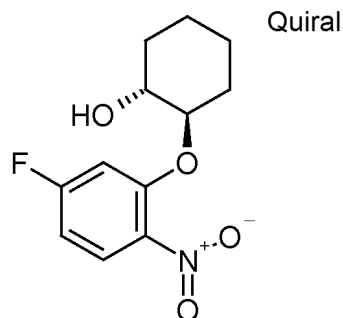
Rendimiento: 300 mg

Espectro de masas de IEN: $m/z = 240 (M+H)^+$

Intermedio XIX(S,S)-4-Fluoro-2-(2-metoxiciclohexiloxi)anilina

10 El compuesto puede prepararse de manera análoga al XVIII, a partir de (S,S)-4-fluoro-2-(2-hidroxiciclohexiloxi)anilina.

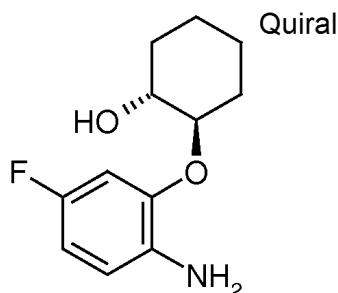
Intermedio XX(R,R)-4-Fluoro-2-(2-hidroxiciclohexiloxi)anilina

XX.1. (R,R)-4-Fluoro-2-(2-hidroxiciclohexiloxi)nitrobenzono

5 Se agitaron 2,4-difluoronitrobenzono (1,89 ml), (7R,2R)-1,2-ciclohexanodiol (2,00 g) y bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 mol/l en THF; 17,2 ml) en THF (20,0 ml) durante la noche a ta. El disolvente se eliminó al vacío; el residuo se recogió en acetato de etilo. La solución se extrajo una vez con ácido clorhídrico (1 mol/l) y dos veces con solución de NaOH (1 mol/l), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; cloruro de metileno/metanol 100:0 → 97:3) para proporcionar un aceite de color amarillento que cristalizó tras el almacenamiento.

Rendimiento: 2,00 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 256 (M+H)^+$

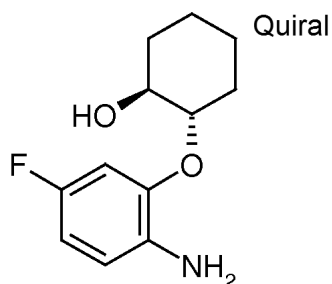
XX.2. (R,R)-4-Fluoro-2-(2-hidroxiciclohexiloxi)anilina

10

Se hidrogenó (R,R)-4-fluoro-2-(2-hidroxiciclohexiloxi)nitrobenzono (1,99 g) en metanol (20,0 ml) a 344,74 kPa de hidrógeno durante 5 h a ta utilizando paladio sobre carbón vegetal (5 %) (200 mg) como catalizador. El catalizador se separó por filtración; la solución resultante se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite.

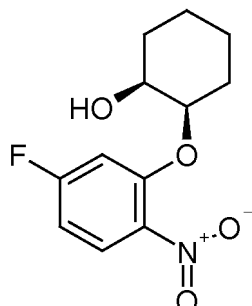
Rendimiento: 1,70 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 226 (M+H)^+$

Intermedio XXI15 (S,S)-4-Fluoro-2-(2-hidroxiciclohexiloxi)anilina

Preparada de manera análoga al XX, a partir de (S,S)-1,2-ciclohexanodiol.

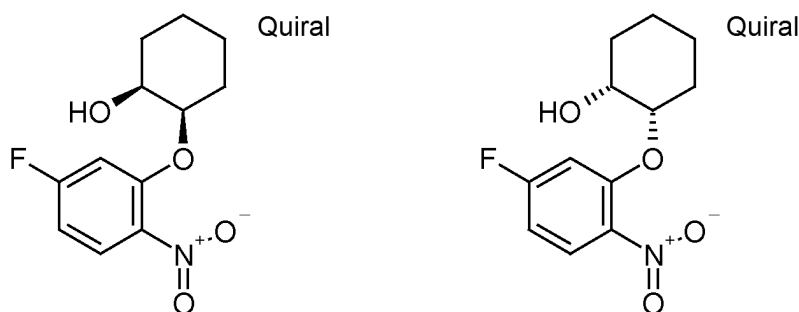
Espectro de masas de IEN: $m/z = 226 (M+H)^+$

Intermedios XXIIEnantiómeros puros de cis-4-fluoro-2-(2-hidroxiciclohexiloxi)nitrobenconoXXII.1. cis-4-Fluoro-2-(2-hidroxiciclohexiloxi)nitrobencono racémico

- 5 Al 2,4-difluoronitrobencono (0,549 ml) y al cis-1,2-ciclohexanodiol (0,581 g) en THF (10,0 ml), enfriados en un baño de hielo, se les añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 mol/l en THF; 5,00 ml). La mezcla se agitó durante la noche a ta y después se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en acetato de etilo, se extrajo una vez con ácido clorhídrico (1 mol/l) y dos veces con solución de NaOH (1 mol/l), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; cloruro de metileno/metanol 100:0 → 97: 3) para proporcionar un aceite de color amarillento.

Rendimiento: 455 mg

Espectro de masas de IEN: $m/z = 256 (M+H)^+$

XXII.2. Enantiómeros puros de cis-4-fluoro-2-(2-hidroxiciclohexiloxi)nitrobencono

La mezcla racémica de XXII.1 se separó en los enantiómeros mediante cromatografía CFS quiral:

Columna: Daicel ADH; 250°mm × 4,6°mm

Fase móvil: CO₂/2-propanol 75:25 (con adición de dietilamina al 0,2 %)

XXII-A:

Espectro de masas de IEN: $m/z = 522 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 2 min

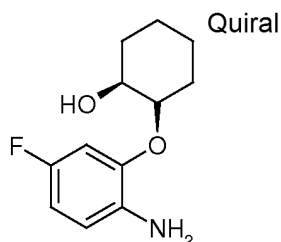
XXII-B:

Espectro de masas de IEN: $m/z = 522 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 3,04 min

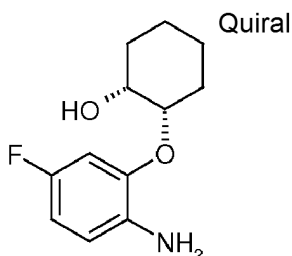
- 15 La estereoquímica absoluta de los isómeros no se determinó y por tanto no puede asignarse.

XXII.3. Enantiómero puro de cis-4-fluoro-2-(2-hidroxiciclohexiloxi)anilina a partir del intermedio XXII-A (tiempo de retención de 2 min)



5 Preparado de manera análoga al XX.2 a partir de 0,5 g de cis-4-fluoro-2-(2-hidroxiciclohexiloxi)nitrobenzono (compuesto XXII-A, tiempo de retención de 2 min).

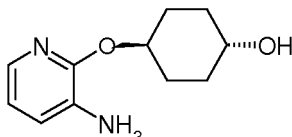
XXII.4. Enantiómero puro de cis-4-fluoro-2-(2-hidroxiciclohexiloxi)anilina a partir del intermedio XXII-B (tiempo de retención de 3,04 min)



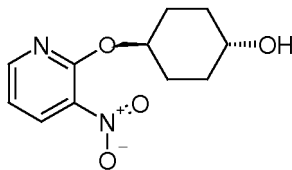
10 Preparado de manera análoga al XX.2 a partir de 0,5 g de cis-4-fluoro-2-(2-hidroxiciclohexiloxi)nitrobenzono (compuesto XXII-B, tiempo de retención de 3,04 min).

Intermedio XXIV

trans-4-(3-Aminopiridin-2-iloxi)ciclohexanol



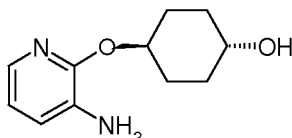
XXIV.1. trans-4-(3-Nitropiridin-2-iloxi)ciclohexanol



15 Preparado de manera análoga al III.1 a partir de 4,054 g de 2-fluoro-3-nitropiridina y 2,26 g de trans-1,4-ciclohexanodiol.

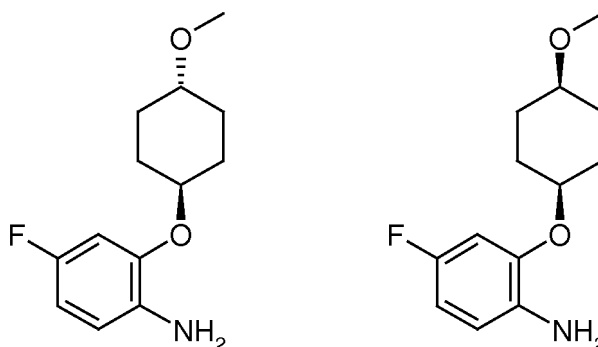
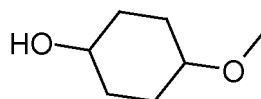
Rendimiento: 0,29 g

XXIV2. trans-4-(3-Aminopiridin-2-iloxi)ciclohexanol



20 Una mezcla de 0,29 g de trans-4-(3-nitropiridin-2-iloxi)ciclohexanol y 0,05 g de níquel Raney en 50 ml de metanol se hidrogenó a 500 kPa y ta durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró.

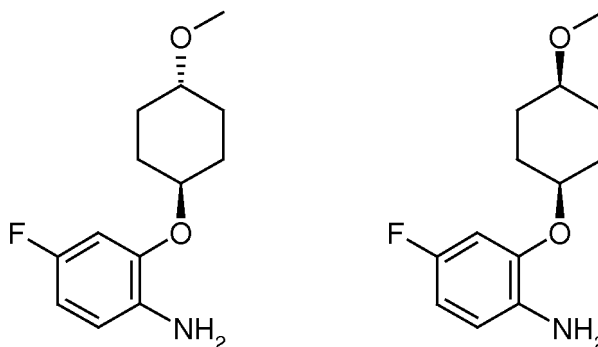
Rendimiento: 0,203 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 209 (M+H)^+$

Intermedios XXV4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)anilina y 4-fluoro-2-(cis-4-metoxiciclohexiloxi)anilinaXXV.1. 4-Metoxiciclohexanol (mezcla de isómeros cis y trans)

5

Se hidrogenó 4-metoxifenol (100 g) en etanol (759 ml) a 344,74 kPa de hidrógeno utilizando catalizador de Nishimura (10,0 g) a ta durante 4,5 h. El catalizador se separó por filtración; el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un líquido puro al 95 % de color amarillento.

Rendimiento: 114 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 131 (M+H)^+$

XXV.2. 4-Fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)anilina y 4-fluoro-2-(cis-4-metoxiciclohexiloxi)anilina

10

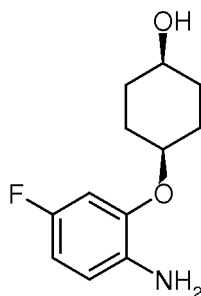
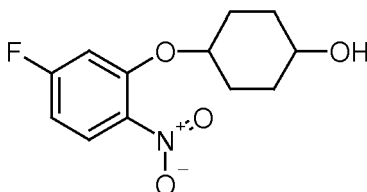
A una solución enfriada (baño de agua, aproximadamente a 10°C) de 5-fluoro-2-nitrofenol (18,9 g) y 4-metoxiciclohexanol (19,0 g) en THF (250 ml) se le añadieron simultáneamente con agitación magnética azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (41,0 g) y trifenilfosfina (47,0 g). La mezcla se agitó durante otras 2 h a ta y se añadió paladio sobre carbón vegetal (10 % (1,90 g). La mezcla se hidrogenó a ta a 344,74 kPa de hidrógeno durante 20 h. El catalizador se separó por filtración. La solución resultante se diluyó con DCM y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico (1 mol/l). Las fases acuosas combinadas se alcalinizaron con solución de NaOH (4 mol/l) y se extrajeron dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla resultante se sometió a cromatografía en columna (sílice; cloruro de metileno/acetato de etilo 9:1) proporcionando ambos isómeros en forma de fracciones separadas.

4-Fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)anilina

Rendimiento: 3,10 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 240 (M+H)^+$

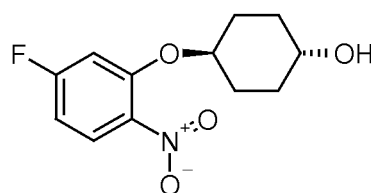
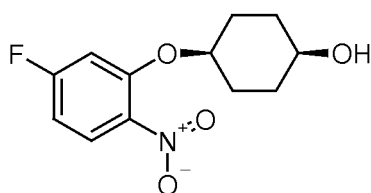
4-Fluoro-2-(cis-4-metoxiciclohexiloxi)anilina

Rendimiento: 2,00 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 240 (M+H)^+$ Intermedios XXVI4-Fluoro-2-(cis-4-hidroxiciclohexiloxi)anilina y trans-4-fluoro-2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)anilina5 XXVI.1. 4-Fluoro-2-(cis/trans-4-hidroxiciclohexiloxi)nitrobencono

10 A una solución de 1,4-ciclohexanodiol (100 g) en THF (1000 ml) se le añadió NaH (60 % en aceite mineral; 38,5 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió 2,4-difluoronitrobencono (48,0 ml) gota a gota durante 1 h. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 d adicionales, se concentró al vacío, se recogió en agua y se extrajo varias veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (sílice; cloruro de metileno/metanol 100:0 → 98:2; detección con UV a 220 nM) proporcionando la mezcla de isómeros en forma de un aceite de color marrón.

Rendimiento: 49,2 g

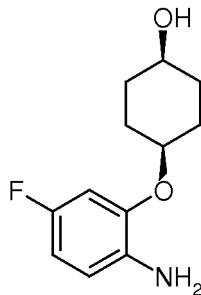
Espectro de masas de IEN: $m/z = 273 (M+NH_4)^+$ 15 Separación en 4-fluoro-2-(cis-4-hidroxiciclohexiloxi)nitrobencono y 4-fluoro-2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)nitrobencono

La mezcla cis/trans de XXVI.1 se separó en los isómeros mediante cromatografía CFS:

Columna: Daicel OJH 250°mm × 4,6°mm

Fase móvil: CO₂/metanol 85:15 (con adición de dietilamina al 0,2 %)

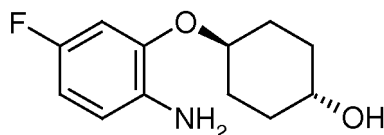
Eluye primero: isómero cis; eluye segundo: isómero trans

XXVI.2. 4-Fluoro-2-(cis-4-hidroxiciclohexiloxi)anilina

- 5 Se hidrogenó 4-fluoro-2-(cis-4-hidroxiciclohexiloxi)nitrobenzeno (2,00 g) en metanol (15,0 ml) a 344,74 kPa de hidrógeno utilizando paladio sobre carbón vegetal (5 %) como catalizador (300 mg) a TA durante 2 h. El catalizador se separó por filtración; el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite puro al 95 %.

Rendimiento: 1,96 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 226 (M+H)^+$

Intermedio XXVII 4-Fluoro-2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)anilina

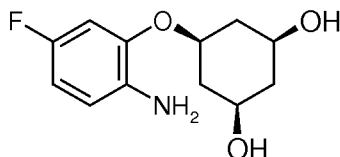
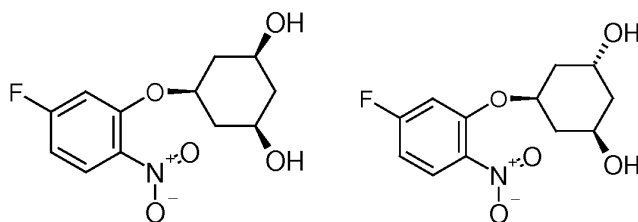
Preparada de manera análoga al XXVI.3 a partir de 2,26 g de 4-fluoro-2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)nitrobenzeno

Rendimiento: 2 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 226 (M+H)^+$

10 Intermedio XXVIII

Todo cis-5-(2-amino-5-fluorofenoxi)ciclohexano-1,3-diol

XXVIII.1

Isómero XXVIII A

Isómero XXVIII B

- 15 Preparado de manera análoga al III.1 a partir de 1 ml de 2,4-difluoronitrobenzeno y 3.965 g de ciclohexano-1,3,5-triol.

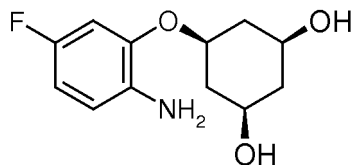
Isómero XXVIII A: 0,6 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 272 (M+H)^+$

F_r (gel de sílice): cloruro de metileno/metanol = 9:1:0,41

Isómero XXVIII B:	0,43 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 272 (M+H) ⁺
F _r (gel de sílice), (cloruro de metileno/metanol = 9:1):	0,42

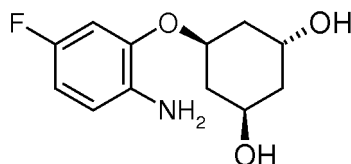
XXVIII.2. Todo cis-5-(2-amino-5-fluorofenoxi)ciclohexano-1,3-diol



Preparado de manera análoga al XXIV.2 a partir de 0,6 g de isómero XXVIII A.

5 Rendimiento: 0,58 g

Intermedio XXIX

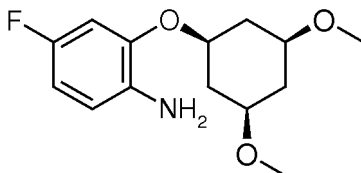


Preparado de manera análoga al XXIV.2 a partir de 0,43 g de isómero XXVIII B.

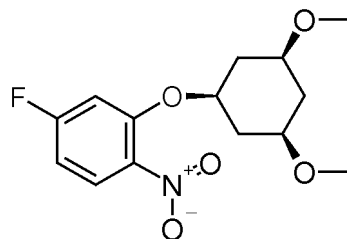
Rendimiento: 0,4 g

10 Intermedio XXX

Todo cis-2-(3,5-dimetoxiciclohexiloxi)-4-fluorofenilamina



XXX.1. Todo cis-2-(3,5-dimetoxiciclohexiloxi)-4-fluoro-1-nitrobenzono

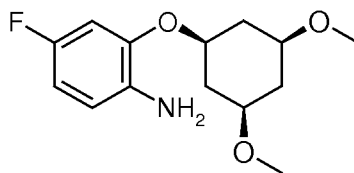


15 Preparado de manera análoga al III.1 a partir de 2,193 ml de 2,4-difluoronitrobenzono y 3,2 g de todo cis-1,3,5-trimetoxiciclohexano.

Rendimiento: 2,8 g

Espectro de masas de IEN: m/z = 300 (M+H)⁺

XXX.2 Todo cis-2-(3,5-dimetoxiciclohexiloxi)-4-fluorofenilamina



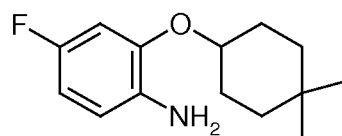
Preparada de manera análoga al XXIV.2 a partir de 2 g de todo cis-2-(3,5-dimetoxiciclohexiloxi)-4-fluoro-1-nitrobenceno.

5

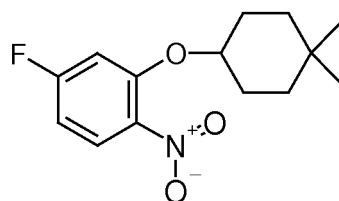
Rendimiento: 1,8 g

Intermedio XXXI

2-(4,4-Dimetilciclohexiloxi)-4-fluoro-fenilamina



XXXI.1. 2-(4,4-Dimetilciclohexiloxi)-4-fluoro-1-nitrobenceno



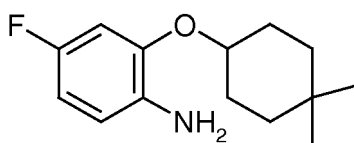
10

Preparado de manera análoga al III.1 a partir de 2 ml de 2,4-difluoronitrobenceno y 2,339 g de 4,4-dimetilciclohexanol.

Rendimiento: 4,1 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 285 (M+H)^+$

XXXI.2. 2-(4,4-Dimetilciclohexiloxi)-4-fluorofenilamina



15 Preparada de manera análoga al XXIV.2 a partir de 4,1 g de 2-(4,4-dimetilciclohexiloxi)-4-fluoro-1-nitrobenceno

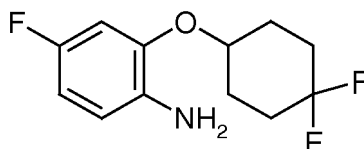
Rendimiento: 3,2 g

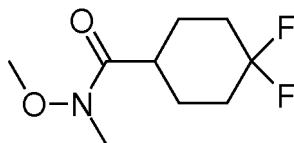
Espectro de masas de IEN: $m/z = 238 (M+H)^+$

F_r (gel de sílice), (cloruro de metileno/metanol = 30:1): 0,42

Intermedio XXXII

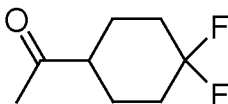
2-(4,4-Difluorociclohexiloxi)-4-fluorofenilamina



XXXII.1. Metoximetilamida del ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico

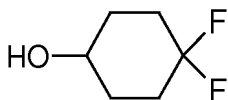
5 Se añadieron 2,78 g de HATU a una solución de 1 g de ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico y 1,3 ml de diisopropiletilamina en 10 ml de DMF anhidra a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 0,5 horas y se añadieron 0,891 g de clorhidrato de *O,N*-dimetilhidroxilamina. La reacción se dejó calentar a ta durante la noche. La solución se concentró al vacío por co-evaporación con tolueno (3 veces) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente: éter de petróleo/EtOAc 5:1 → 3:1).

Rendimiento: 0,582 g

10 XXXII.2. 1-(4,4-Difluorociclohexil)-etanona

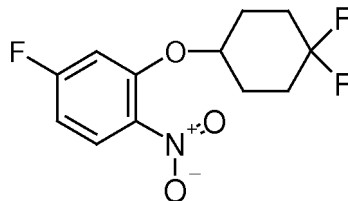
15 Se añadieron 2 ml de metil-litio (1 M en éter dietílico) en una solución de 0,593 g de metoximetilamida del ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico en 5 ml de THF anhidro a 0°C. La reacción se dejó calentar a ta durante la noche. La reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (~50 ml) y se diluyó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio (25 ml). La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (50 ml, 3 veces) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente: petróleo/éter 5:1 → 1:1 (40-60)).

Rendimiento: 0,262 g

20 XXXII.3. 4,4-Difluorociclohexanol

25 Se añadieron 0,361 g de ácido meta-cloroperbenzoico en una solución de 0,262 g de 1-(4,4-difluorociclohexil)-etanona en 5 ml de cloroformo. La reacción se agitó a ta durante 2 horas cuando la CCF indicó el consumo de la 1-(4,4-difluorociclohexil)-etanona. La solución se vertió en una solución saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con cloroformo (50 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El producto en bruto se resuspendió en metanol (5 ml) y en una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 % (5 ml) y se agitó a ta durante un fin de semana. La solución se diluyó con cloroformo (25 ml) y una solución saturada de carbonato ácido de sodio. Las fases orgánicas se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (25 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentró al vacío. La purificación se logró mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente: 100 % → éter de petróleo/éter dietílico 1:1).

Rendimiento: 0,105 g

35 XXXII.4. 2-(4,4-Difluorociclohexiloxi)-4-fluoro-1-nitrobenzono

35 Se añadieron 0,213 g de DTAD a una solución de 5-fluoro-2-nitrofenol, 0,105 g de 4,4-difluorociclohexanol, 0,25 g de trifetilfosfina en 2 ml de cloruro de metileno anhidro a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche cuando el análisis por CCF indicó el consumo de la 5-fluoro-2-nitrofenol. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con una solución de carbonato de potasio al 10 %. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (25 ml, 2 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución carbonato ácido

de sodio (25 ml). La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. La purificación se logró mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente: 100 % → iso-hexano/EtOAc 1:1).

Rendimiento: 0,141 g

5 XXXII.5. 2-(4,4-Difluorociclohexiloxi)-4-fluorofenilamina

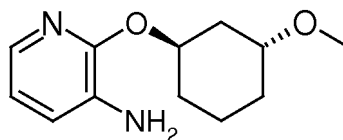


Preparada de manera análoga al III.2 a partir de 0,141 g de 2-(4,4-difluorociclohexiloxi)-4-fluoro-1-nitrobenzeno

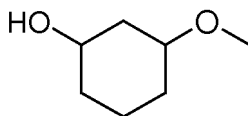
Rendimiento: 0,08 g

Intermedio XXXIII

10 2-(trans-3-Metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamina racémica



XXXIII.1. 3-Metoxiciclohexanol

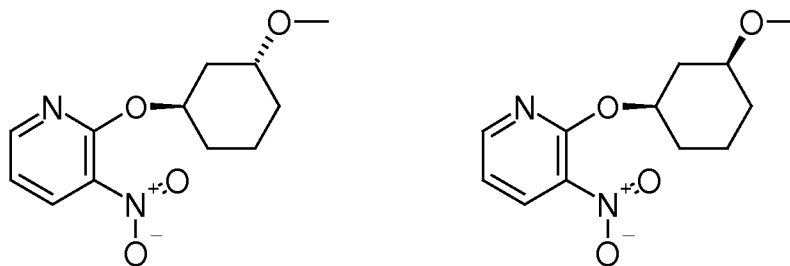


15 Preparado de manera análoga al II.2 a partir de 25 g de 3-metoxifenol.

Rendimiento: 25,5 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 131 (M+H)^+$

XXXIII.2. 2-(cis-3-Metoxiciclohexiloxi)-3-nitropiridina racémica y 2-(trans-3-metoxiciclohexiloxi)-3-nitropiridina racémica



20 Preparadas de manera análoga al III.1 de 5,1 g de 2-fluoro-3-nitropiridina y 5 g de 3-metoxiciclohexanol. La purificación se logró mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente: éter de petróleo/EtOAc = 70:30 durante 20 minutos y a los 20 minutos a 50:50).

2-(trans-3-Metoxiciclohexiloxi)-3-nitropiridina racémica que eluye primero:

Rendimiento: 1,6 g

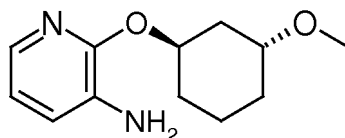
Tiempo de retención (HPLC): 3,77 min (procedimiento C)

Espectro de masas de IEN: $m/z = 253 (M+H)^+$

2-(cis-3-Metoxiciclohexiloxi)-3-nitropiridina racémica que eluye segunda

Rendimiento: 5,82 g
 Tiempo de retención (HPLC): 3,65 min (procedimiento C)
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 253 (M+H)^+$

XXXIII.3. 2-(trans-3-Metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamina racémica

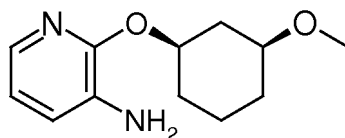


5 Preparada de manera análoga al III.2 a partir de 1,59 g de 2-(trans-3-metoxiciclohexiloxi)-3-nitropiridina racémica

Rendimiento: 1,11 g

Intermedio XXXIV

2-(cis-3-Metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamina racémica

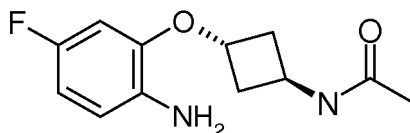


10 Preparada de manera análoga al III.2 a partir de 5,8 g de 2-(cis-3-metoxiciclohexiloxi)-3-nitropiridina racémica

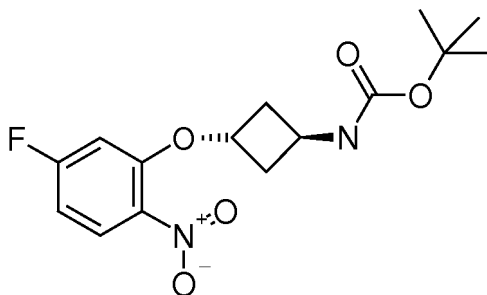
Rendimiento: 4,32 g

Intermedio XXXV

N-[trans-3-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclobutil]acetamida

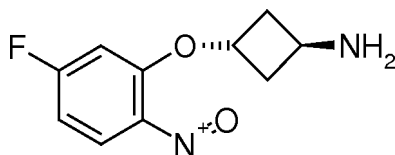


15 XXXV.1. Éster *tert*-butílico del ácido [trans-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclobutil]carbámico



Preparado de manera análoga al XVI.1 a partir de 2,3 g de éster *tert*-butílico del ácido trans-(3-hidroxiciclobutil)-carbámico, 1,6 g de 5-fluoro-2-nitrofenol y 2,423 ml.

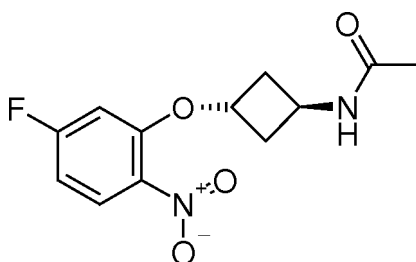
Rendimiento: 2,8 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 327 (M+H)^+$

XXXV.2. Trifluoroacetato de trans-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclobutilamina

5 Se añadieron 14 ml de ácido trifluoroacético a una mezcla de 2,8 g de éster *terc*-butílico del ácido [trans-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclobutil]carbámico en 100 ml de cloruro de metileno a 0 °C. La mezcla después se agitó durante 2 horas a ta y después se concentró. El residuo se agitó con éter diisopropílico y se filtró.

Rendimiento: 2,85 g

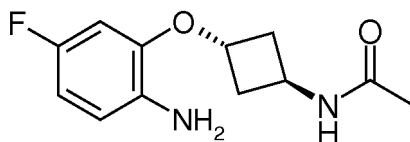
Espectro de masas de IEN: $m/z = 227 (M+H)^+$

XXXV.3. Trifluoroacetato de N-[trans-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclobutil]acetamida

10 Se añadieron 450 µl cloruro de acetilo a una mezcla de 1,8 g de trifluoroacetato de trans-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclobutilamina y 3,7 ml de trietilamina en 30 ml de cloruro de metileno y se agitó durante 2 horas a ta. La mezcla se extrajo dos veces con agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se agitó con éter dietílico y se filtró. El residuo se secó en un armario de secado.

Rendimiento: 1,4 g

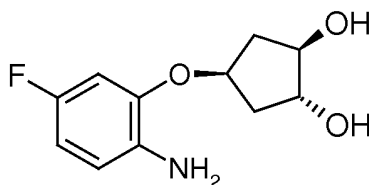
Espectro de masas de IEN: $m/z = 269 (M+H)^+$

XXXV.4. N-[trans-3-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclobutil]acetamida

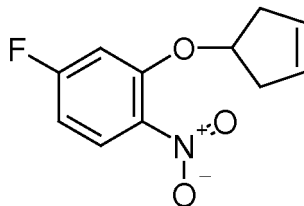
Preparada de manera análoga al XXIV.2 a partir de 1,4 g de N-[trans-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclobutil]acetamida

Rendimiento: 1,55 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 239 (M+H)^+$

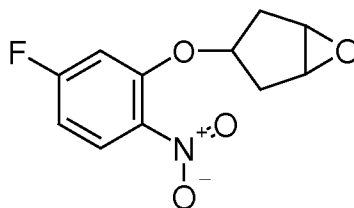
15 Intermedio XXXVI

estereoquímica relativa

XXXVI.1. 2-(Ciclopent-3-eniloxi)-4-fluoro-1-nitrobenzono

Preparado de manera análoga al XVI.1 de 1 g de ciclopentenol, 1,57 g de 5-fluoro-2-nitrofenol y 1,89 ml de DEAD.

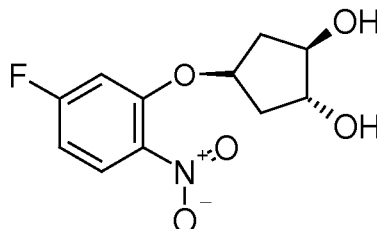
Rendimiento: 2,11 g

5 XXXVI.2 3-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano

Se añadieron 2,95 g de ácido meta-cloroperbenzoico a una solución enfriada con hielo de 2,05 g de 2-(ciclopent-3-eniloxi)-4-fluoro-1-nitrobenzono en 45 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta durante la noche. Después la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con solución acuosa de carbonato de potasio al 10 % (2 veces). Las fases orgánicas se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporó el disolvente.

Proporción de isómeros de epóxido 33:1

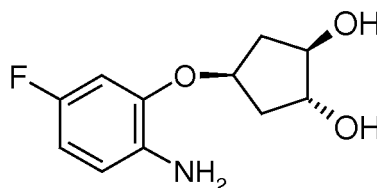
Rendimiento: 2,31 g

XXXVI.3

estereoquímica relativa

Se calentaron a reflujo 2,2 g de 3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano en H₂SO₄ al 0,2 M/ THF durante 5 horas y después se agitó durante la noche. El disolvente después se retiró al vacío y el residuo se extrajo con cloruro de metileno (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de carbonato de potasio al 10 % y se evaporó. La purificación se logró mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente: iso-hexano al 100 % → cloruro de metileno al 100 % → cloruro de metileno/MeOH 25:1)

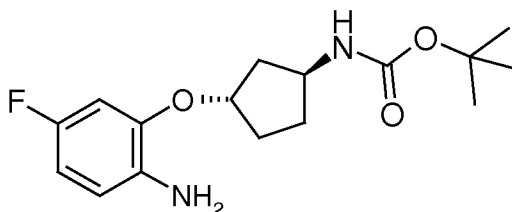
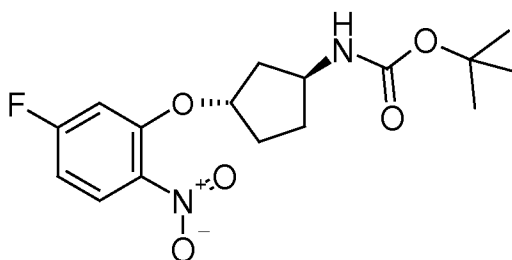
Rendimiento: 1,61 g

XXXVI.4

estereoquímica relativa

Preparado de manera análoga al III.2 a partir de 1,6 g de XXXVI.3.

Rendimiento: 1,04 g

Intermedio XXXVIIÉster *tert*-butilico del ácido [(1S,3S)-3-(2-amino-5-fluorofenoxi)ciclopentil]carbámicoXXXVII.1. Éster *tert*-butilico del ácido (1S,3S)-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentil]carbámico

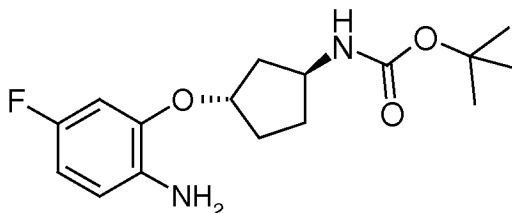
5

Se añadieron 2,57 g de hidruro de sodio (55 %) a una mezcla de 9,862 g de éster *tert*-butilico del ácido ((1S,3S)-3-hidroxiciclopentil)-carbámico en 100 ml de THF a 0°C y se agitó a ta durante 30 minutos. Se añadieron 5,372 ml de 2,4-difluoronitrobenzoceno y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar a ta la mezcla de reacción se extrajo con agua y cloruro de metileno. La fase orgánica se secó y se concentró. La purificación se logró mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente: cloruro de metileno).

10

Rendimiento: 6,79 g

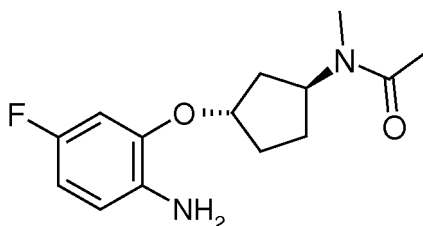
Espectro de masas de IEN: $m/z = 341 (M+H)^+$

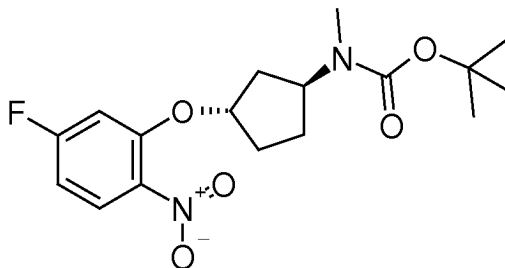
XXXVII.2. Éster *tert*-butilico del ácido [(1S,3S)-3-(2-amino-5-fluorofenoxi)-carbámico

Preparado de manera análoga al XXIV.2 a partir de 1,64 g de éster *tert*-butilico del ácido [(1S,3S)-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentil]carbámico.

Rendimiento: 1,49 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 311 (M+H)^+$

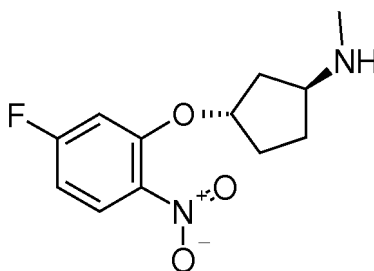
15 Intermedio XXXVIII*N*-[(1S,3S)-3-(2-amino-5-fluorofenoxi)ciclopentil]-*N*-metilacetamida

XXXVIII.1. Éster *tert*-butílico del ácido (1S,3S)-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentilmetilcarbámico

5 Se añadieron 7,1 ml de LiHMDS (1 M en THF) a 0°C a una mezcla de 2 g de éster *tert*-butílico del ácido (1S,3S)-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentil]carbámico en 60 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a ta. Después se añadieron 398 µl de yoduro de metilo y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Después la mezcla se concentró y se extrajo con agua/cloruro de metileno. La fase orgánica se secó y se concentró. La purificación se logró mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente: cloruro de metileno/metanol/solución acuosa de amoníaco = 90:10:1).

Rendimiento: 1,34 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 355 (M+H)^+$

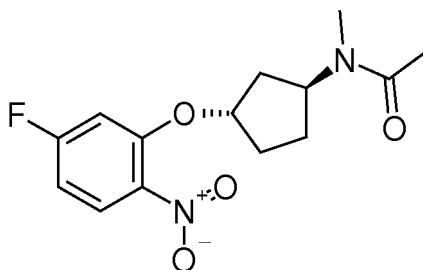
XXXVIII.1. [(1S,3S)-3-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentilmetilamina

10

Preparada de manera análoga al XXXV.2 a partir de 1,34 g de éster *tert*-butílico del ácido [(1S,3S)-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentil]carbámico.

Rendimiento: 1,203 g

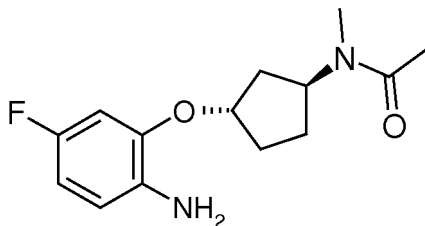
Espectro de masas de IEN: $m/z = 255 (M+H)^+$

XXXVIII.3. *N*-[(1S,3S)-3-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentil]-*N*-metilacetamida

15 Preparada de manera análoga al XXXV.3 a partir de 0,703 g de trifluoroacetato de [(1S,3S)-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentil]-metilamina y cloruro de acetilo.

Rendimiento: 0,588 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 297 (M+H)^+$

XXXVIII.4. N-(1S,3S)-3-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclopentil-N-metilacetamida

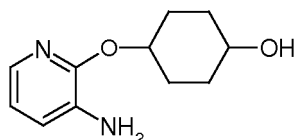
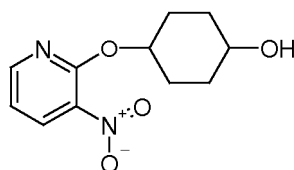
Preparada de manera análoga al XXIV.2 a partir de 0,58 g de éster *terc*-butílico del ácido [(1S,3S)-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentil]-metilcarbámico.

Rendimiento: 0,52 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 267 (M+H)^+$

5 Intermedio XXXIX

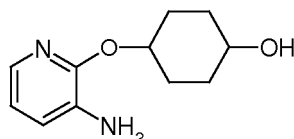
cis/trans-4-(3-Aminopiridin-2-iloxi)ciclohexanol

XXXIX.1. cis/trans-4-(3-Nitropiridin-2-iloxi)

10

Preparado de manera análoga al III.1 a partir de 3,6 g de 2-fluoro-3-nitropiridina y 2,9 g de 1,4-ciclohexanodiol.

Rendimiento: 1,6 g

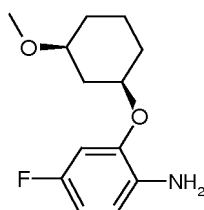
XXXIX.2. cis/trans-4-(3-Aminopiridin-2-iloxi)ciclohexanol

15 Preparado de manera análoga al 111.2 g a partir de 1,6 g cis/trans-4-(3-nitropiridin-2-iloxi)ciclohexanol.

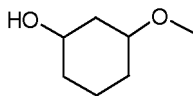
Rendimiento: 1,53 g

Intermedio XXXX

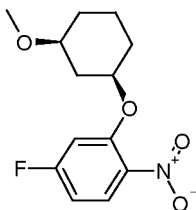
cis-4-Fluoro-2-(3-metoxiciclohexiloxi)fenilamina



20

XXXX.1. cis/trans-3-Metoxiciclohexanol

Una mezcla de cis- y trans-4-metoxiciclohexanol (7:3) se preparó mediante hidrogenación de 3-metoxifenol en metanol a temperatura ambiente en presencia de catalizador de Nishimura.

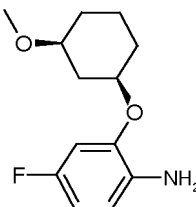
5 XXXX.2. 4-Fluoro-2-(cis-3-metoxiciclohexiloxi)-1-nitrobenzono

Se añadió LiHMDS (solución 1 M en THF; 5,0 ml) lentamente a una solución enfriada con hielo/etanol de 3-metoxiciclohexanol (mezcla de isómeros cis y trans 7:3; 601 mg) en THF (8 ml). El enfriamiento se suspendió después de 5 minutos y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de 2,4-difluoro-1-nitrobenzono (482 μ l). Después de 4 h se añadieron otros 1,5 ml de LiHMDS (solución 1 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico (0,1 M), se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celita. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 85:15) para proporcionar el isómero cis (650 mg) y el isómero trans (230 mg).

Rendimiento: 650 mg (55 %)

EM (IEN⁺): 270 (M+H)⁺

HPLC (Procedimiento D): T_r 3,89 min

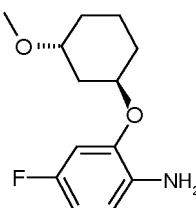
XXXX.3. 4-Fluoro-2-(cis-3-metoxiciclohexiloxi)fenilamina

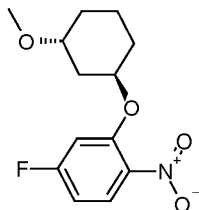
Se añadió formiato de amonio (738 mg) a una suspensión de 4-fluoro-2-(cis-3-metoxiciclohexiloxi)-1-nitrobenzono (630 mg) y paladio sobre carbón (10 %) (70 mg) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min hasta que la CLEM indicó una conversión completa del material de partida. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (20 ml), se filtró a través de celita y la torta del filtro se lavó con diclorometano (20 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 70:30) para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 440 mg (79 %)

EM (IEN⁺): 240 (M+H)⁺

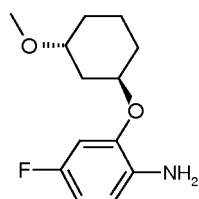
HPLC (Procedimiento D): T_r 2,21 min

30 Intermedio XXXXItrans-4-Fluoro-2-(3-metoxiciclohexiloxi)fenilamina

XXXXI.1. 4-Fluoro-2-(trans-3-metoxiciclohexiloxi)-1-nitrobenzono

El compuesto se preparó como se describe en XXXX.2.

- 5 Rendimiento: 230 mg (19 %)
EM (IEN⁺): 270 (M+H)⁺
HPLC (Procedimiento D): T_r 3,99 min

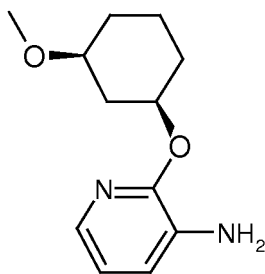
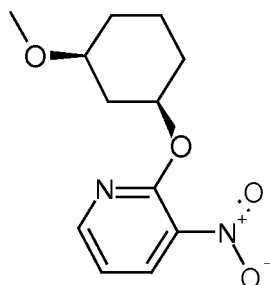
XXXXI.2. 4-Fluoro-2-(trans-3-metoxiciclohexiloxi)fenilamina

- 10 El compuesto se preparó a partir de 4-fluoro-2-(trans-3-metoxiciclohexiloxi)-1-nitrobenzono (2,07 g) como se describió para el isómero cis en XXXX.3.

Rendimiento: 1,94 g (96 %)
EM (IEN⁺): 240 (M+H)⁺
HPLC (Procedimiento D): T_r 2,24 min

Intermedio XXXXII

- 15 cis-2-(3-Metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamina

XXXXII.1.2-(cis-3-Metoxiciclohexiloxi)-3-nitropiridina

- 20 Se añadió LiHMDS (solución 1 M en THF; 40,0 ml) a una solución lentamente a una solución enfriada con hielo/etanol cis/trans-4-metoxiciclohexanol (5,00 g) en THF (10 ml). El enfriamiento se suspendió después de que la adición se completó y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Una solución de 2-fluoro-3-nitropiridina (5,10 g) en THF (10 ml) se añadió lentamente mientras se mantenía la temperatura por debajo de 24°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se neutralizó mediante adición de ácido clorhídrico (1 M) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, éter de
- 25

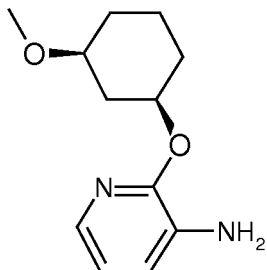
petróleo/acetato de etilo 70:30 → 50:50) para proporcionar el isómero cis (5,82 g) y el isómero trans (1,60 g).

Rendimiento: 5,82 g (64 %)

EM (IEN⁺): 253 (M+H)⁺

HPLC (Procedimiento D): T_r 3,65 min

5 XXXXII.2. 2-(cis-3-Metoxiciclohexil)-piridin-3-ilamina



10 Se añadió formiato de amonio (7,25 g) a una suspensión de 2-(cis-3-metoxiciclohexiloxi)-3-nitropiridina (5,80 g) y paladio sobre carbón vegetal (10 %) (400 mg) en metanol (40 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min hasta que la CLEM indicó la conversión completa del material de partida. La mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y agua (40 ml), se filtró a través de celita y la torta del filtro se lavó con diclorometano (30 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 70:30) para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 4,32 g (85 %)

EM (IEN⁺): 223 (M+H)⁺

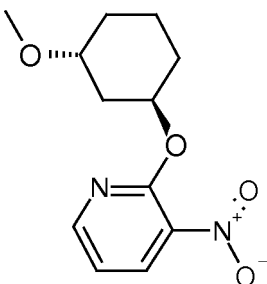
15 HPLC (Procedimiento D): T_r 2,36 min

Intermedio XXXXIII

2-(trans-3-Metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamina



XXXXIII.1. 2-(trans-3-Metoxiciclohexiloxi)-3-nitropiridina



20

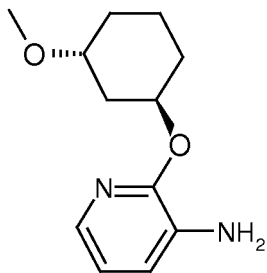
El compuesto se preparó como se describe en III.1.

Rendimiento: 1,60 g (18 %)

EM (IEN⁺): 253 (M+H)⁺

HPLC (Procedimiento D): T_r 3,77 min

25

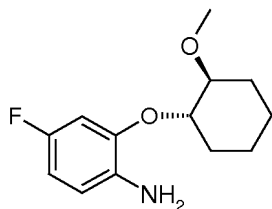
XXXXIII.2. trans-2-(3-Metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamina

El compuesto se preparó a partir de 2-(trans-3-metoxiciclohexiloxi)-3-nitropiridina (1,59 g) como se describe para el isómero cis en III.2.

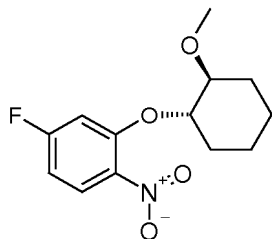
- 5 Rendimiento: 1,11 g (79 %)
EM (IEN⁺): 223 (M+H)⁺
HPLC (Procedimiento D): T_r 2,36 min

Intermedio XXXXIV

4-Fluoro-2-((1S,2S)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamina

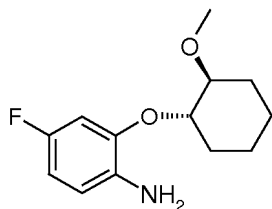


10

XXXXIV.1. 4-Fluoro-2-((1S,2S)-2-metoxiciclohexiloxi)-1-nitrobenceno

Preparado de manera análoga al III.1 a partir de 926 µl de 2,4-difluornitrobenceno y 1 g de (1S,2S)-2-metoxiciclohexanol.

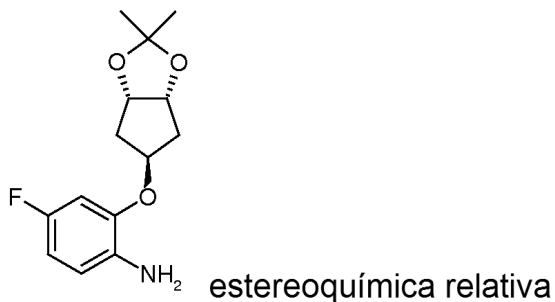
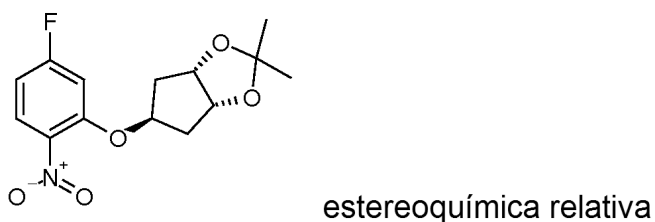
- 15 Rendimiento: 1,34 g

XXXXIV.2. 4-Fluoro-2-((1S,2S)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamina

Preparada de manera análoga al III.2 a partir de 0,142 g de trans-4-fluoro-2-(2-metoxiciclohexiloxi)-1-nitrobenceno.

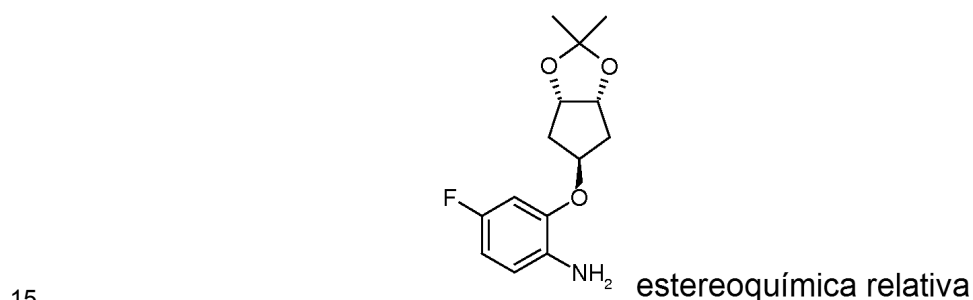
- Rendimiento: 0,115 g

20

Intermedio XXXXVXXXXV.1.

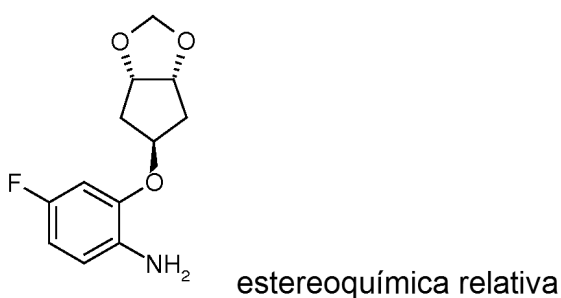
- 5 Se añadió AD-mix-alfa (19,60 g) a *t*-butanol (70,0 ml) y agua (70,0 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió 2-(ciclopent-3-eniloxi)-4-fluoro-1-nitrobenzenceno (3,14 g). Después de 2 h la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche y después se volvió a enfriar a 0°C y se añadió metabisulfito de sodio (22 g). Después de 15 min la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron. Al residuo se añadieron 2,2-dimetoxipropano (25,0 ml) y ácido *p*-tolueno sulfónico (270 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con K₂CO₃ acuoso al 10 % y salmuera. La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado

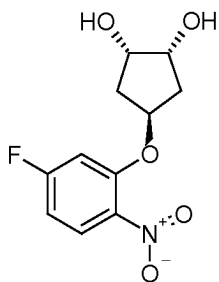
Rendimiento: 1,77 g

XXXXV.2.

Preparado de manera análoga al III.2 a partir de 0,458 g del compuesto XXXXV.1.

Rendimiento: 382 mg

Intermedio XXXXVI

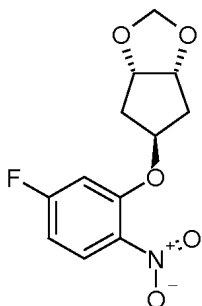
XXXXVI.1.

estereoquímica relativa

Al compuesto XXXXV:1 (521 mg) en THF (5,0 ml) se le añadió HCl acuoso 2 M. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h, después se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado.

5

Rendimiento: 438 mg

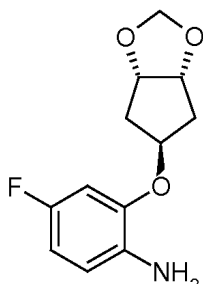
XXXXVI.2.

estereoquímica relativa

10

Se agitaron el compuesto XXXXVI.1 (438 mg) y bromuro de tetra-n-butilamonio (55 mg) en hidróxido de sodio acuoso al 46/48 % (7,0 ml) y dibromometano (7,0 ml) a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 100 mg

XXXXVI.3.

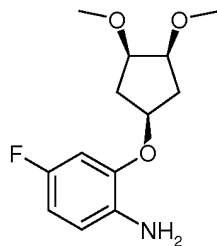
estereoquímica relativa

15

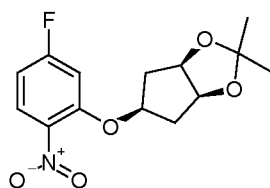
Se calentaron a reflujo el compuesto XXXXVI.2 (100 mg), formiato de amonio (117 mg) y Pd/C (20 mg) en metanol (2,0 ml) durante 40 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró a través de una almohadilla de celita y la torta de filtración se lavó con cloruro de metileno. El filtrado se concentró. El residuo se suspendió en cloruro de metileno, se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado.

20

Rendimiento: 124 mg

Intermedio XXXXVII

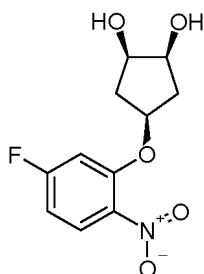
estereoquímica relativa

XXXXVII.1.

estereoquímica relativa

- 5 Se añadió AD-mix-alfa (19,60 g) a *t*-butanol (70,0 ml) y agua (70,0 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió 2-(ciclopent-3-eniloxi)-4-fluoro-1-nitrobenzono (3,14 g). Después de 2 h la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche y luego volvió a enfriar a 0°C y se añadió metabisulfito de sodio (22 g). Después de 15 min la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron. Al residuo se le añadió 2,2-dimetoxipropano (25,0 ml) y ácido *p*-toluenosulfónico (270 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con K₂CO₃ acuoso al 10 % y salmuera. La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado.

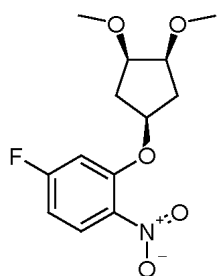
Rendimiento: 2,04 g

XXXXVII.2.

estereoquímica relativa

- 15 Se añadió HCl acuoso 2 M (7,0 ml) al compuesto XXXXVII.1 (695 mg) en THF (7,0 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 1,5 h la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 521 mg

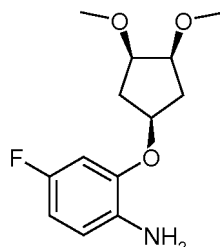
20 XXXXVII.3.

estereoquímica relativa

Se añadió hidruro de sodio (240 mg, 60 %) a 0°C a una mezcla del compuesto XXXXVII.2 (514 mg) y yodometano (380 µl) en DMF (10,0 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El producto en bruto se trituró con hexano para proporcionar el producto deseado.

5 Rendimiento: 430 mg

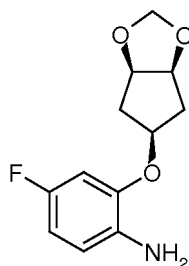
XXXXVII.4.



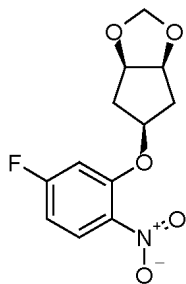
Preparado de manera análoga al III.2 a partir del compuesto XXXXVII.3 (430 mg).

Rendimiento: 365 mg

10 Intermedio XXXXVIII



XXXXVIII.1.

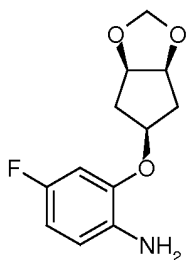


estereoquímica relativa

15 Se agitaron el compuesto XXXXVII.2 (500 mg) y bromuro de tetra-n-butilamonio (63 mg) en hidróxido de sodio acuoso al 46 % (7,0 ml) y dibromometano (7,0 ml) a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se filtró. El filtrado se separó. La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 178 mg

XXXXVIII.2.



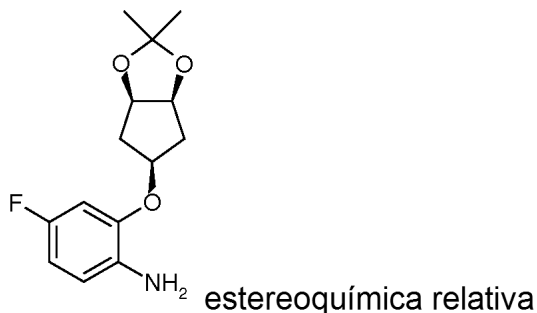
estereoquímica relativa

20

Preparado de manera análoga al III.2 a partir del compuesto XXXXVIII.1 (166 mg).

Rendimiento: 141 mg

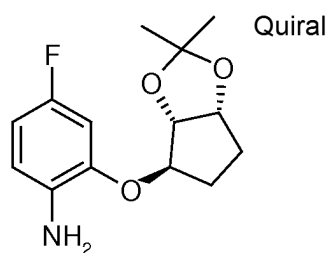
Intermedio XXXXIX



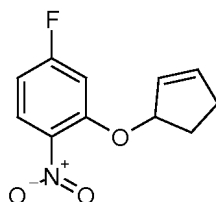
5 Preparado de manera análoga al III.2 a partir del compuesto XXXXVII.1 (458 mg).

Rendimiento: 391 mg

Intermedio XXXXX



XXXXX.1. 2-(Ciclopent-2-eniloxi)-4-fluoro-1-nitrobenzono



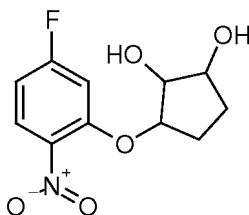
10

A una mezcla de 5-fluoro-2-nitrofenol (1,48 g), 2-ciclopenten-1-ol (662 mg) y trifetilfosfina (2,47 g) en THF (25,0 ml) se le añadió azodicarboxilato de dietilo (1,48 ml) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con KHSO₄ acuoso al 10 %. La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado.

15

Rendimiento: 1,25 g

XXXXX.2. 3-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentano-1,2-diol

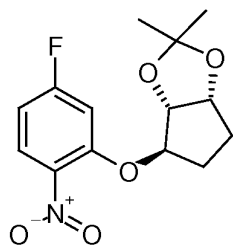


20

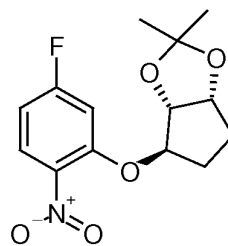
Se añadió AD-mix-alfa (7,57 g) a *t*-butanol (20,0 ml) y agua (25,0 ml) y se agitó durante 10 min. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió 2-(ciclopent-2-eniloxi)-4-fluoro-1-nitrobenzono (1,21 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche la mezcla se volvió a enfriar a 0°C y se añadió metabisulfito de sodio (8,13 g). Después de 10 min la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al

vacío para proporcionar el producto deseado.

XXXXX.3.



compuesto XXXXX.3.1



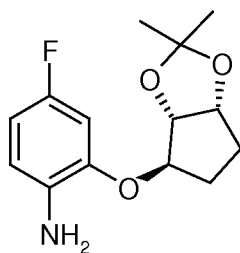
compuesto XXXXX.3.2

- 5 A 3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentano-1,2-diol (1,40 g) en 2,2-dimetoxipropano (5,0 ml) se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico (103 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y K_2CO_3 acuoso al 10 %, se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice; iso-hexano al 100 % → iso-hexano/EtOAc (5:1), eluyendo primero el compuesto XXXXX.3.1.

Rendimiento: 1,31 g

10

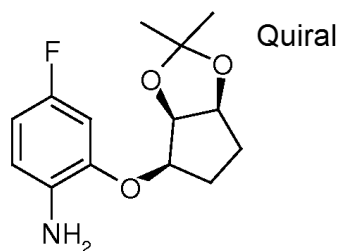
XXXXX.4



Preparado de manera análoga al III.2 a partir del compuesto XXXXX.3.1 (595 mg).

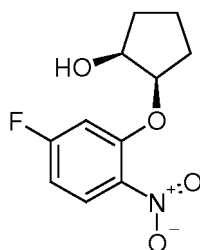
Rendimiento: 515 mg

- 15 Intermedio XXXXXI



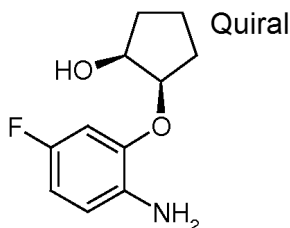
Preparado de manera análoga al III.2 a partir del compuesto XXXXX.3.2 (106 mg).

Rendimiento: 91 mg

Intermedio XXXXXIIcis-2-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclopentanol racémicoXXXXXII.1. cis-2-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentanol racémico

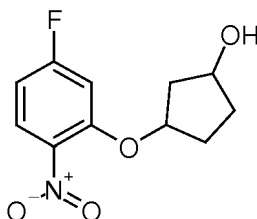
5 Preparado de manera análoga al III.1 a partir de cis-1,2-ciclopentandiol (1,0 g) y 1,28 ml de 2, 4-difluoronitrobenceno

Rendimiento: 1,34 g

XXXXXII.2. cis-2-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclopentanol racémico

10 Preparado de manera análoga al 111.2 a partir de cis-2-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentanol racémico (2,36 g).

Rendimiento: 388 mg

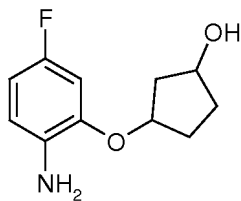
Intermedio XXXXXIII3-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclopentanolXXXXXIII.1. 3-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentanol

15 Se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo a 0°C a una mezcla de 1,3-ciclopentandiol (1,02 g), 5-fluoro-2-nitrofenol (0,79 g) y trifetilfosfina (1,97 g) en THF (15,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante el fin de semana la mezcla se trató con HCl acuoso 2 M (20,0 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno. Se separaron las capas. La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado.

20

Rendimiento: 1,10 g

XXXXXIII.2. 3-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclopentanol

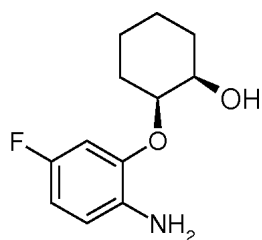


Preparado de manera análoga al III.2 a partir de 3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentanol (1,09 g).

Rendimiento: 868 mg

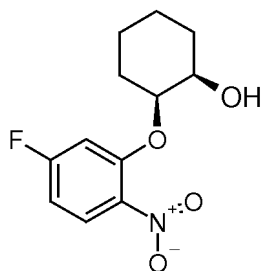
5 Intermedio XXXXXIV

cis-2-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexanol racémico



estereoquímica relativa_t

XXXXXIV.1 cis-2-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexanol racémico

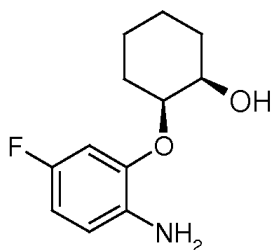


estereoquímica relativa

10 Preparado de manera análoga al III.1 a partir de cis-1,2-ciclohexanodiol (1,0 g) y 0,94 ml de 2,4-difluoronitrobenceno

Rendimiento: 1,34 g

XXXXXIV.2. cis-2-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexanol racémico



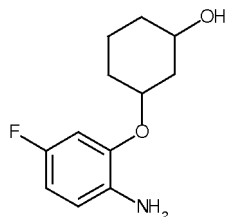
estereoquímica relativa

Preparado de manera análoga al III.2 a partir de cis-2-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentanol ciclohexanol (2,198 g).

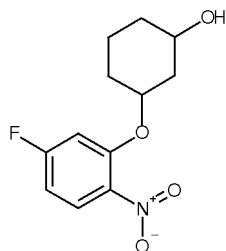
15

Rendimiento: 627 mg

Intermedio XXXXXVI 3-(2-amino-5-fluorofenoxi)ciclohexanol



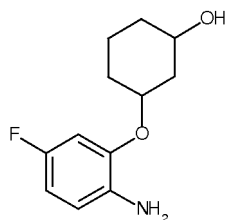
XXXXXVI.1. 3-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexanol



- 5 Preparado de manera análoga al XVI.1 a partir de 1,3-ciclohexanodiol (2,320 g) y 1,57 g de 5-fluoro-2-nitrofenol

Rendimiento: 0,952 g

XXXXXIV.2. 3-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclohexanol

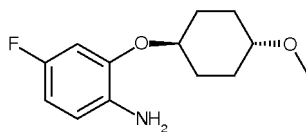


Preparado de manera análoga al III.2 a partir de 3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclohexanol (0,945 g).

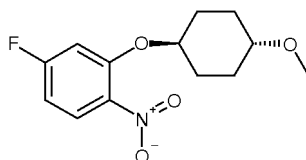
10

Rendimiento: 487 mg

Intermedio XXXXXVII 4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamina



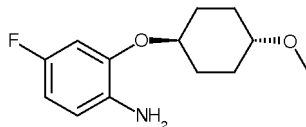
XXXXXVII.1. 4-Fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)-1-nitro-benceno



15

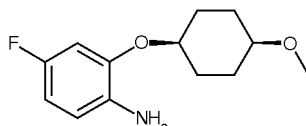
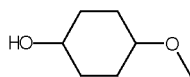
Se añadieron 0,6 g de hidruro de sodio (60 %) a una solución enfriada (~7°C) de 2,55 g de 4-fluoro-2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)-1-nitrobenzeno y yodometano en 30 ml de DMF. La mezcla se dejó calentar a ta durante la noche, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera (3 veces). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, i-hexano al 100 % → i-hexano:EtOAc 7:1).

20

XXXXXVII.2. 4-Fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamina

Preparada de manera análoga al III.2 a partir de 1,81 g de 4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)-1-nitrobenceno

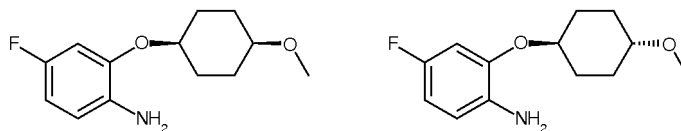
Rendimiento: 1,48 g

5 XXXXXVIIIXXXXXVIII.1. 4-Metoxiciclohexanol

10 Una mezcla de 100 g de 4-metoxifenol y catalizador de Nishimura en 750 ml de etanol se hidrogenó (344,74 kPa de hidrógeno) a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró.

Rendimiento: 114 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 131 (M+H)^+$

XXXXXVIII.2. 4-Fluoro-2-(cis-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamina y 4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamina

15 Una mezcla de 18,9 g de 2-nitro-5-fluorofenol y 19 g de 4-metoxiciclohexanol en 250 ml de THF se colocó en un baño de agua con agua fría. Se añadieron 41 g de DTAD y 47 g de trifetilfosfina simultáneamente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 1,9 g de Pd/C (10 %) y la mezcla de reacción se hidrogenó (344,74 kPa de hidrógeno) a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se filtró y se concentró. El cloruro de metileno se añadió al residuo y la mezcla se extrajo dos veces con HCl (2 M). Las fases acuosas se ajustaron a pH básico mediante la adición de solución acuosa de hidróxido de sodio (4 M) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación se logró mediante cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: cloruro de metileno/EtOAc = 9:1).

20

4-Fluoro-2-(cis-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamina

Rendimiento: 2 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 240 (M+H)^+$

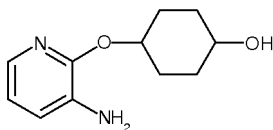
4-Fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamina

Rendimiento: 3,8 g

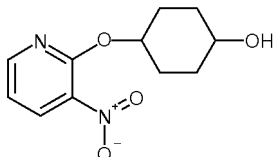
Espectro de masas de IEN: $m/z = 240 (M+H)^+$

Intermedio XXXXXIX

4-(3-Aminopiridin-2-iloxi)ciclohexanol



XXXXXIX.1. 4-(3-Nitropiridin-2-iloxi)ciclohexanol

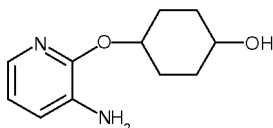


5

Preparado de manera análoga al III.1 a partir de 3,6 g de 2-fluoro-3-nitropiridina y 2,9 g de 1,4-ciclohexanodiol.

Rendimiento: 3 g

XXXXXIX.2. 4-(3-Aminopiridin-2-iloxi)ciclohexanol

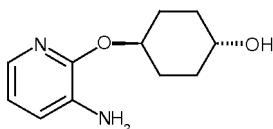


10

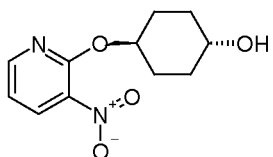
Preparado de manera análoga al III.2 a partir de 1,6 g de 4-(3-nitropiridin-2-iloxi) ciclohexanol

Rendimiento: 1,53 g

Intermedio XXXXXX trans-4-(3-Aminopiridin-2-iloxi)ciclohexanol



XXXXXX.1. trans-4-(3-Nitropiridin-2-iloxi)ciclohexanol

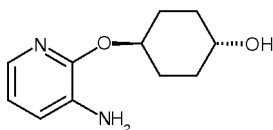


15

Preparado de manera análoga al III.1 a partir de 4,054 g de 2-fluoro-3-nitropiridina y 2,266 g de trans-1,4-ciclohexanodiol:

Rendimiento: 0,298 g

XXXXXX.2. trans-4-(3-Aminopiridin-2-iloxi)ciclohexanol

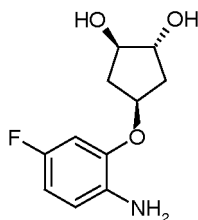
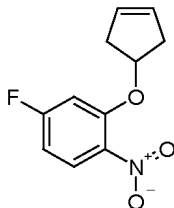


20

Preparado de manera análoga al XXIV.2 a partir de 0,29 g de trans-4-(3-nitropiridin-2-iloxi)ciclohexanol.

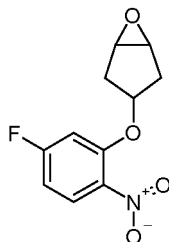
Rendimiento: 0,203 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 209 (M+H)^+$

Intermedio XXXXXXIXXXXXXI.1. 2-(Ciclopent-3-eniloxi)-4-fluoro-1-nitrobenceno

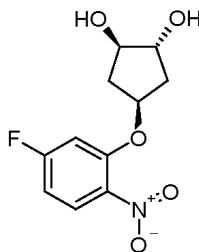
- 5 A una mezcla de 5-fluoro-2-nitrofenol (1,57g), 2-ciclopentanol (1,00 g) y trifenilfosfina (3,15 g) en cloruro de metileno (30,0 ml) se le añadió a 0°C azodicarboxilato de dietilo (1,89 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 2,11 g

10 XXXXXXI.2. 3-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano

- 15 A 2-(ciclopent-3-eniloxi)-4-fluoro-1-nitrobenceno (2,05 g) en cloruro de metileno (45,0 ml) a 0°C se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,95 g) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con K₂CO₃ acuoso al 10 %. La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se evaporó para proporcionar el producto deseado.

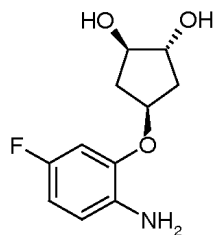
Rendimiento: 2,31 g

XXXXXXI.3.

estereoquímica relativa

- 20 Se calentó 3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano (2,20 g) en ácido sulfúrico 0,2 M (50,0 ml) y THF (50,0 ml) durante 5 h. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con K₂CO₃ acuoso al 10 % y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 1,61 g

XXXXXXI.4.

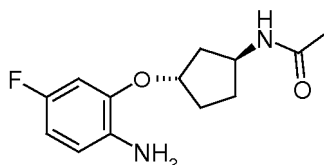
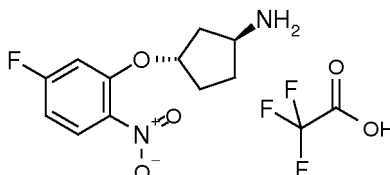
estereoquímica relativa

- 5 El compuesto XXXXXI.3 (1,60 g), formiato de amonio (1,96 g) y Pd/C (0,30 g) en metanol (30,0 ml) se calentaron a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita y la torta de filtración se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 1,04 g

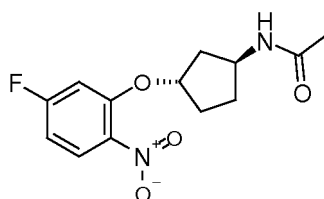
Intermedio XXXXXII

- 10 N-[(1S,3S)-3-(2-Amino-5-fluorofenoxy)ciclopentil]acetamida

XXXXXXII.1. Trifluoroacetato de (1S,3S)-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentilamina

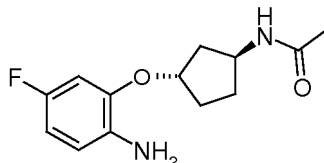
- 15 Al éster *terc*-butílico del ácido [(1S,3S)-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentil]carbámico, se le añadió el compuesto XXXVII.1 (2,13 g) en DCM (150 ml) a 0°C TFA (10 ml) y se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a ta y se trituró con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto deseado.

Rendimiento: 1,80 g

Espectro de masas de IEN: m/z = 241 (M+H)⁺XXXXXXII.2. N-[(1S, 3S)(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentil]acetamida

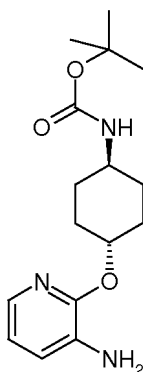
- 20 Se añadió cloruro de acetilo (360 µl) a 0°C a una mezcla de trifluoroacetato de (1S,3S)-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentilamina (1,80 g) y DIPEA (4,4 ml) en cloruro de metileno (150 ml) y se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se trituró con éter diisopropílico para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 1,40 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 283 (M+H)^+$ XXXXXXII.3. N-[(1S,3S)-3-(2-Amino-5-fluorofenoxi)ciclopentil]acetamida

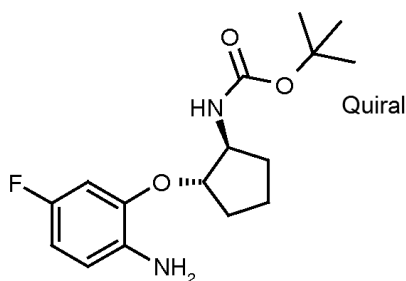
5 Una mezcla de N-[(1S,3S)-3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentil]acetamida (1,45 g) y Ni Raney (200 mg) en MeOH (150 ml) se agitó a ta durante la noche en atmósfera de hidrógeno (500 kPa). El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado.

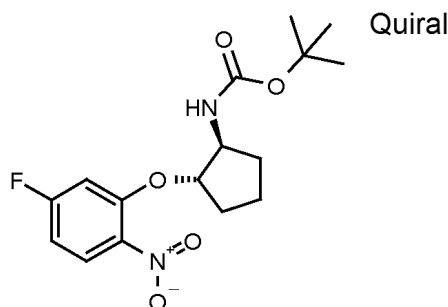
Rendimiento: 1,89 g (puro al 65 %)

Espectro de masas de IEN: $m/z = 253 (M+H)^+$ Intermedio XXXXXXIIIÉster *tert*-butílico del ácido [4-(3-aminopiridin-2-iloxi)ciclohexil]carbámico

10 Una mezcla de 7,8 g de éster *tert*-butílico del ácido [4-(3-nitropiridin-2-iloxi)ciclohexil]carbámico y 0,8 g de níquel Raney en 100 ml de metanol se hidrogenó a ta a 344,74 kPa durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró.

Rendimiento: 6,9 g

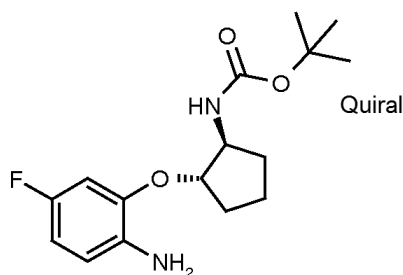
Espectro de masas de IEN: $m/z = 308 (M+H)^+$ Intermedio XXXXXXIVÉster *tert*-butílico del ácido (1S,2S)[2-(2-amino-5-fluorofenoxi)ciclopentil]carbámico

XXXXXXIV.1. Éster *tert*-butílico del ácido (1S,2S)-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentil]carbámico

5 Se disolvió (1S,2S)-*trans*-N-boc-2-aminociclopentanol en 50 ml de THF y se enfrió a 10°C. A la mezcla de reacción se añadieron 32,2 ml de LiHMDS 1 M en THF. Después de 1 hora se añadieron 2,72 ml de 2,4-difluoronitrobenzoyl y la mezcla se agitó a ta durante la noche. Después la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío.

Rendimiento: 9,0 g

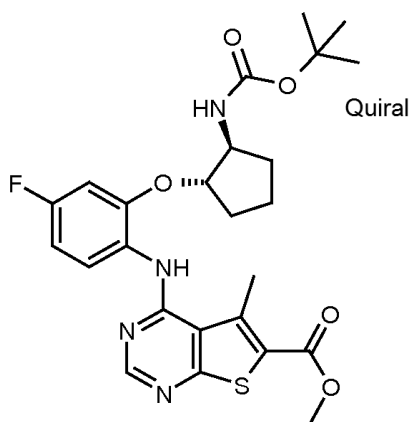
Espectro de masas de IEN: $m/z = 341 (M+H)^+$

XXXXXXIV.2. Éster *tert*-butílico del ácido (1S,2S)[2-(2-amino-5-fluorofenoxi)ciclopentil]carbámico

10 Preparado de manera análoga al ejemplo III.2 de 9,0 g de éster *tert*-butílico del ácido (1S,2S)[2-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)ciclopentil]carbámico (compuesto XXXXXXIV.1)

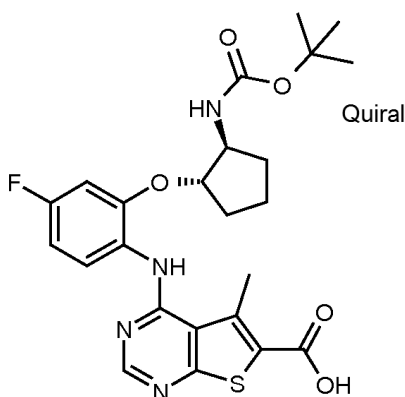
Rendimiento: 8,0 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 311 (M+H)^+$

XXXXXXIV.3. Éster metílico del ácido (1S,2S) 4-[2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

15 Una mezcla de reacción de 2,0 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3d]pirimidin-6-carboxílico, 2,5 g de intermedio XXXXXXIV.2 y 0,283 g de ácido *p*-toluenosulfónico en 20 ml de dioxano se calentó a 110°C en el microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se filtró. El filtrado se lavó con dioxano/MeOH. El residuo se trituró con éster diisopropílico.

XXXXXXIV.4. Ácido (1S,2S) 4-[2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

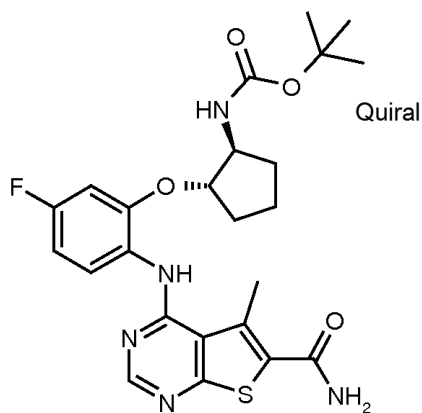


- 5 Una mezcla de 2,4 g de éster metílico del ácido (1S,2S) 4-[2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 20 ml de solución de hidróxido de sodio 1 M en 50 ml de MeOH se agitó a ta durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico 1 M hasta que se alcanzó un intervalo de pH de 2-3. La mezcla se diluyó con agua y se filtró. El sólido se secó al vacío a 50°C

Rendimiento: 2,2 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 503 (M+H)^+$

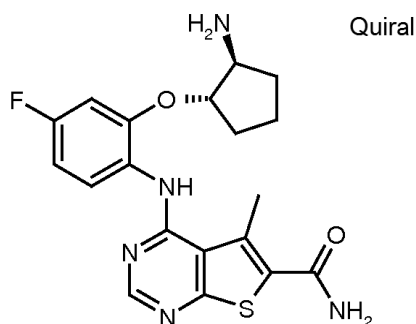
- 10 XXXXXXIV.5. Éster *tert*-butílico del ácido (1S,2S) {2-(2-(6-carbamoil-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluorofenoxi)-ciclopentil}-carbámico



Preparado de manera análoga al ejemplo 1.4 a partir de 2,20 g de ácido (1S,2S) 4-[2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto XXXXXXIV.4) y amoníaco.

Rendimiento: 2,1 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 502 (M+H)^+$

XXXXXXIV.6. Amida del ácido (1S,2S) 4-[2-(2-aminociclopentiloxi)-4-fluorofenilamino-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

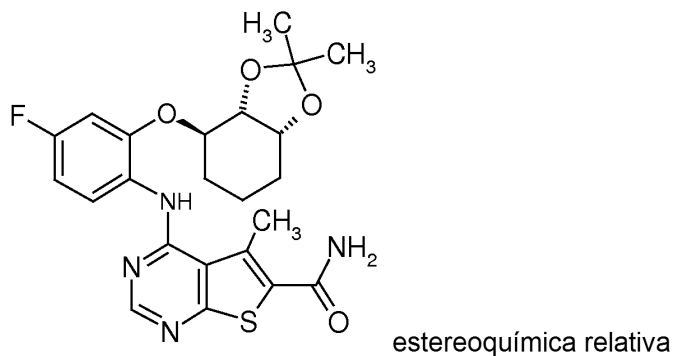
5 Una mezcla de reacción de 2,1 g de éster *terc*-butílico del ácido (1S,2S) {2-(2-(6-carbamoil-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluorofenoxi]-ciclopentyl}-carbámico y 1,24 ml de ácido trifluoroacético en 50 ml de DCM se agitó durante 3 días a 46°C.

La mezcla se concentró, se diluyó con tolueno y se concentró. El residuo se extrajo con DCM y agua, por lo cual la capa acuosa tenía el intervalo de pH de 10. La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía.

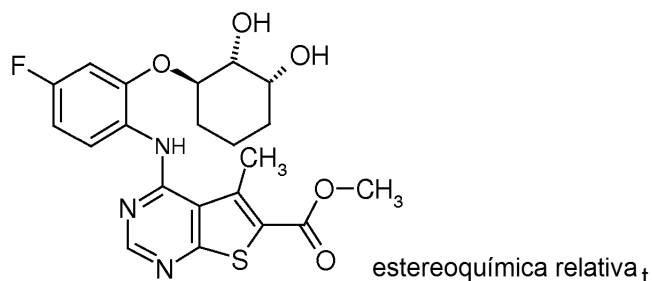
Rendimiento: 0,5 g
Espectro de masas de IEN: m/z = 402 (M+H)⁺

10 **Compuestos finales**

Los ejemplos marcados con un asterisco (*) son ejemplos de referencia, solamente.

Ejemplo 1

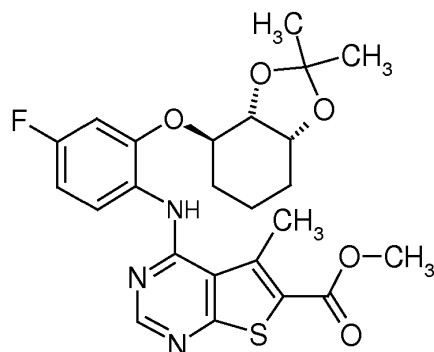
1.1



15 Una mezcla de reacción de 0,265 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, 0,265 g de intermedio I y 0.02 g de ácido *p*-toluenosulfónico en 3 ml de dioxano, se calentó a 110°C durante 8 horas.

20 Después se añadió una solución de hidróxido de amonio (3 M). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua y éter dietílico. El sólido se secó al vacío a 50°C durante 3 h y a ta durante el fin de semana.

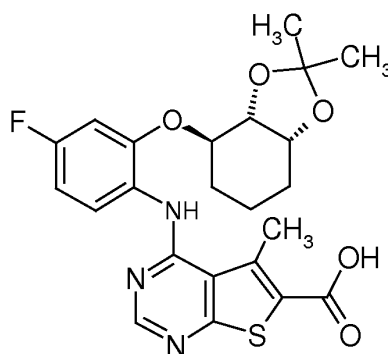
Rendimiento: 0,385 g

1.2

estereoquímica relativa

5 Se calentaron 0,385 g del compuesto 1.1, 0,016 g de ácido p-toluenosulfónico y 1 ml de 2,2-dimetoxipropano en 1 ml de DMF a 80°C durante 45 minutos. Después la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa de carbonato de potasio al 10 % y salmuera (2 veces). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico.

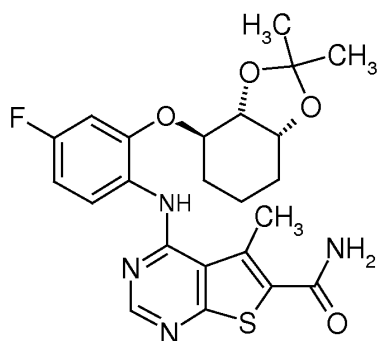
Rendimiento: 0,306 g

1.3

estereoquímica relativa

10 Se añadieron 1,6 ml de solución de hidróxido sódico (2 M) a una mezcla de 0,306 g del compuesto 1.2 en 6 ml de EtOH/THF (1:1). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 45 minutos y a reflujo durante 40 minutos. Después el disolvente se retiró al vacío y el residuo se suspendió en agua. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua. El sólido se suspendió en etanol y la mezcla después se concentró. Esto se repitió dos veces.

15 Rendimiento: 0,274 g

1.4

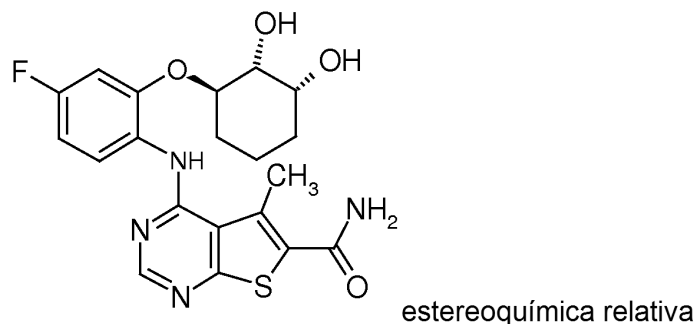
estereoquímica relativa

20 Se añadieron 0,256 g de HATU a una solución enfriada con hielo de 0,265 g del compuesto 1.3 y 117 µl de DIPEA en 3 ml de DMF. Después de 30 minutos a esta temperatura se añadieron 1,5 ml de una solución de amoníaco en metanol (7 mol/l). La mezcla se dejó calentar a ta durante la noche. La DMF se evaporó al vacío y el residuo se evaporó en tolueno (3 veces). El residuo se suspendió en metanol y se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se

filtró, el sólido se lavó con éter dietílico y se secó.

Rendimiento: 0,185 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 473 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 1,42 min (procedimiento X)

Ejemplo 2

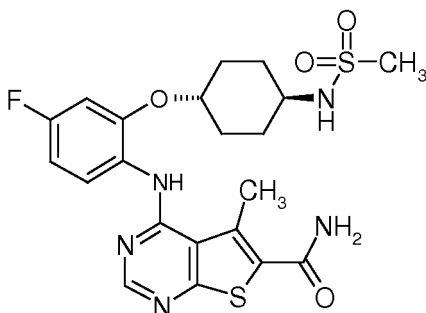


5 Una mezcla de 0.155 g del compuesto 1.4 y 2 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M) en 2 ml de THF se calentó a reflujo durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a ta. El sólido se lavó con agua y éter dietílico y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo.

Rendimiento: 0,110 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 433 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 1,23 min (procedimiento X)

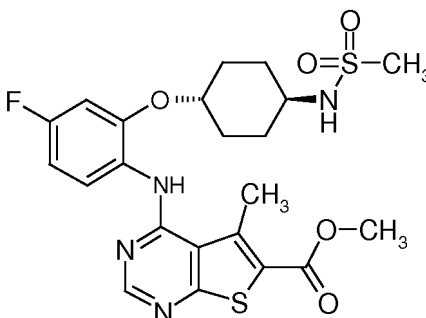
Ejemplo 3

Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexiloxi)-fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



10

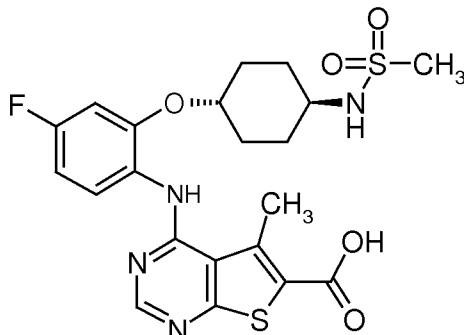
3.1. Éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexiloxi)-fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



15 Preparado de manera análoga al 1.1 a partir del intermedio IV (0,16 g) y éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0,129 g).

Rendimiento: 0,223 g

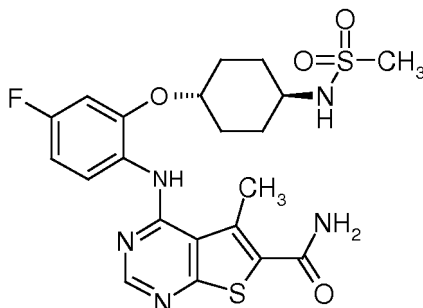
3.2. Ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexiloxi)-fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



- 5 Preparado de manera análoga al 1.3 a partir de 0,22 g de éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexiloxi)-fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 3.1).

Rendimiento: 0,118 g

3.3. Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexiloxi)-fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

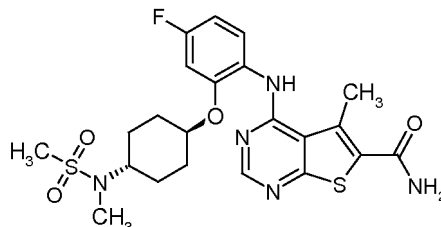


- 10 Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,11 g de 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexiloxi)-fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 3.2).

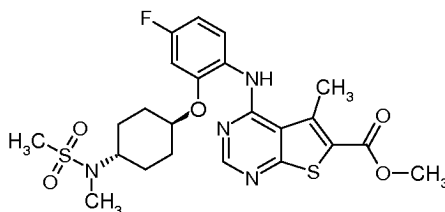
Rendimiento: 0,080 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 494 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 1,31 min (procedimiento X)

Ejemplo 4

4-(4-Fluoro-2-(trans-4-(N-metilmetilsulfonamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

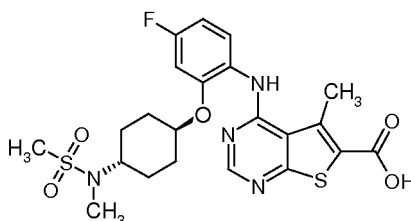


15

4.1. 4-(4-Fluoro-2-(trans-4-(N-metilmetilsulfonamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

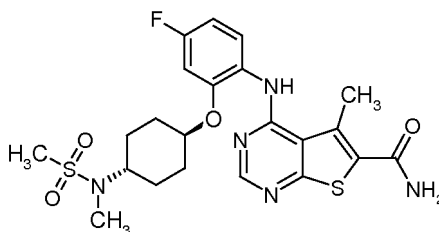
5 Preparado de manera análoga al 1.1 a partir del intermedio V (0,242 g) y éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]-6-pirimidin-carboxílico (0,155 g).

Rendimiento: 0,272 g

4.2. Ácido 4-(4-fluoro-2-(trans-4-(N-metilmetilsulfonamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

10 Preparado de manera análoga al 1.3 a partir de 0,272 g de 4-(4-fluoro-2-(trans-4-(N-metilmetilsulfonamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (compuesto 4.1).

Rendimiento: 0,118 g

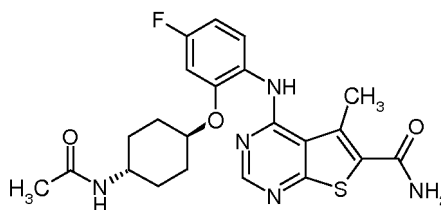
4.3. 4-(4-Fluoro-2-(trans-4-(N-metilmetilsulfonamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

15 Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,137 g de ácido 4-(4-fluoro-2-(trans-4-(N-metilmetilsulfonamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 4.2).

Rendimiento: 0,099 g

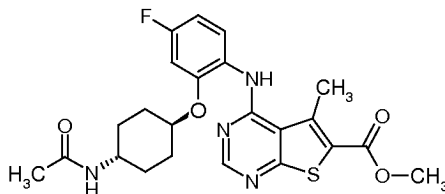
Espectro de masas de IEN: $m/z = 508 (M+H)^+$

T_r (HPLC): 1,37 min (procedimiento X)

Ejemplo 54-(2-(trans-4-Acetamidociclohexiloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

20

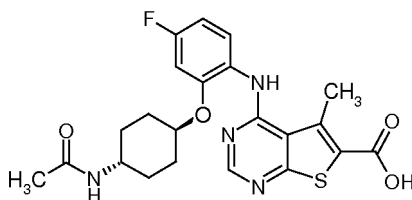
5.1. 4-(2-(trans-4-Acetamidociclohexiloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



Preparado de manera análoga al 1.1 a partir del intermedio VI (0,422 g) y éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0,243 g)

5 Rendimiento: 0,301 g

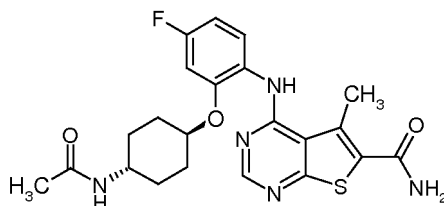
5.2. Ácido 4-(2-(trans-4-acetamidociclohexiloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparado de manera análoga al 1.3 a partir de 0,301 g de 4-(2-(trans-4-acetamidociclohexiloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (compuesto 5.1).

10 Rendimiento: 0,283 g

5.3. 4-(2-trans-4-Acetamidociclohexiloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

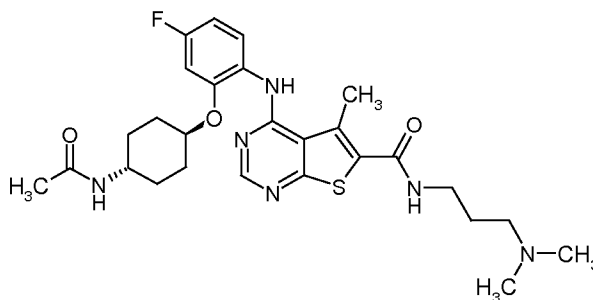


Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,100 g de ácido 4-(2-(trans-4-acetamidociclohexiloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 5.2).

Rendimiento: 0,073 g
Espectro de masas de IEN: $m/z = 458 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 1,29 min (procedimiento X)

15 **Ejemplo 6**

4-(2-(trans-4-Acetamidociclohexiloxi)-4-fluorofenilamino)-N-(3-(dimetilamino)propil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

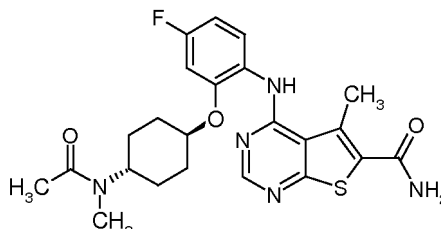


20 Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,092 g de ácido 4-(2-(trans-4-acetamidociclohexiloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 5.2) y 3-(dimetilamino)propilamina (126 μ l).

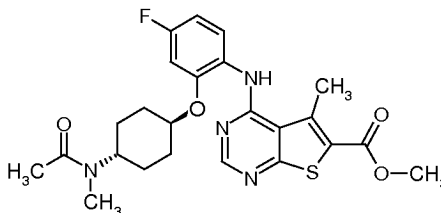
Rendimiento: 0,050 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 543 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 1,24 min (procedimiento X)

Ejemplo 7

4-(4-Fluoro-2-(trans-4-(N-metilacetamidociclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



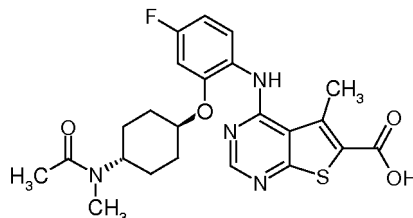
5 7.1. 4-(4-Fluoro-2-(trans-4-(N-metilacetamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



Preparado de manera análoga al 1.1 a partir del intermedio VII (0,255 g) y éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0,184 g).

Rendimiento: 0,225 g

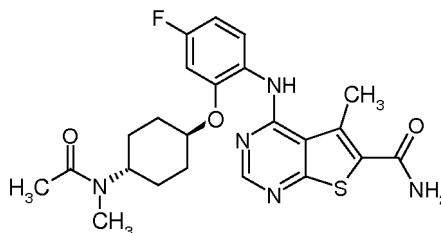
10 7.2. Ácido 4-(4-fluoro-2-(trans-4-(N-metilacetamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparado de manera análoga al 1.3 a partir de 0,225 g de 4-(4-fluoro-2-(trans-4-(N-metilacetamidociclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (compuesto 7.1).

Rendimiento: 0,221 g

15 7.3. 4-(4-Fluoro-2-(trans-4-(N-metilacetamidociclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



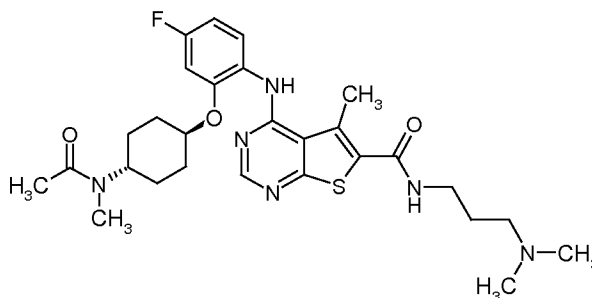
Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,118 g de ácido 4-(4-fluoro-2-(trans-4-(N-metilacetamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 7.2).

Rendimiento: 0,062 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 472 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 1,34 min (procedimiento X)

Ejemplo 8

N-(3-(Dimetilamino)propil)-4-(4-fluoro-2-(trans-4-(N-metilacetamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3d]pirimidin-6-carboxamida

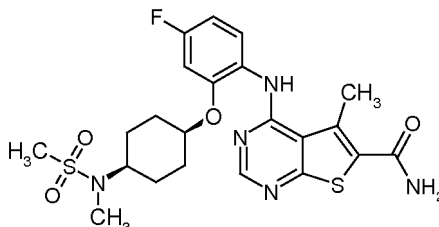


- 5 Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,094 g de ácido 4-(4-fluoro-2-(trans-4-(N-metilacetamido)-ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 7.2) y 3-(dimetilamino)propilamina (126 μ l).

Rendimiento: 0,060 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 557 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 1,27 min (procedimiento X)

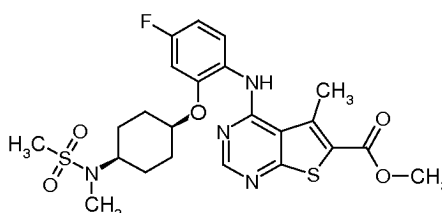
Ejemplo 9

4-(4-Fluoro-2-(cis-4-N-metilmetilsulfonamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



10

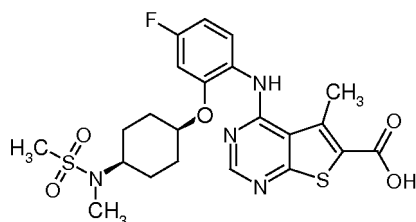
9.1. 4-(4-Fluoro-2-(cis-4-(N-metilmetilsulfonamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



- 15 Preparado de manera análoga al 1.1 a partir del intermedio VIII (0,229 g) y éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0,146 g).

Rendimiento: 0,213 g

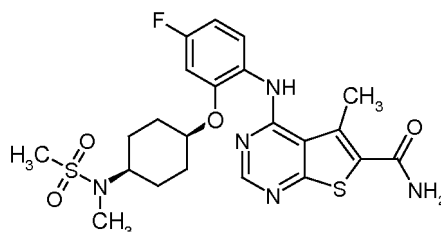
9.2. Ácido 4-(4-fluoro-2-(cis-4-(N-metilmetil sulfonamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5 Preparado de manera análoga al 1.3 a partir de 0,213 g de 4-(4-fluoro-2-(cis-4-(N-metilmetil sulfonamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (compuesto 9.1).

Rendimiento: 0,205 g

9.3. 4-(4-Fluoro-2-(cis-4-(N-metilmetil sulfonamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



10 Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,193 g de ácido 4-(4-fluoro-2-(cis-4-(N-metilmetil sulfonamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 9.2).

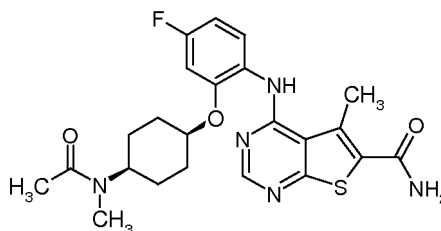
Rendimiento: 0,096 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 508 (M+H)^+$

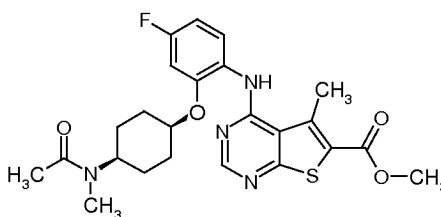
T_r (HPLC): 1,28 min (procedimiento X)

Ejemplo 10

4-(4-Fluoro-2-(cis-4-(N-metilacetamidociclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

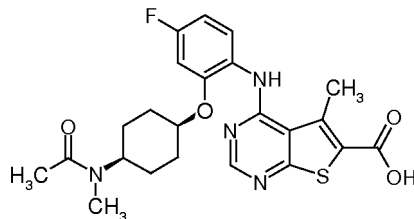


15 10.1. 4-(4-Fluoro-2-(cis-4-(N-metilacetamidociclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



Preparado de manera análoga al 1.1 a partir del intermedio IX (0,217 g) y éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0,155 g).

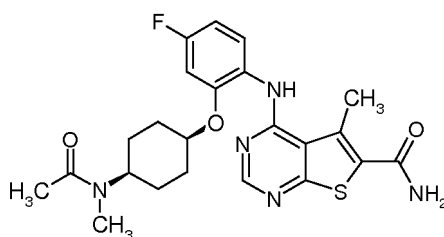
Rendimiento: 0,157 g

10.2. Ácido 4-(4-fluoro-2-(cis-4-N-metilacetamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Preparado de manera análoga al 1.3 a partir de 0,157 g de 4-(4-fluoro-2-(cis-4-(N-metilacetamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato (compuesto 10.1).

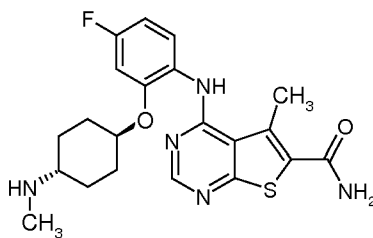
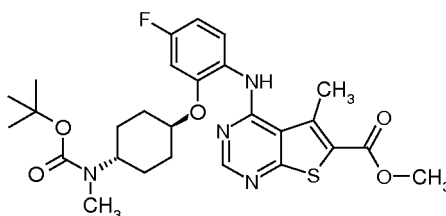
5

Rendimiento: 0,118 g

10.3. 4-(4-Fluoro-2-(cis-4-(N-metilacetamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,113 g de ácido 4-(4-fluoro-2-(cis-4-(N-metilacetamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 10.2).

Rendimiento: 0,084 g

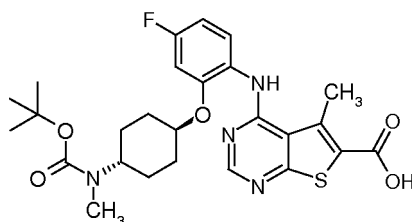
Espectro de masas de IEN: $m/z = 472 (M+H)^+$ T_r (HPLC): 1,24 min (procedimiento X)10 **Ejemplo 12**4-(4-Fluoro-2-(trans-4-(metilamino)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida12.1. 4-(2-(trans-4-(terc-Butoxicarbonil(metil)amino)ciclohexiloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

15

Preparado de manera análoga al 1.1 a partir del intermedio XI (1,29 g) y éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0,728 g). Purificación mediante cromatografía.

Rendimiento: 0,439 g

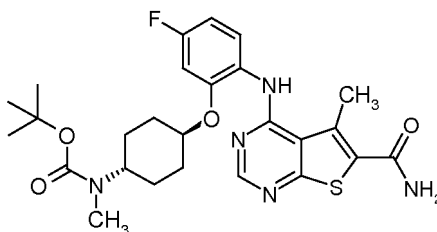
12.2. Ácido 4-(2-(trans-4-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)ciclohexiloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



- 5 Preparado de manera análoga al 1.3 partir de 0,747 g de 4-(2-(trans-4-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)ciclohexiloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (compuesto 12.1).

Rendimiento: 0,747 g

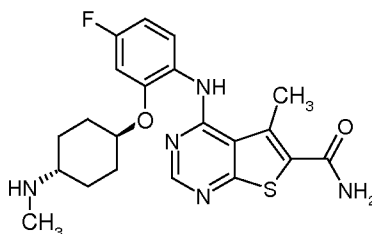
12.3 *tert*-Butil-trans-4-(2-(6-carbamoil-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluorofenoxi)ciclohexil(metil)carbamato



- 10 Preparado de manera análoga al 1.4 partir de 0,747 g de ácido 4-(2-(trans-4-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)-ciclohexiloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 12.2).

Rendimiento: 0,684 g

12.4. 4-(4-Fluoro-2-(trans-4-(metilamino)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

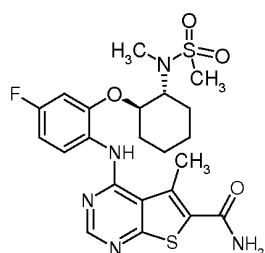


- 15 Una mezcla de 0,684 g de *tert*-butil-trans-4-(2-(6-carbamoil-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluorofenoxi)ciclohexil(metil)carbamato en 5 ml de HCl/dioxano 4 M y 5 ml de MeOH se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío El producto en bruto se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 0,387 g

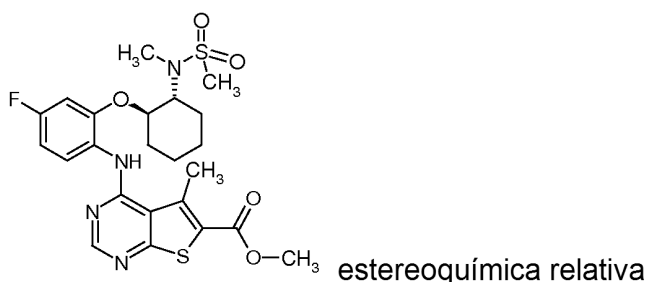
20 **Ejemplo 13**

4-(4-Fluoro-2-(trans-2-(*N*-metilmetilsulfonamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida racémica



estereoquímica relativa

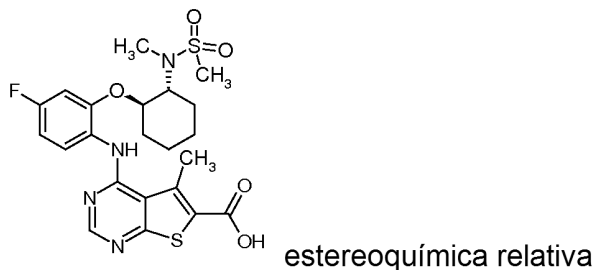
13.1 4-(4-Fluoro-2-(trans-2-(N-metilmetil sulfonamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo racémico



5 Preparado de manera análoga al 1.1 a partir del intermedio XII (0,231 g) y éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0,147 g).

Rendimiento: 0,279 g

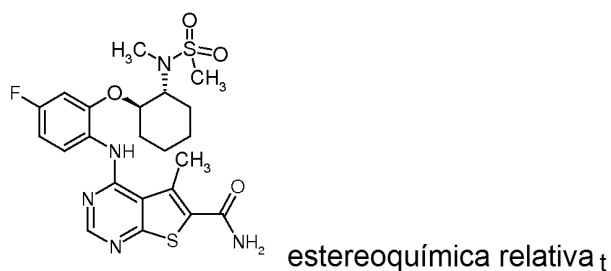
13.2. Ácido 4-(4-fluoro-2-(trans-2-(N-metilmetil sulfonamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico



10 Preparado de manera análoga al 1.3 a partir de 0,279 g de 4-(4-fluoro-2-(trans-2-(N-metilmetil sulfonamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo racémico (compuesto 13.1).

Rendimiento: 0,242 g

15 13.3. 4-(4-Fluoro-2-(trans-2-(N-metilmetil sulfonamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida racémica

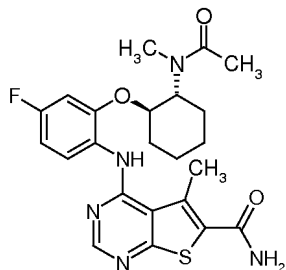


Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,101 g de ácido 4-(4-fluoro-2-(trans-2-(N-metilmetil sulfonamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico (compuesto 13.2).

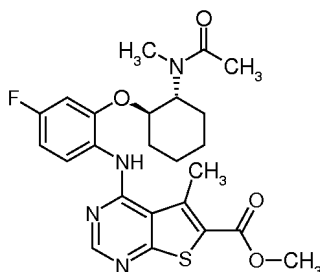
Rendimiento: 0,015 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 508 (M+H)^+$

T_r (HPLC): 1,33 min (procedimiento X)

Ejemplo 144-(4-Fluoro-2-(trans-2-(N-metilacetamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida racémica

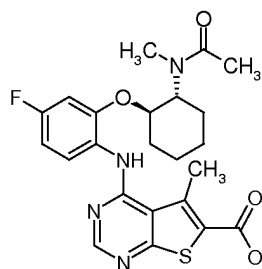
estereoquímica relativa

5 14.1. 4-(4-Fluoro-2-(trans-2-(N-metilacetamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo racémico

estereoquímica relativa

Preparado de manera análoga al 1.1 a partir del intermedio XIII (0,225 g) y éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0,162 g).

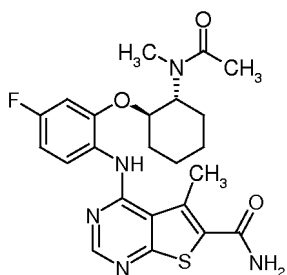
10 Rendimiento: 0,180 g

14.2. Ácido 4-(4-fluoro-2-(trans-2-(N-metilacetamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico

estereoquímica relativa

15 Preparado de manera análoga al 1.3 a partir de 0,180 g 4-(4-fluoro-2-(trans-2-(N-metilacetamidociclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo racémico (compuesto 14.1).

Rendimiento: 0,170 g

14.3. 4-(4-Fluoro-2-(trans-2-(N-metilacetamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

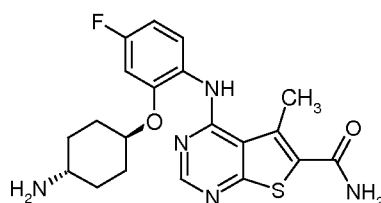
estereoquímica relativa

Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,095 g de ácido 4-(4-fluoro-2-(trans-2-(N-metilacetamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 14.2). Purificación mediante cromatografía.

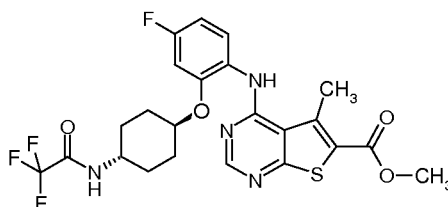
Rendimiento:	0,040 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 472 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,34 min (procedimiento X)

Ejemplo 15

5 4-(2-(trans-4-aminociclohexiloxi)4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



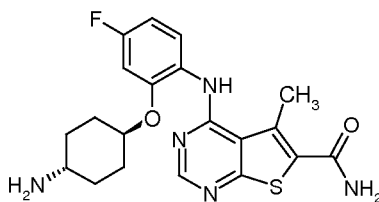
15.1. 4-(4-Fluoro-2-(trans-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



10 Preparado de manera análoga al 1.1 a partir del intermedio XIV (0,050 g) y éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0,038 g).

Rendimiento: 0,062 g

15.2. 4-(2-(trans-4-Aminociclohexiloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

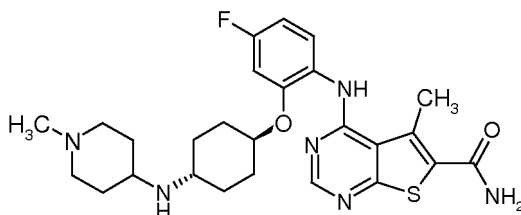


15 Se agitaron 0,100 g de 4-(4-fluoro-2-(trans-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (compuesto 15.1) y 2 ml de amoníaco 7 M en MeOH en un tubo de presión durante la noche a 70°C y durante 8 días a 90°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el compuesto deseado.

Rendimiento: 0,067 g

20 Ejemplo 16

4-Fluoro-2-(trans-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



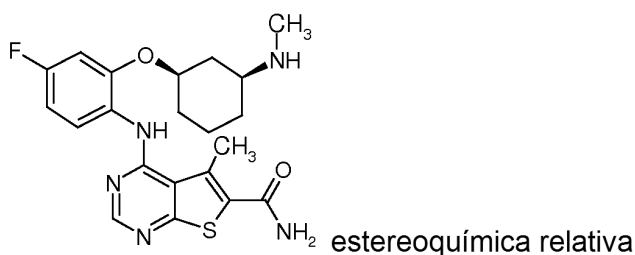
Se añadieron 0,019 g de 1-metil-4-piperidona en 1,5 ml de MeOH seguido de 1 gota de ácido acético a una mezcla de 0,070 g de 4-(2-(trans-4-aminociclohexiloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (compuesto 15.2) en 2 ml de metanol. Se añadió cianoborohidruro de sodio y la mezcla se agitó a ta durante 40 min. Después de agitar a 50°C durante 3 h se añadieron 0,010 g de 1-metil-4-piperidona y 0,010 g de cianoborohidruro de sodio adicionales y se continuó el calentamiento durante la noche.

La mezcla de reacción se concentró al vacío El residuo se purificó mediante cromatografía seguido de recristalización en MeOH.

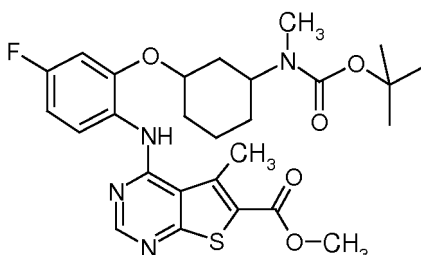
Rendimiento: 0,056 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 513 (M+H)^+$
 Tr (HPLC): 1,16 min (procedimiento X)

Ejemplo 17

4-(-4-Fluoro-2-(cis-3-(N-metilamino)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



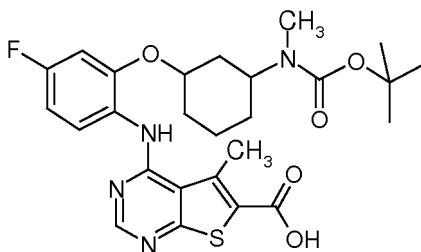
10 17.1. 4-(2-(3-(*tert*-Butoxicarbonil(metil)amino)ciclohexiloxi-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



15 Preparado de manera análoga al 1.1 a partir del intermedio XV (0,170 g) y éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0,130 g). Purificación mediante cromatografía (gradiente: CH₂Cl₂ → MeOH al 2 %/CH₂Cl₂ utilizando el Biotage SP4).

Rendimiento: 0,190 g

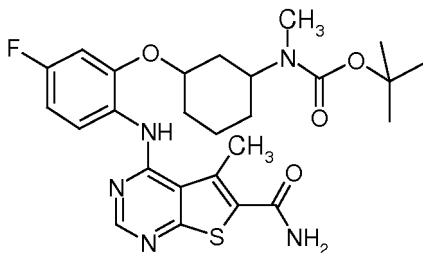
17.2. Ácido 4-(2-(3-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)ciclohexiloxi-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



20 Preparado de manera análoga al 1.3 a partir de 0,190 g de 4-(2-(3-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)ciclohexiloxi-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (compuesto 17.1). El producto en bruto se trituroó en MeCN caliente.

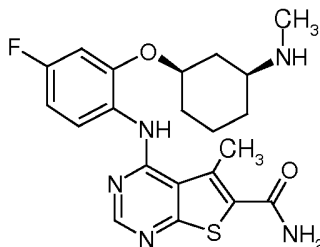
Rendimiento: 0,120 g

25

17.3. 3-(2-(6-Carbamoil-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluorofenoxi)ciclohexil(metil)carbamato de *tert*-butilo

Preparado de manera análoga al 1.4 a partir de 0,110 g de ácido 4-(2-(3-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)-ciclohexiloxi-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 17.2) Purificación mediante cromatografía (gradiente: CH₂Cl₂ → MeOH al 20 %/CH₂Cl₂ utilizando el Biotage SP4).

Rendimiento: 0,090 g

17.4. 4-(4-Fluoro-2-(*cis*-3-(*N*-metilamino)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

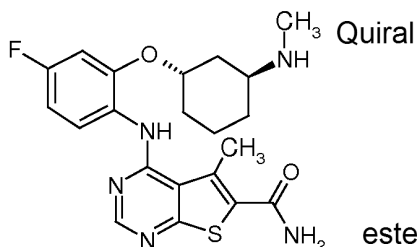
estereoquímica relativa

Se añadieron 220 µl de HCl 4 M en dioxano a 0,093 g de 3-(2-(6-carbamoi-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluorofenoxi)ciclohexil(metil)carbamato de *tert*-butilo (compuesto 17.3) en 4 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta y se añadieron partes alícuotas adicionales de HCl 4 M en dioxano. Se añadió metanol y la mezcla se agitó durante 2 días a ta. La mezcla se purificó mediante cromatografía (gradiente: CH₂Cl₂ → MeOH al 20 %/CH₂Cl₂ utilizando el Biotage SP4).

Espectro de masas de IEN: $m/z = 430 (M+H)^+$

T_r (HPLC): 1,20 min (procedimiento X)

Ejemplo 18

15. 4-(4-Fluoro-2-(*trans*-3-(*N*-metilamino)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

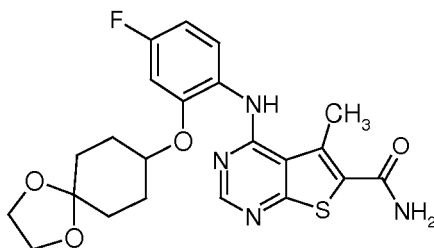
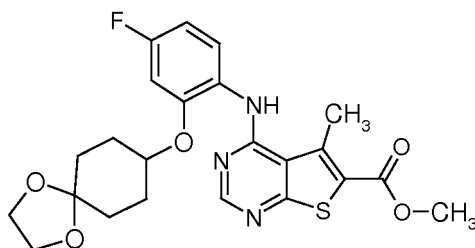
Quiral

estereoquímica relativa

Preparada de manera análoga al 17.4 a partir de 0,093 g de 3-(2-(6-carbamoi-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluorofenoxi)ciclohexil(metil)carbamato de *tert*-butilo (compuesto 17.3).

Espectro de masas de IEN: $m/z = 430 (M+H)^+$

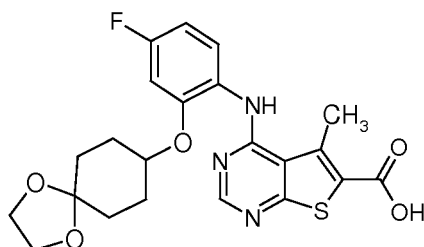
T_r (HPLC): 1,20 min (procedimiento X)

Ejemplo 194-(2-(1,4-Dioxaespiro[4,5]decan-8-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida19.1. 4-(2-(1,4-Dioxaespiro[4,5]decan-8-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

5

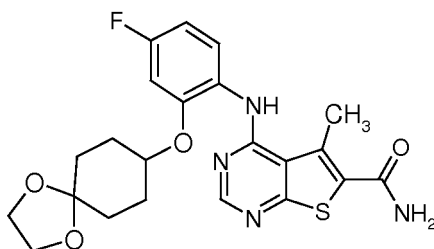
Preparado de manera análoga al 1.1 a partir del intermedio III (2,300 g) y éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (2,080 g) a 80°C.

Rendimiento:	3,600 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 474 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,65 min (procedimiento X)

19.2. Ácido 4-(2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

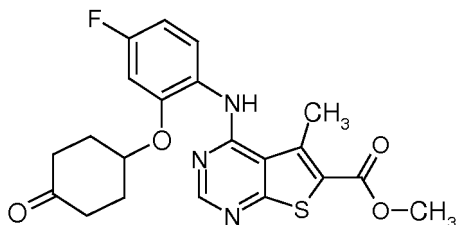
10 Se añadieron 1,065 g de monohidrato de hidróxido de litio esta en 2,003 g de 4-(2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (compuesto 19.1) en 100 ml de THF y 60 ml de agua. Después de agitar a ta durante la noche la mezcla de reacción se inactivó mediante HCl acuoso 2 M y se concentró al vacío. La capa acuosa resultante se filtró. La torta del filtro se secó y se trituroó con MeOH: Et₂O 20:1 para proporcionar el compuesto deseado.

15 Rendimiento: 1,280 g

19.3. 4-(2-(1,4-Dioxaespiro[4,5]decan-8-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 1,287 g de ácido 4-(2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 19.2). Purificación mediante cromatografía.

Rendimiento: 1,210 g

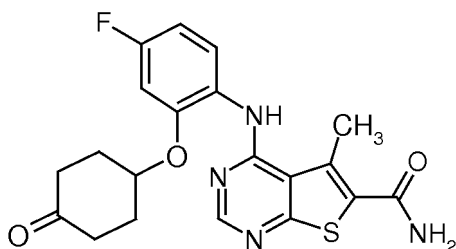
Ejemplo 20*4-(4-Fluoro-2-(4-oxociclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

- 5 Se añadió 1,000 g de ácido *p*-toluenosulfónico a 0,500 g de 4-(2-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (compuesto 19.1) en 10 ml de THF y 5 ml de agua. Después de calentar a reflujo durante la noche la mezcla de reacción se ajustó a pH 8 utilizando Na₂CO₃ acuoso. La capa acuosa se extrajo con cloroformo. Los extractos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentró para proporcionar el compuesto deseado.

Rendimiento: 0,413 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 430 (M+H)^+$

Tr (HPLC): 1,50 min (procedimiento X)

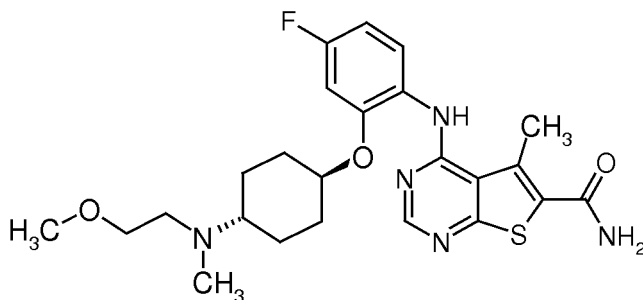
10 Ejemplo 214-(4-Fluoro-2-(4-oxociclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

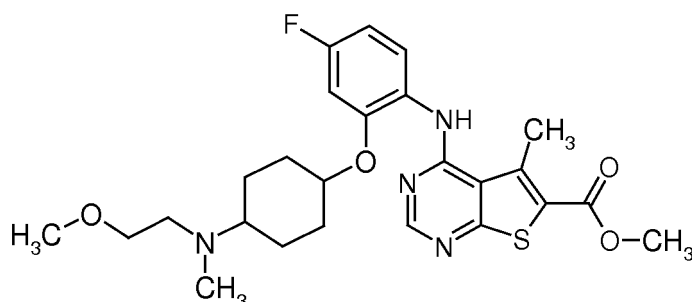
- 15 Preparada de manera análoga al ejemplo 20 a partir de 1,211 g de 4-(2-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (compuesto 19.3) El producto en bruto se trituró con MeOH.

Rendimiento: 0,888 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 415 (M+H)^+$

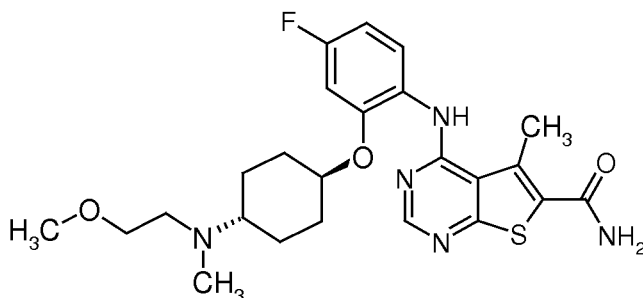
Tr (HPLC): 1,27 min (procedimiento X)

Ejemplo 224-(4-Fluoro-2-(trans-4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

22.1. 4-(4-Fluoro-2-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

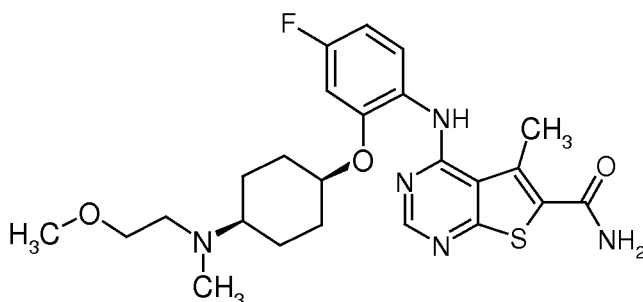
5 A una mezcla agitada de 0,100 g de 4-(4-fluoro-2-(4-oxociclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (compuesto 20) en 3 ml de cloruro de metileno se le añadieron 0,045 g de 2-(metoxietil)metilamina. Después de 15 min a ta se añadieron 0,045 g de triacetoxiborohidruro de sodio y se continuó la agitación durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y la capa orgánica se concentró. El producto en bruto se cristalizó en amoníaco 7 M en MeOH para proporcionar el compuesto deseado.

10 Rendimiento: 0,062 g

22.2. 4-(4-Fluoro-2-(trans-4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

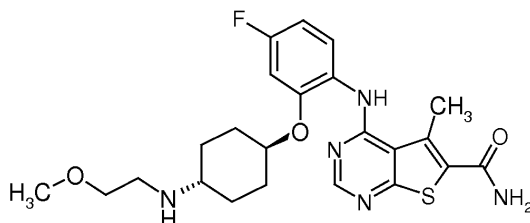
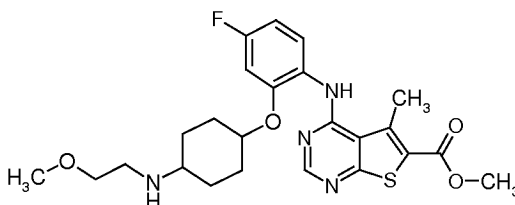
15 Preparada de manera análoga al 15.2 a partir de 0,060 g de 4-(4-fluoro-2-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (compuesto 22.1) a 100°C durante 14 h El compuesto del título se obtuvo mediante separación por HPLC.

Rendimiento: 0,011 g
Espectro de masas de IEN: m/z = 488 (M+H)⁺
Tr (HPLC): 1,22 min (procedimiento X)

Ejemplo 234-(4-Fluoro-2-(cis-4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

20 Preparada de manera análoga al 15.2 a partir de 0,060 g de 4-(4-fluoro-2-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (compuesto 22.1) a 100°C durante 14 h. El compuesto del título se obtuvo mediante separación por HPLC.

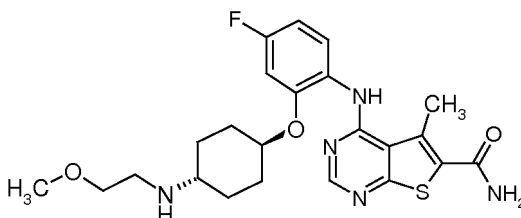
Rendimiento:	0,007 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 488 (M+H) ⁺
Tr (HPLC):	1,16 min (procedimiento X)

Ejemplo 244-(4-Fluoro-2-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-amida24.1. 4-(4-Fluoro-2-(4-(2-metoxietilamino)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

5

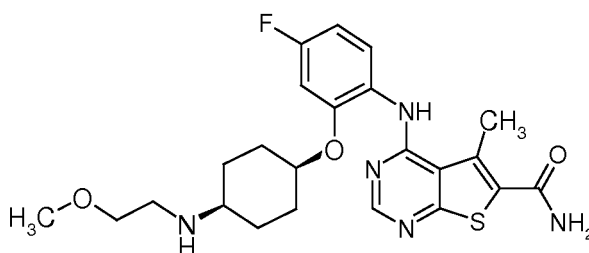
Preparado de manera análoga al 22.1 a partir de 0,249 g de 4-(4-fluoro-2-(4-oxociclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (compuesto 20). La cristalización se reemplazó por la purificación mediante cromatografía.

Rendimiento: 0,280 g

24.2. 4-(4-Fluoro-2-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Preparada de manera análoga al 15.2 a partir de 0,280 g de 4-(4-fluoro-2-(4-(2-metoxietilamino)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (compuesto 24.1). El compuesto del título se obtuvo mediante separación por HPLC.

Rendimiento:	0,055g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 474 (M+H) ⁺
Tr (HPLC):	1,21 min (procedimiento X)

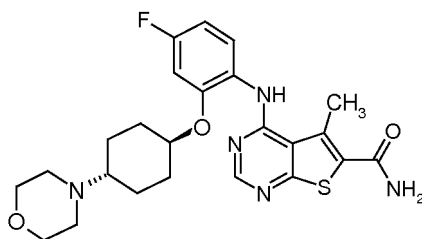
Ejemplo 254-(4-Fluoro-2-(cis-4-(2-metoxietilamino)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Preparada de manera análoga al 15.2 a partir de 0,280 g de 4-(4-fluoro-2-(4-(2-metoxietilamino)ciclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (compuesto 24.1). El compuesto del título se obtuvo mediante separación por HPLC.

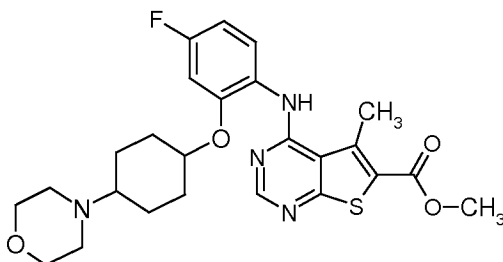
Rendimiento:	0,104 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 474 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,18 min (procedimiento X)

Ejemplo26

5 4-(4-Fluoro-2-(trans-4-morfolinociclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



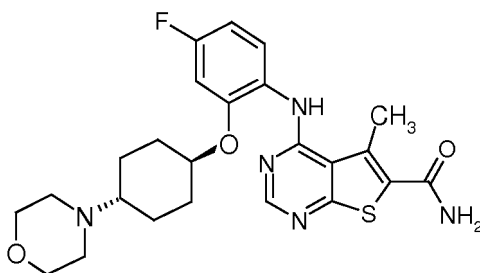
26.1. 4-(4-Fluoro-2-(4-morfolinociclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



10 Preparado de manera análoga al 22.1 a partir de 0,249 g de 4-(2-(4-fluoro(4-oxociclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (compuesto 20). La cristalización se reemplazó por la purificación mediante cromatografía.

Rendimiento: 0,275 g

26.2. 4-(4-Fluoro-2-(trans-4-morfolinociclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

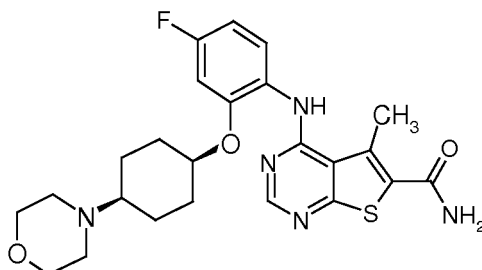


15 Preparada de manera análoga al 15.2 a partir de 0,280 g de 4-(4-fluoro-2-(4-morfolinociclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (compuesto 26.1). El compuesto del título se obtuvo mediante separación por HPLC.

Rendimiento:	0,025 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 486 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,20 min (procedimiento X)

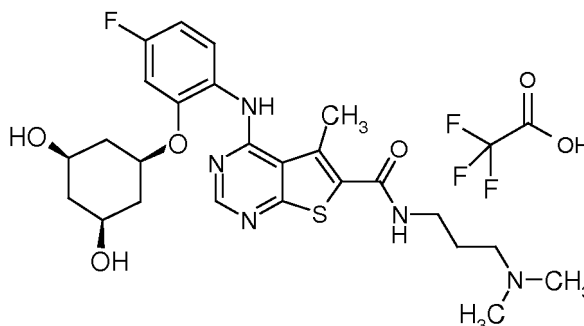
Ejemplo 27

4-(4-Fluoro-2-(cis-4-morfolinociclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

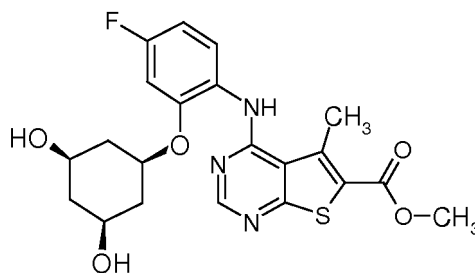


5 Preparada de manera análoga al 15.2 a partir de 0,280 g de 4-(4-fluoro-2-(4-morfolinociclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (compuesto 26.1). El compuesto del título se obtuvo mediante separación por HPLC.

Rendimiento: 0,023 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 486 (M+H)^+$
 Tr (HPLC): 1,15 min (procedimiento X)

Ejemplo 28

28.1

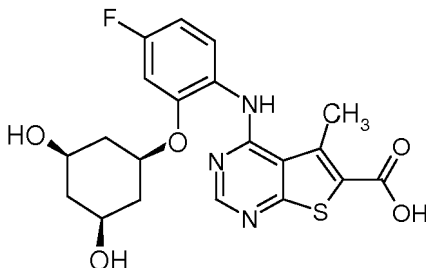


10

Una mezcla de reacción de 0,503 g de 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo, 0,500 g de intermedio XXVIII y 0,070 g de ácido *p*-toluenosulfónico en 8 ml de dioxano, se calentó en radiación de microondas a 140°C durante 15 minutos. La mezcla se enfrió, se filtró y se purificó mediante cromatografía. El producto en bruto se trituró con éter dietílico.

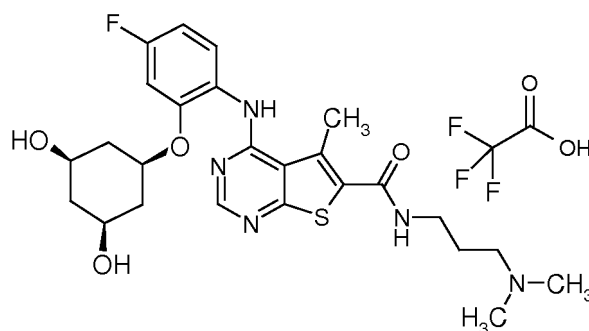
Rendimiento: 0,320 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 448 (M+H)^+$
 Tr (HPLC): 1,74 min (procedimiento K)

15

28.2

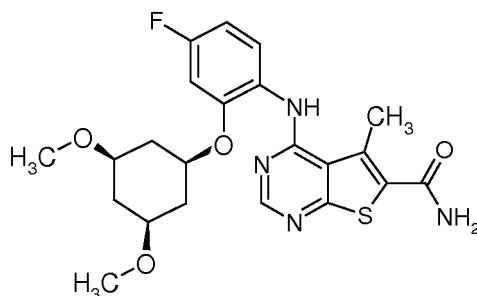
5 Una mezcla de 3,4 ml de solución de hidróxido de sodio (1 M) y 0,300 g del compuesto 28.1 en 10 ml de MeOH se agitó a 100°C durante 2 horas y a reflujo durante 40 minutos. Después la mezcla se neutralizó con HCl acuoso, se concentró y se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOH y éter dietílico y se secó.

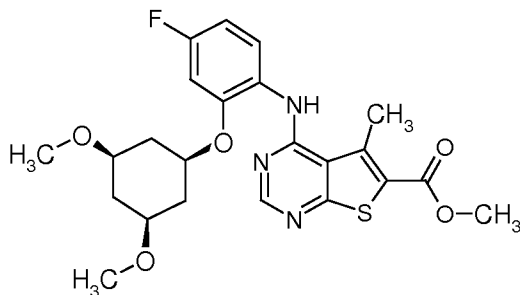
Rendimiento:	0,230 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 434 (M+H) ⁺
Tr (HPLC):	1,47 min (procedimiento K)

28.3

10 Una mezcla de 0,060 g del compuesto 28.2, 0,018 ml de N,N-dimetil-propano-1,3-diamina, 0,045 g de TBTU y 0,049 ml de DIPEA en 7,5 ml de THF/DMF 2/1, se agitó a ta durante el fin de semana. La mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía.

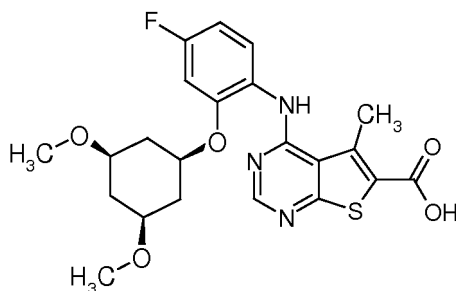
Rendimiento:	0,100 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 518 (M+H) ⁺
Tr (HPLC):	1,37 min (procedimiento K)

Ejemplo 29

29.1

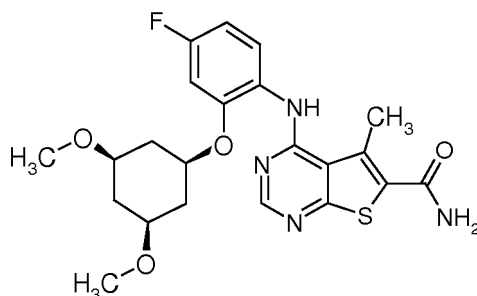
5 Sintetizado de manera análoga al 28.1 a partir del éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (1,532 g) y el intermedio XXX (1,700 g). La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con dioxano, MeOH y éter dietílico.

Rendimiento:	2,150 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 476 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	2,08 min (procedimiento K)
T _r (HPLC):	0,79 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9/1)

29.2

Preparado de manera análoga al 28.2 a partir de 1,500 g del compuesto 28.1.

Rendimiento:	1,200 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 462 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,77 min (procedimiento K)

29.3

10

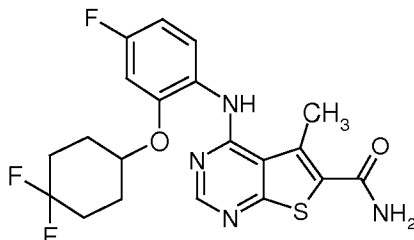
Una mezcla de 0,150 g del compuesto 29.2, 0,700 ml de amoníaco 0,5 M en THF, 0,112 g de TBTU y 0,122 ml de DIPEA en 10 ml de THF, se agitó a ta durante el fin de semana. La mezcla se concentró. El producto en bruto se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico.

Rendimiento:	0,085 g
--------------	---------

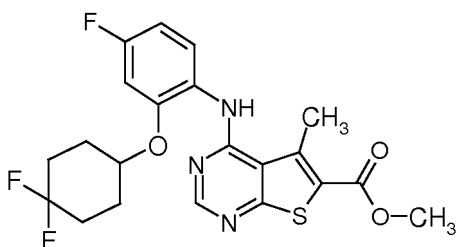
Espectro de masas de IEN: $m/z = 461 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 1,59 min (procedimiento K)

Ejemplo 33

Amida del ácido 4-[2-(4,4-difluorociclohexiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



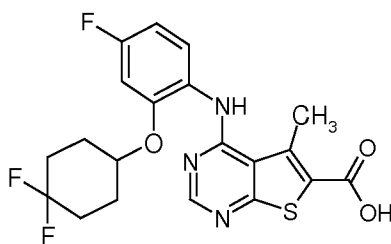
5 33.1. Éster metílico del ácido 4-[2-(4,4-difluorociclohexiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Una mezcla de 0,087 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, 0,088 g de intermedio XXXII y 0,006 g de ácido *p*-toluenosulfónico en 2 ml dioxano se calentó a 120°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y la torta del filtro se lavó con dioxano y se secó.

10 Rendimiento: 0,115 g

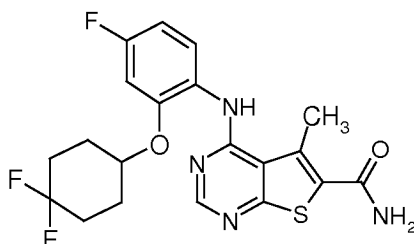
33.2. Ácido 4-[2-(4,4-difluorociclohexiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



15 Se añadieron 0,620 ml de solución de hidróxido de sodio (2 M) a 0,110 g de éster metílico del ácido 4-[2-(4,4-difluorociclohexiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 33.1) en 4 ml de THF/MeOH (1/1). Se añadió una alícuota adicional de la solución de hidróxido de sodio y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Después de 6 horas adicionales a temperatura ambiente la mezcla se concentró, la capa acuosa resultante se ajustó a pH 4-5 con HCl acuoso 2 M y se agitó con enfriamiento durante 30 minutos. Después la mezcla se filtró, la torta de filtración se lavó con agua y se secó.

Rendimiento: 0,100 g

20 33.3. Amida del ácido 4-[2-(4,4-difluorociclohexiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

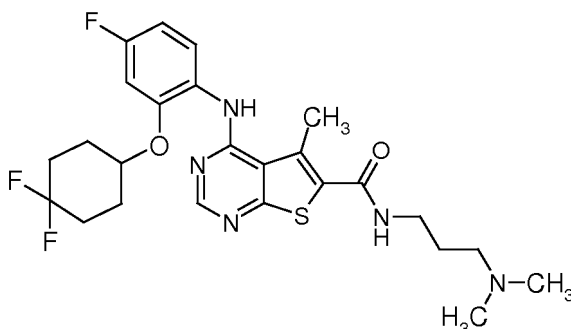


Se añadieron 0,029 g de EDC a una mezcla de 0,050 g de ácido 4-[2-(4,4-difluorociclohexiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 33.2) y 0,020 g de 1-hidroxipirrolidina-2,5-diona en 1 ml de DMF y se agitó a ta durante el fin de semana. Después de la adición de 0,327 ml de amoníaco (7 M) la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 horas adicionales. La mezcla se concentró y el residuo se recrystalizó en MeOH caliente.

Rendimiento:	0,041 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 437 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,38 min (procedimiento X)

5 Ejemplo 34

(3-Dimetililaminopropil)amida del ácido 4-[2-(4,4-difluorociclohexiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

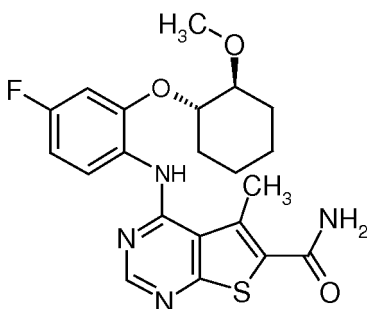


10 Preparada de manera análoga al 33.3 a partir de 0,050 g de ácido 4-[2-(4,4-difluorociclohexiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 33.2) y 0,126 ml de N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

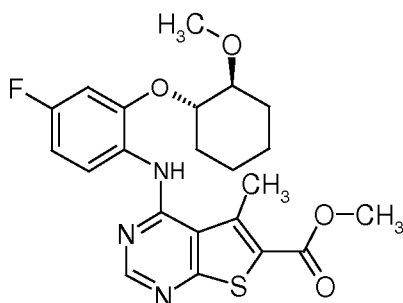
Rendimiento:	0,023 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 522 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,29 min (procedimiento X)

Ejemplo 42

Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((1S,2S)-2-metoxiloxi)-fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



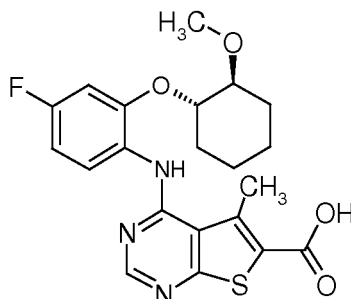
15 42.1. Éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-((1S,2S)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparado de manera análoga al 1.1 a partir de 0,846 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 1,000 g de intermedio XXXIV.

Rendimiento: 1,390 g

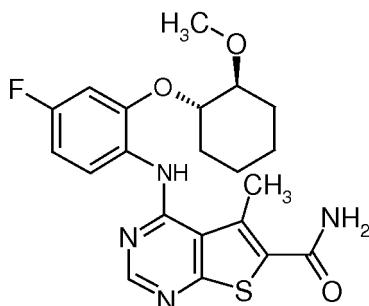
42.2. Ácido 4-[4-fluoro-2-((1S,2S)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5

Se añadieron 7 ml de solución de hidróxido de sodio (2 M) a una mezcla de 1,270 g de éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-((1S,2S)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 42.1) en 10 ml de MeOH/THF (1:1). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 15 minutos. Después se enfrió y se acidificó con HCl acuoso 2 M. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se suspendió en agua, se filtró y se secó.

10 42.3. Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((1S,2S)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,100 g de ácido 4-[4-fluoro-2-((1S,2S)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

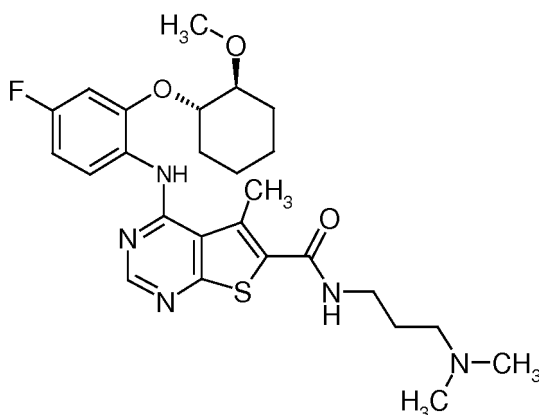
Rendimiento: 0,074 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 431 (M+H)^+$

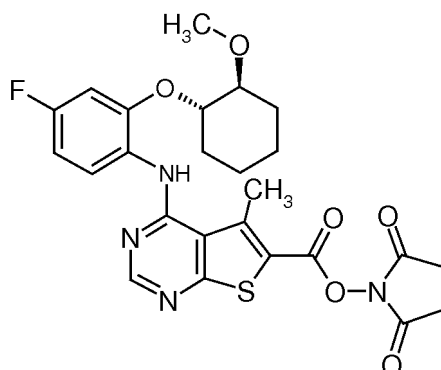
T_r (HPLC): 1,41 min (procedimiento X)

15 **Ejemplo 43**

(3-Dimetilaminopropil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((1S,2S)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

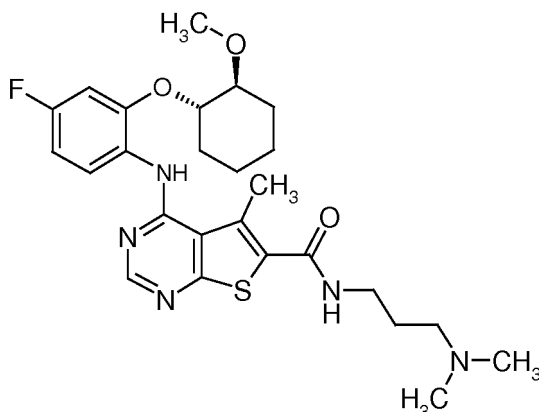


43.1. Éster 2,5-dioxopirrolidin-1-ílico del ácido 4-[4-fluoro-2-((1S,2S)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5 Se añadió EDC (53mg, 0,28°mmol) a una mezcla de 0,100 g de ácido 4-[4-fluoro-2-((1S,2S)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 42.2) y 0,040 g de N-hidroxisuccinimida en 1 ml de DMF y se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró. Rendimiento: 0,100 g

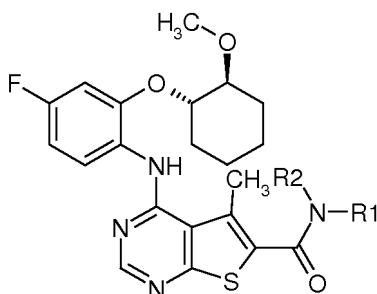
10 43.2. (3-Dimetilaminopropil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((1S,2S)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

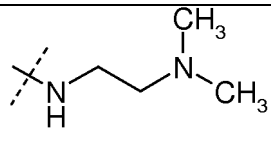
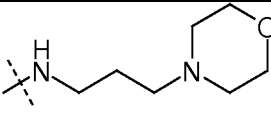
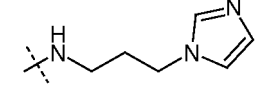
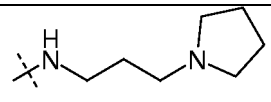
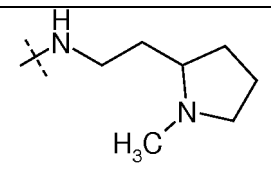
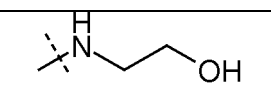


15 Se añadieron 0,129 g de 3-dimetilaminopropilamina a 0,155 g de éster 2,5-dioxopirrolidin-1-ílico del ácido 4-[4-fluoro-2-((1S,2S)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico en 2 ml de DMF y se agitó a ta durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró.

Rendimiento: 0,129 g
Espectro de masas de IEN: m/z = 516 (M+H)⁺
T_r (HPLC): 1,31 min (procedimiento X)

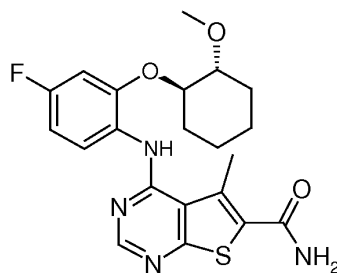
Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al 43.2:



Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
44		Comp. 43.1	502 (M+H) ⁺	1,30 min (Procedimiento X)
45		Comp. 43.1	558 (M+H) ⁺	1,31 min (Procedimiento X)
46		Comp. 43.1	539 (M+H) ⁺	1,31 min (Procedimiento X)
47		Comp. 43.1	542 (M+H) ⁺	1,32 min (Procedimiento X)
48		Comp. 43.1	542 (M+H) ⁺	1,32 min (Procedimiento X)
49		Comp. 43.1	475 (M+H) ⁺	1,38 min (Procedimiento X)

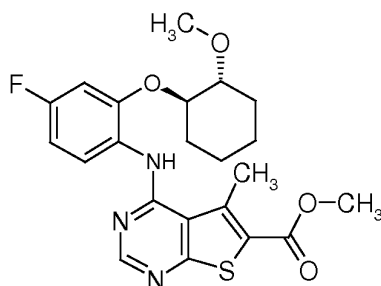
Ejemplo 50

Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



racémico

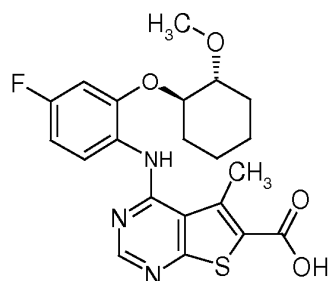
5 50.1. Éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico



racémico

Una mezcla de reacción de 0,073 g de 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo, 0,091 g de intermedio XVII y 0,003 g de ácido *p*-toluenosulfónico en 1 ml de dioxano, se calentó a 110°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y amoníaco 3 M y se pasó a través de una frita hidrófoba. La capa orgánica se concentró y el residuo se recrystalizó en MeOH. Rendimiento: 0,098 g

5 50.2. Ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico racémico

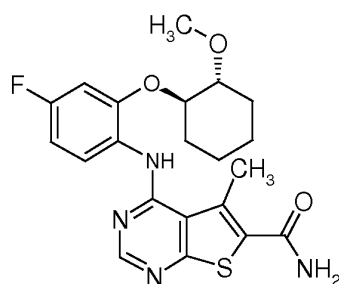


racémico

Preparado de manera análoga al 42.2 a partir de 0,089 g de éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico (compuesto 50.1).

Rendimiento: 0,075 g

10 50.3. Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico



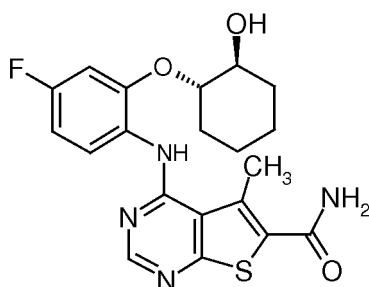
racémico

Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,073 g de 4-[4-fluoro-2-(trans-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 50.2).

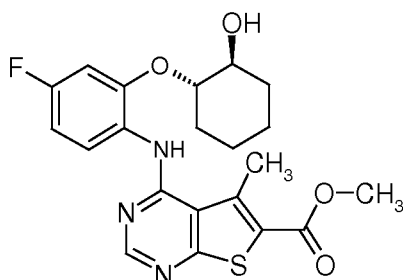
Rendimiento:	0,041 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 431 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,41 min (procedimiento X)

15 **Ejemplo 51**

Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



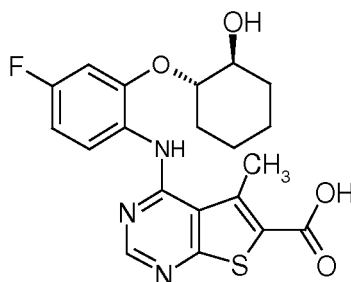
51.1. Éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5 Una mezcla de 1,832 g de 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo, 1,700 g de intermedio XXI y 0,130 g de ácido *p*-toluenosulfónico en 30 ml de dioxano se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua y se secó.

Rendimiento:	3,020 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 432 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	2,04 min (procedimiento L)

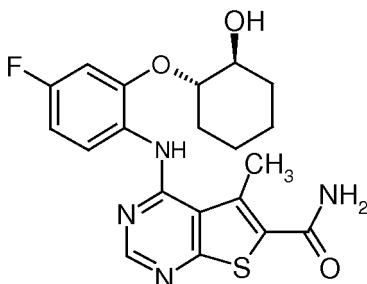
51.2. Ácido 4-[4-fluoro-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



10 Se añadieron 5 ml de solución de hidróxido de sodio (4 M) a una mezcla de 2,960 g de éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 51.1) en 60 ml de metanol/THF (1:1). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 horas, después se acidificó con HCl acuoso y se diluyó con agua. La mezcla se filtró y la torta de filtración se secó.

Rendimiento:	2,780 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 418 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,85 min (procedimiento L)

51.3. Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

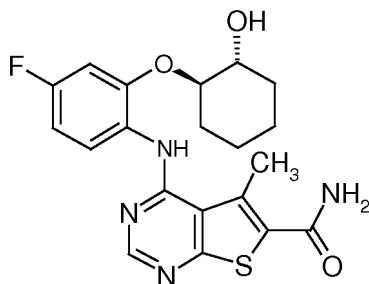


15 Una mezcla de 0,100 g de ácido 4-[4-fluoro-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 51.2), 2,5 ml de amoníaco en dioxano (0,5 M), 0,109 g de HATU y 0,046 ml de DIPEA en 2 ml de DMF, se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se agitó y se filtró. La torta del filtro se secó.

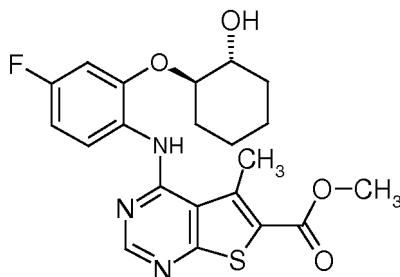
Rendimiento:	0,086 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 417 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,61 min (procedimiento L)

Ejemplo 52

Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((1R,2R)-2-hidrox ciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



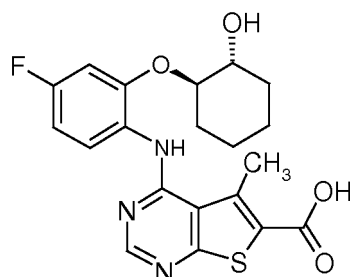
5 52.1. Éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-((1R,2R)-2-hidrox ciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparado de manera análoga al 51.1 a partir de 1,723 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 1,600 g de intermedio XX.

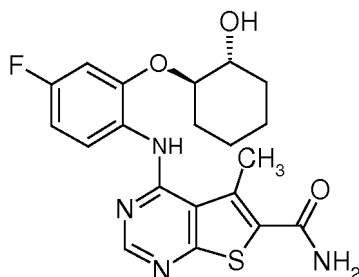
Rendimiento:	2,780 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 432 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	2,02 min (procedimiento L)

52.2. Ácido 4-[4-fluoro-2-((1R,2R)-2-hidrox ciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



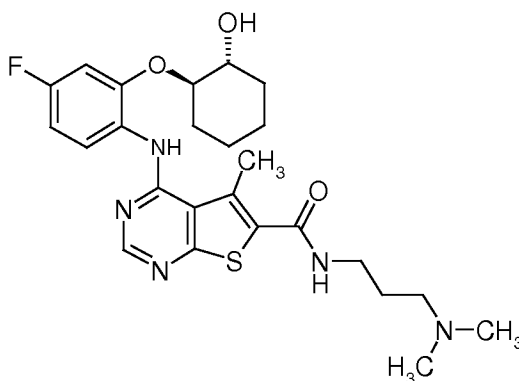
10 Preparado de manera análoga al 51.2 a partir de 2,750 g de éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-((1R,2R)-2-hidrox ciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 52.1).

Rendimiento:	2,630 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 418 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,74 min (procedimiento L)

52.3. Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexiloxi-fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

5 Preparada de manera análoga al 51.3 a partir de 0,120 g de ácido 4-[4-fluoro-2-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 52.2).

Rendimiento:	0,095 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 417 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,74 min (procedimiento L)

Ejemplo 53(3-Dimetilaminopropil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexiloxifenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

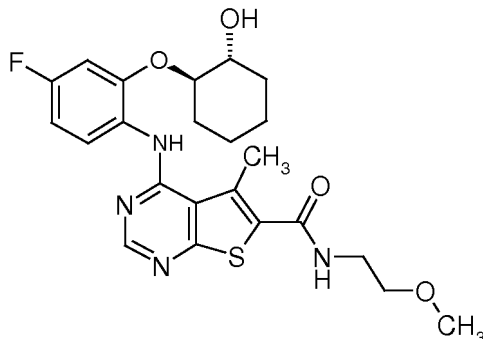
10 Una mezcla de 0,096 g de ácido 4-[4-fluoro-2-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 52.2.), 0,081 g de TBTU y 0,088 ml de DIPEA en 15. ml de THF se agitó a ta durante 30 minutos Después se añadieron 0,028 ml de dimetilaminopropilamina y se continuó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía.

Rendimiento:	0,072 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 502 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	2,18 min (procedimiento L)
T _r (HPLC):	0,33 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/NH ₃ 90/10/1)

15

Ejemplo 54

(2-metoxietil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((1R,2R)-2-hidrox ciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

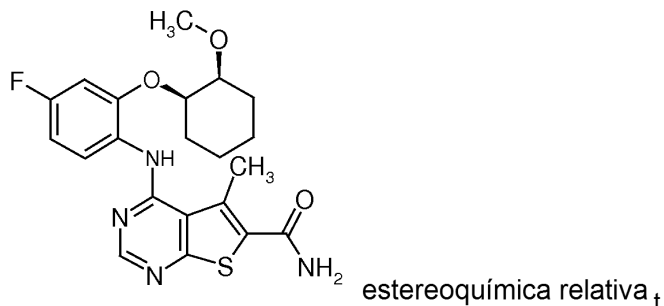


- 5 Preparada de manera análoga al 53 a partir de 0,091 g de ácido 4-[4-fluoro-2-((1R,2R)-2-hidrox ciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 52.2) y 0,020 ml de metoxietilamina.

Rendimiento:	0,069 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 475 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	2,85 min (procedimiento L)
T _r (HPLC):	0,43 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/NH ₃ 90/10/1)

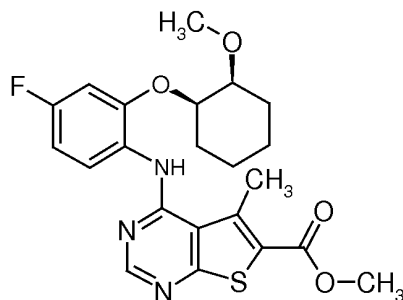
Ejemplo 55

Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémica



10

55.1. Éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico

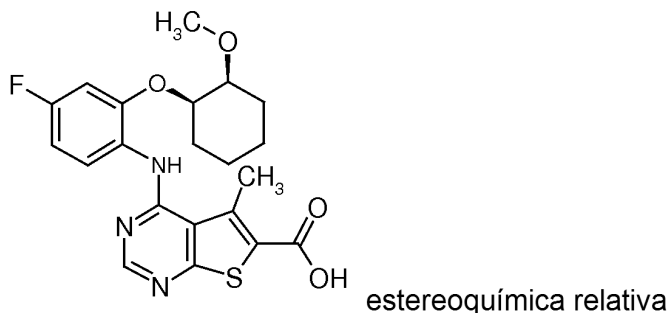


estereoquímica relativa

- 15 Preparado de manera análoga al 50.1 a partir de 0,136 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 0,147 g de intermedio XVI.

Rendimiento: 0.163 g

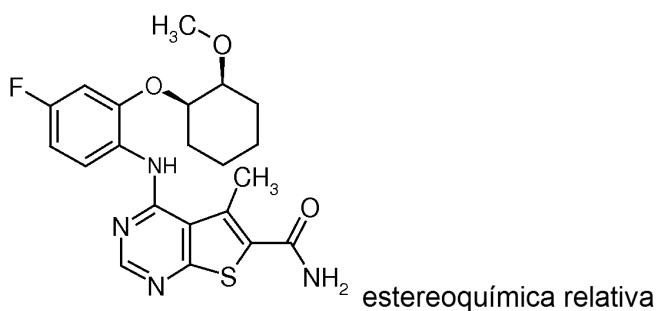
55.2. Ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico



5 Preparado de manera análoga al 42.2 a partir de 0,163 g de éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico (compuesto 55.1).

Rendimiento: 0.149 g

55.3. Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémica



10 Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,141 g de ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 55.2).

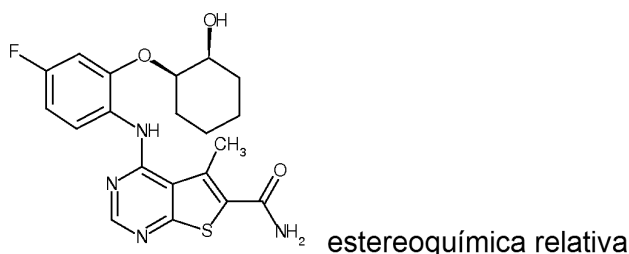
Rendimiento: 0,094 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 431 (M+H)^+$

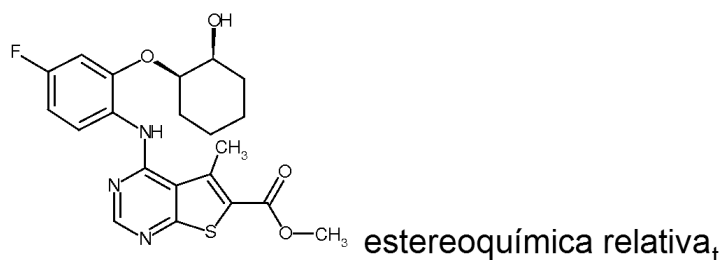
T_r (HPLC): 1,40 min (procedimiento X)

Ejemplo 56

Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(cis)-2-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémica

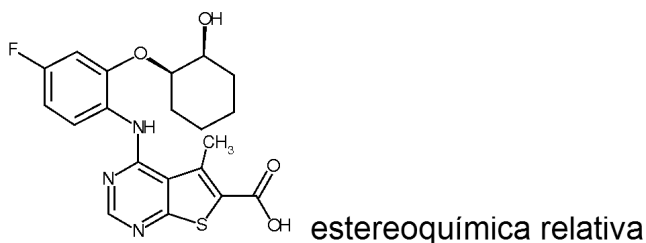


15

56.1. Éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-((cis)-2-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

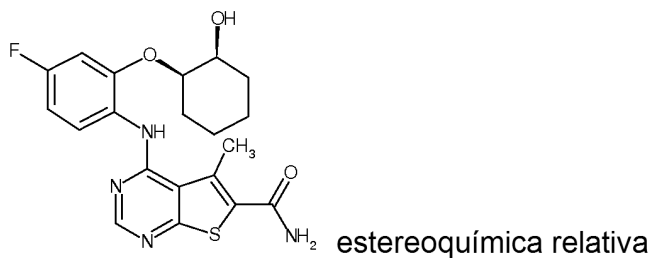
5 Preparado de manera análoga al ejemplo 1.1 a partir de 0,277 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 0,267 g de intermedio XXXXXIV.

Rendimiento: 0,173 g

56.2. Ácido 4-[4-fluoro-2-((cis)-2-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico

10 Preparado de manera análoga al ejemplo 1.3 a partir de 0,173 g de éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-((cis)-2-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico.

Rendimiento: 0.123 g

56.3. Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((cis)-2-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémica

15 Preparada de manera análoga al ejemplo 1.4 a partir de 0,083 g del ácido 4-[4-fluoro-2-((cis)-2-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico y amoníaco.

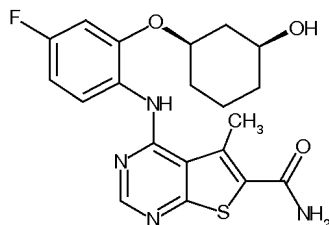
Rendimiento: 0,046 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 417 (M+H)^+$

T_r (HPLC): 1,3 min (procedimiento X)

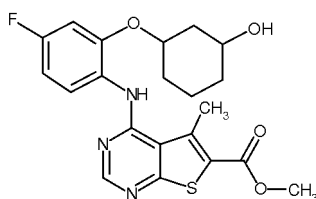
Ejemplo 57

Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((cis)-3-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémica



estereoquímica relativa

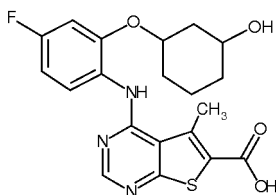
5 57.1. Éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(3-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparado de manera análoga al ejemplo 1.1 a partir de 0,485 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 0,491 g de intermedio XXXXXVI.

Rendimiento: 0.140 g

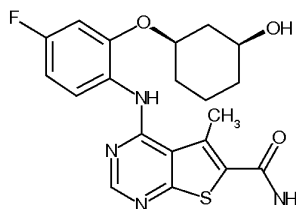
10 57.2. Ácido 4-[4-fluoro-2-(3-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparado de manera análoga al ejemplo 1.3 a partir de 0,48 g de éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(3-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Rendimiento: 0.448 g

15 57.3. Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((cis)-3-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémica



estereoquímica relativa

20 Preparada de manera análoga al ejemplo 1.4 a partir de 0,445 g de ácido 4-[4-fluoro-2-(3-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y amoníaco. La separación en los isómeros racémicos cis y trans se realizó mediante HPLC.

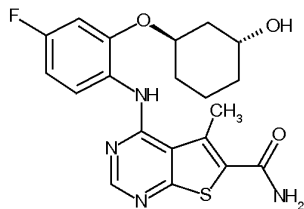
Rendimiento: 0,095 g (compuesto del título, isómero cis)

Espectro de masas de IEN: $m/z = 417 (M+H)^+$

T_r (HPLC): 1,3 min (procedimiento X)

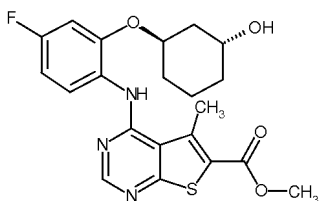
Ejemplo 58

Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((trans)-3-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémica



estereoquímica relativa

- 5 58.1. Éster metílico del ácido racémico 4-[4-fluoro-2-((trans)-3-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno [2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico



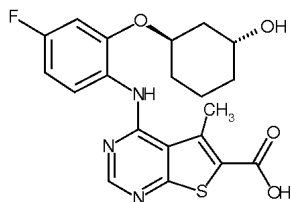
estereoquímica relativa

Preparado de manera análoga al ejemplo 1.1 a partir de 4,956 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 4,6 g de intermedio II en isopropanol.

Rendimiento: 6,1 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 432 (M+H)^+$

- 10 58.2. Ácido 4-[4-fluoro-2-((trans)-3-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico



estereoquímica relativa

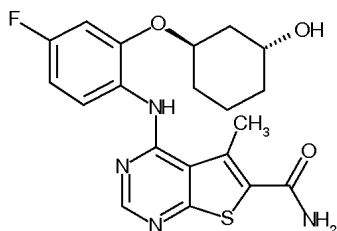
Se añadieron 2,665 g de hidróxido litio a una mezcla de 6,5 g de éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-((trans)-3-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico en 350 ml de agua y 70 ml de agua. La mezcla se agitó durante la noche. Después la mezcla se acidificó mediante la adición de ácido cítrico (10 % en agua) y se concentró. Se añadió agua y la mezcla se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó.

- 15

Rendimiento: 6,15 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 418 (M+H)^+$

58.3. Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((trans)-3-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



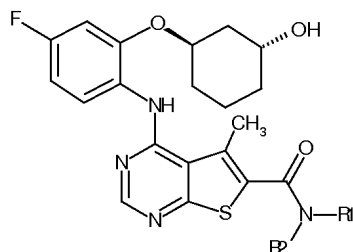
estereoquímica relativa

Preparada de manera análoga al ejemplo 1.4 a partir de 5,6 g de ácido 4-[4-fluoro-2-((trans)-3-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 100 ml de amoníaco (0,5 M en THF).

ES 2 547 905 T3

Rendimiento: 3,85 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 417 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 2,55 min (procedimiento A)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al 1.4.:

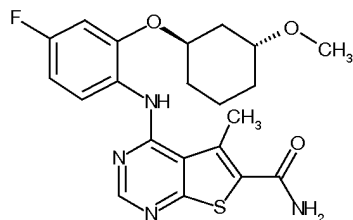


estereoquímica relativa

Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
66		Comp. 58.2	544 (M+H) ⁺	1,9 min (Procedimiento F)
67		Comp. 58.2	516 (M+H) ⁺	1,74 min (Procedimiento F)
68		Comp. 58.2	516 (M+H) ⁺	1,72 min (Procedimiento F)
70		Comp. 58.2	461 (M+H) ⁺	2,14 min (Procedimiento F)
72		Comp. 58.2	528 (M+H) ⁺	1,43 min (Procedimiento E)
74		Comp. 58.2	475 (M+H) ⁺	1,76 min (Procedimiento E)
75		Comp. 58.2	528 (M+H) ⁺	1,41 min (Procedimiento E)
77		Comp. 58.2	502 (M+H) ⁺	1,9 min (Procedimiento F)
78		Comp. 58.2	445 (M+H) ⁺	2,12 min (Procedimiento F)

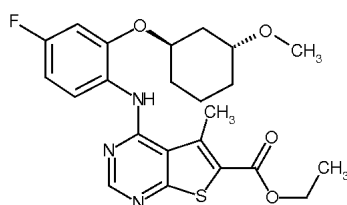
Ejemplo 79

Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((trans)-3-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémica



estereoquímica relativa

- 5 79.1. Éster etílico del ácido 4-[4-Fluoro-2-((trans)-3-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico

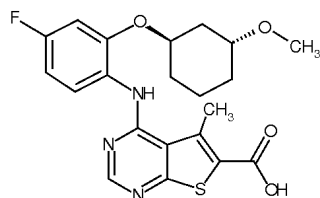


estereoquímica relativa

Preparado de manera análoga al ejemplo 1.1 a partir de 0,76 g de éster etílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 0,7 g de intermedio XXXXI en dioxano.

Rendimiento:	1,04 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 460 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	5,41 min (procedimiento C)

- 10 79.2. Ácido 4-[4-fluoro-2-((trans)-3-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico

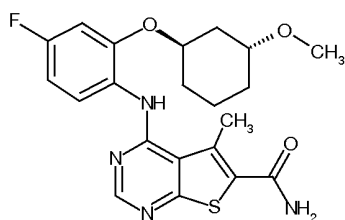


estereoquímica relativa

Preparado de manera análoga al 1.3 a partir de 1,02 g racémico 4-[4-fluoro-2--fenilamino]-5-metil ((trans)-3-metoxiciclohexiloxi) tieno [2,3-tf] pirimidin-6-carboxílico éster etílico del ácido

Rendimiento:	0,36 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 432 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	4,13 min (procedimiento C)

- 15 79.3 Ácido 4-[4-fluoro-2-((trans)-3-metoxiciclohexiloxi) fenilamino]-5-metiltieno [amida de ácido carboxílico 2,3-d]pirimidin-6-car-

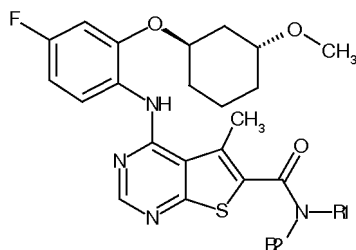


estereoquímica relativa

Preparado de manera análoga al ejemplo 1.4 a partir de 0,15 g de ácido 4-[4-fluoro-2-((trans)-3-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y amoníaco (7 M en metanol).

Rendimiento: 0,05 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 431 (M+H)^+$
 Tr (HPLC): 3,65 min (procedimiento C)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al 1.4.

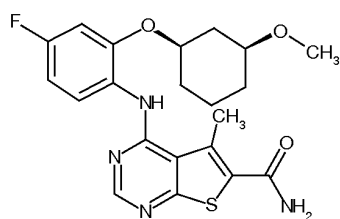


Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
83		Comp. 79.2	530 (M+H) ⁺	1,55 min (Procedimiento E)
84		Comp. 79.2	530 (M+H) ⁺	1,55 min (Procedimiento E)
85		Comp. 79.2	388 (M+H) ⁺	1,87 min (Procedimiento E)
87		Comp. 79.2	542 (M+H) ⁺	1,56 min (Procedimiento E)
88		Comp. 79.2	516 (M+H) ⁺	1,54 min (Procedimiento E)

5

Ejemplo 89

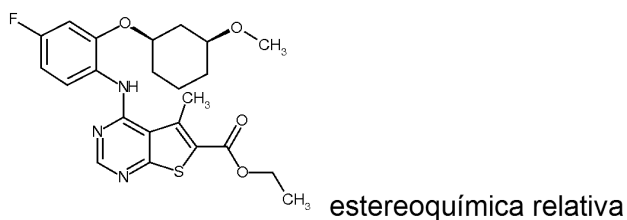
Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((cis)-3-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémica



estereoquímica relativa

10

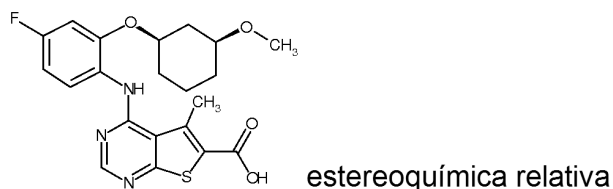
89.1. Éster etílico del ácido 4-[4-fluoro-2-((cis)-3-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico



5 Preparado de manera análoga al ejemplo 1.1 a partir de 0,52 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 0,43 g de intermedio XXXX en dioxano.

Rendimiento: 0,82 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 460 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 5,34 min (procedimiento C)

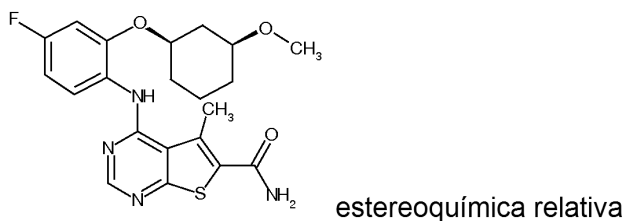
89.2. Ácido 4-[4-fluoro-2-((cis)-3-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico



Preparado de manera análoga al 1.3 a partir de 0,8 g de éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-((cis)-3-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico.

10 Rendimiento: 0,7 g

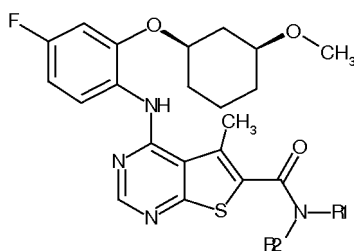
89.3. Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((cis)-3-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémica

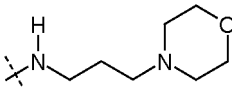
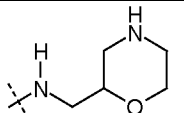
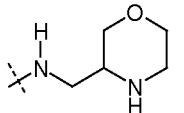
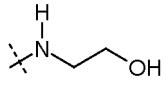
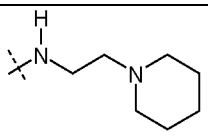
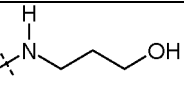
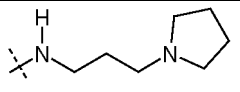
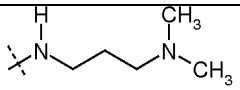
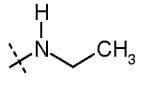


15 Preparada de manera análoga al ejemplo 1.4 a partir de 0,3 g de ácido 4-[4-fluoro-2-((cis)-3-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico y amoníaco (0,5 M en dioxano).

Rendimiento: 0,25 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 431 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 2,13 min (procedimiento I)

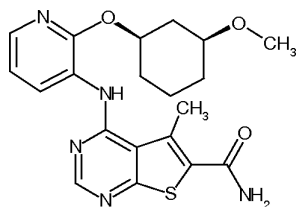
Los siguientes compuestos se preparó análoga al 1.4.:



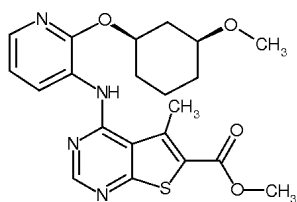
Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
97		Comp. 89.2	558 (M+H) ⁺	1,57min (Procedimiento E)
98		Comp. 89.2	530 (M+H) ⁺	1,55 min (Procedimiento E)
99		Comp. 89.2	530 (M+H) ⁺	1,56 min (Procedimiento E)
101		Comp. 89.2	475 (M+H) ⁺	1,92 min (Procedimiento E)
103		Comp. 89.2	542 (M+H) ⁺	1,59 min (Procedimiento E)
105		Comp. 89.2	489 (M+H) ⁺	1,94 min (Procedimiento E)
106		Comp. 89.2	542 (M+H) ⁺	1,57 min (Procedimiento E)
108		Comp. 89.2	516 (M+H) ⁺	1,31 min (Procedimiento X)
109		Comp. 89.2	459 (M+H) ⁺	2,0 min (Procedimiento E)

Ejemplo 110

Amida del ácido 4-[2-((cis)-3-metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metilieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémica



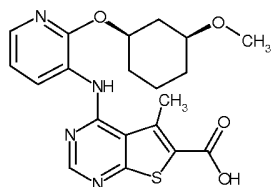
estereoquímica relativa _t

110.1. Ester metílico del ácido 4-[2-((cis)-3-metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico

estereoquímica relativa

5 Preparado de manera análoga al ejemplo 1.1 a partir de 2,22 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 1,669 g de intermedio XXXXII en dioxano.

Rendimiento:	1,82 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 429 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	5,08 min (procedimiento C)

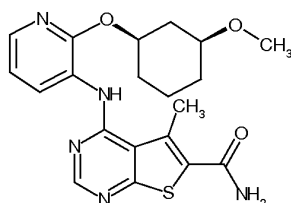
110.2. Ácido 4-[2-((cis)-3-metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico

estereoquímica relativa

Preparado de manera análoga al 1.3 partir de 1,82 g de éster metílico del ácido 4-[2-((cis)-3-metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico.

Rendimiento:	1,75 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 415 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	4,06 min (procedimiento C)

10 110.3. Amida del ácido 4-[2-((cis)-3-metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico

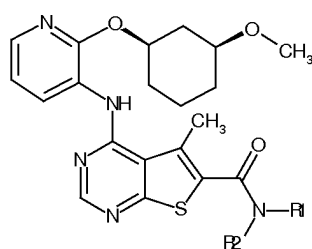


estereoquímica relativa

15 Preparada de manera análoga al ejemplo 1.4 a partir de 0,1 g de ácido 4-[2-((cis)-3-metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico y amoníaco (7 M en metanol) utilizando TBTU en lugar de HATU en DMF como disolvente.

Rendimiento:	0,078 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 414 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,32 min (procedimiento J)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al 1.4.:

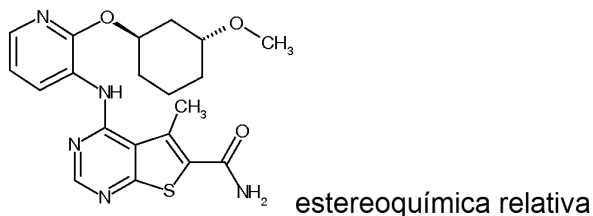


estereoquímica relativa

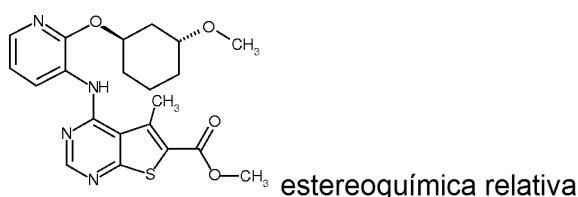
Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC(tiempo de retención)
118		Comp.110.2	541(M+H) ⁺	1,56 min (Procedimiento E)
119		Comp.110.2	513(M+H) ⁺	1,55 min (Procedimiento E)
120		Comp. 110.2	513 (M+H) ⁺	1,55 min (Procedimiento E)
122		Comp. 110.2	458 (M+H) ⁺	1,92 min (Procedimiento E)
124		Comp. 110.2	525 (M+H) ⁺	1,57 min (Procedimiento E)
126		Comp.110.2	472(M+H) ⁺	1.94min (Procedimiento E)
127		Comp.110.2	525(M+H) ⁺	1,56 min (Procedimiento E)
129		Comp.110.2	499(M+H) ⁺	1,55 min (Procedimiento E)
130		Comp.110.2	442(M+H) ⁺	2,01 min (Procedimiento E)

Ejemplo 131

Amida del ácido 4-[2-((trans)-3-metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémica



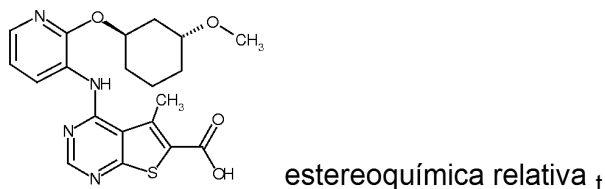
5 131.1. Éster metílico del ácido 4-[2-((trans)-3-metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico



Preparado de manera análoga al ejemplo 1.1 a partir de 1,48 g de éster etílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 1.1 g de intermedio XXXXIII en dioxano.

Rendimiento:	1,14 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 443 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,76 min (procedimiento H)

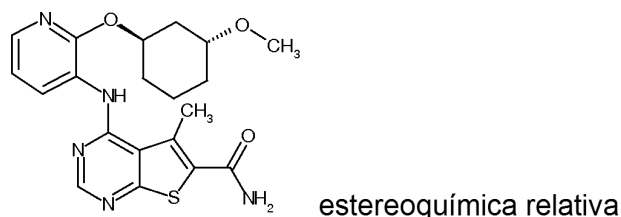
10 131.2. Ácido 4-[2-((trans)-3-metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico



Preparado de forma análoga al 1.3 a partir de 1,1 g de éster etílico del ácido 4-[2-((trans)-3-metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico.

Rendimiento:	0,92 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 415 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	4,15 min (procedimiento C)

15 131.3. Amida del ácido 4-[2-((trans)-3-metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico

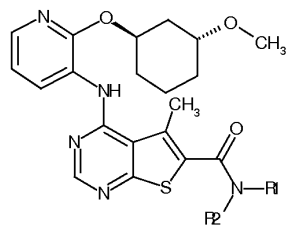


Preparada de manera análoga al ejemplo 1.4 a partir de 0,11 g de ácido 4-[2-((trans)-3-metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico racémico y amoníaco (7 M en metanol) utilizando TBTU en lugar de HATU en DMF como disolvente.

ES 2 547 905 T3

Rendimiento: 0,068 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 414 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 3,4 min (procedimiento C)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al 1.4.:

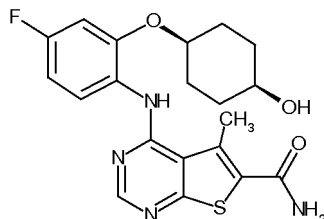


estereoquímica relativa

Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
139		Comp.131.2	541(M+H) ⁺	1,51 min (Procedimiento E)
140		Comp.131.2	513(M+H) ⁺	1,5 min (Procedimiento E)
141		Comp. 131.2	513 (M+H) ⁺	1,51 min (Procedimiento E)
143		Comp. 131.2	458 (M+H) ⁺	1,89 min (Procedimiento E)
145		Comp. 131.2	525 (M+H) ⁺	1,55 min (Procedimiento E)
147		Comp.131.2	472(M+H) ⁺	1.92min (Procedimiento E)
148		Comp.131.2	525(M+H) ⁺	1,53 min (Procedimiento E)
149		Comp.131.2	499(M+H) ⁺	1,5 min (Procedimiento E)

Ejemplo 150

Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((cis-4-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino)]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



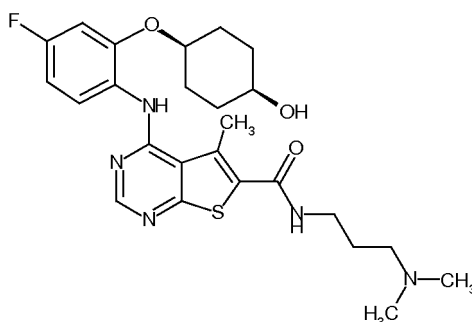
- 5 Se añadieron 0,064 g de borohidruro de sodio a una mezcla de 0,7 g de 4-(4-fluoro-2-(4-oxociclohexiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (Ejemplo 21) en 20 ml de metanol a 0°C. La mezcla se dejó calentar durante la noche. La mezcla de reacción se filtró. El sólido se recrystalizó en metanol caliente. La mezcla de los isómeros cis y trans se separó mediante HPLC.

Isómero cis:

Rendimiento:	0,412 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 417 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,28 min (procedimiento X)

Ejemplo 151

- 10 (3-Dimetilaminopropil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-4-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

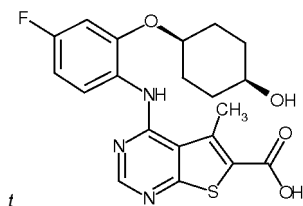


151.1. Éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-4-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

- 15

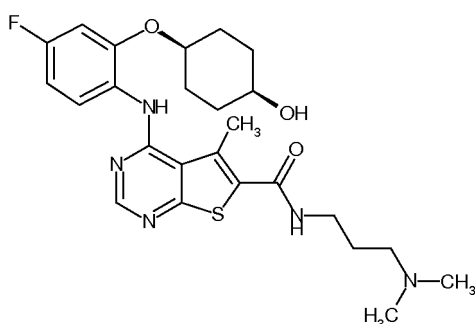
Preparado de manera análoga al ejemplo 1.1 a partir de 0.218 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 0,225 g de intermedio XXVI en dioxano.

Rendimiento: 0,301 g

151.2. Ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-4-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

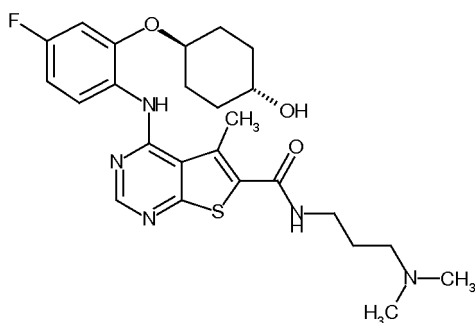
Preparado de manera análoga al 1.3 a partir de 0,301 g de éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-4-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

5 Rendimiento: 0,262 g

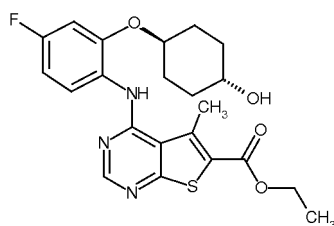
151.3. (3-Dimetilaminopropil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-4-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

10 Preparada de manera análoga al ejemplo 1.4 a partir de 0,11 g de ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-4-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico en DMF.

Rendimiento: 0,113 g
Espectro de masas de IEN: $m/z = 502 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 1,23 min (procedimiento X)

Ejemplo 152(3-Dimetilaminopropil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

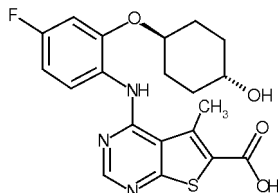
15 152.1. Éster etílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparado de manera análoga al ejemplo 1.1 a partir de 2,756 g de éster etílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 2 g de intermedio XXVII en dioxano.

Rendimiento: 2,85 g
Espectro de masas de IEN: $m/z = 446 (M+H)^+$

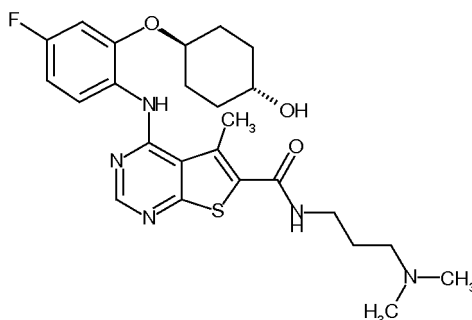
152.2. Ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-hidrox ciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



- 5 Preparado de forma análoga a 1.3 a partir de 2,8 g de éster etílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-hidrox ciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Rendimiento: 2,29 g
Espectro de masas de IEN: $m/z = 418 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 1,65 min (procedimiento K)

152.3. (3-Dimetilaminopropil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-hidrox ciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



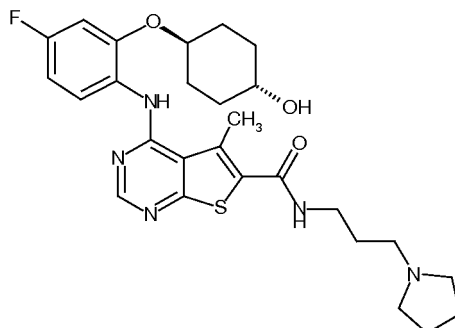
- 10 Se añadieron 0,072 g de EDC a una mezcla de 0,13 g de ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-hidrox ciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 0,054 g de N-hidroxisuccinimida en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera (2 veces). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó.

- 15 El residuo se trató con 2 ml de DMF y se añadieron 213 μ l de 3-dimetilaminopropilamina. La mezcla se agitó a ta durante 40 minutos y después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera (2 veces). La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y se pasó a través de una frita hidrófoba.

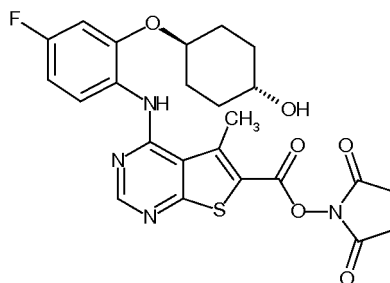
Rendimiento: 0,089 g
Espectro de masas de IEN: $m/z = 502 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 1,23 min (procedimiento X)

Ejemplo 153

(3-Pirrolidin-1-ilpropil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



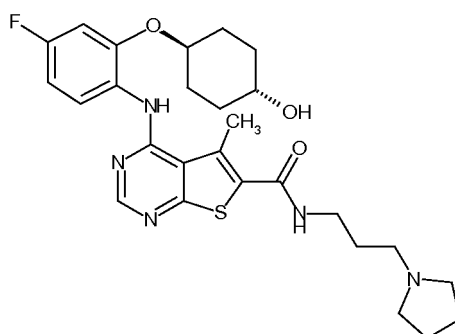
5 153.1



10 Se añadieron 0,309 g de EDC a una suspensión de 0,573 g de ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 0,231 g de N-hidroxisuccinimida en 5 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. A continuación se añadieron EtOAc y agua. La suspensión se filtró, el filtrado se separó y la fase acuosa se descartó. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera (2 veces) y agua. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en éter y se filtró. Los residuos se combinaron, se lavaron con éter adicional y se secaron con aire al vacío.

Rendimiento: 0,707 g

15 153.2. (3-Pirrolidin-1-ilpropil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



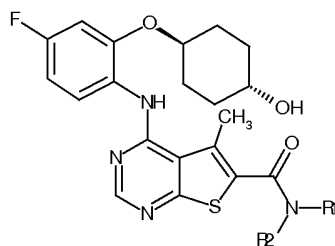
Se añadieron 175 µl de 3-pirrolidin-1-ilpropilamina a una solución de 0,12 g del compuesto 153.1 en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después se diluyó con EtOAc/H₂O. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con agua y éter. El sólido se disolvió en d₆-DMSO y se evaporó a sequedad (Genevac).

Rendimiento: 0,058 g

Espectro de masas de IEN: m/z = 528 (M+H)⁺

T_r (HPLC): 1,24 min (procedimiento X)

20 Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al 153.2.:

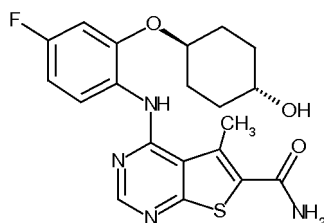


Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
154		Comp 153.1	544 (M+H) ⁺	1,23 min (Procedimiento X)
155		Comp. 153.1	461 (M+H) ⁺	1,25 min (Procedimiento X)
156		Comp. 153.1	525 (M+H) ⁺	1,23 min (Procedimiento X)
157		Comp. 153.1	528 (M+H) ⁺	1,24 min (Procedimiento X)

Ejemplo 158

Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

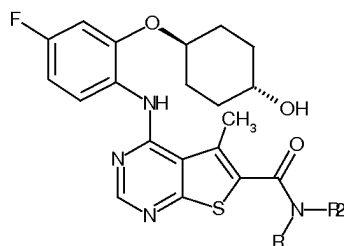
5



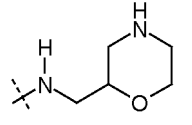
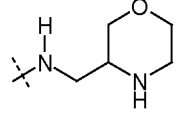
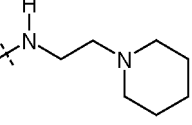
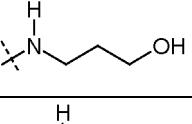
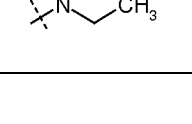
Preparada de manera análoga al ejemplo 1.4 a partir de 7 g de ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico en DMF.

Rendimiento: 2,82 g
 Espectro de masas de IEN: m/z = 417 (M+H)⁺
 T_r (HPLC): 1,62 min (procedimiento K)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al 1.4.:

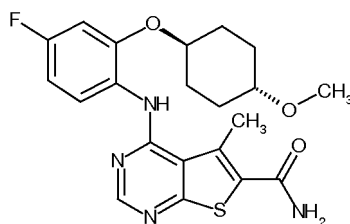


10

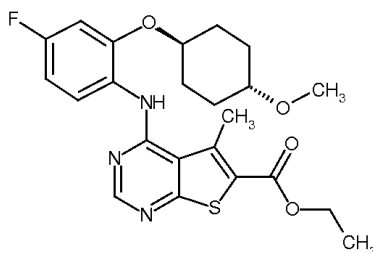
Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
166		Comp. 152.2	516 (M+H) ⁺	1,75 min (Procedimiento F)
167		Comp. 152.2	516 (M+H) ⁺	1,77 min (Procedimiento F)
170		Comp. 152.2	528 (M+H) ⁺	1,48 min (Procedimiento E)
172		Comp. 152.2	475(M+H) ⁺	1,8 min (Procedimiento E)
173		Comp. 152.2	445(M+H) ⁺	1,87 min (Procedimiento E)

Ejemplo 175

Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5 175.1. Éster etílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

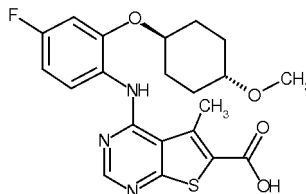


Preparado de manera análoga al ejemplo 1.1 a partir de 5,842 g de éster etílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 4,9 g de intermedio XXXXXVII en dioxano.

Rendimiento: 2,85 g

Espectro de masas de IEN: m/z = 446 (M+H)⁺

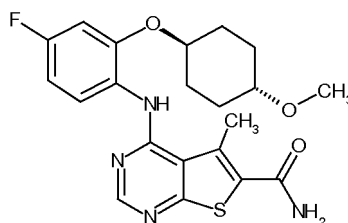
175.2. Ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparado de manera análoga al 58.2 a partir de 9,1 g de éster etílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Rendimiento: 6,8 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 432 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 3,17 min (procedimiento A)

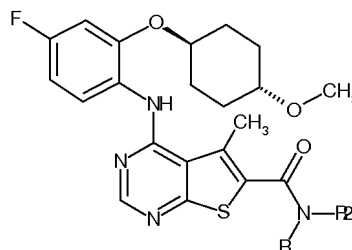
5 175.3. Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,1 g de ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y amoníaco (7 M en metanol).

Rendimiento: 0,072 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 431 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 1,39 min (procedimiento X)

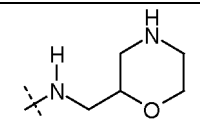
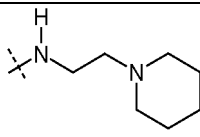
Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al 1.4.:



10

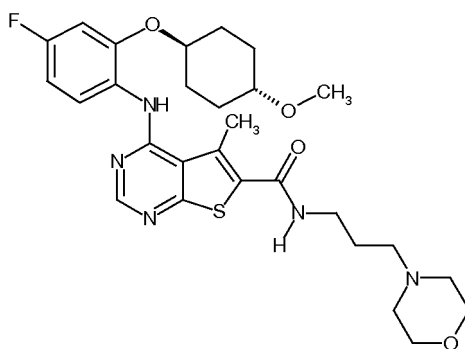
Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
176		Comp. 175.2	516 (M+H) ⁺	1,29 min (Procedimiento X)
177		Comp. 175.2	542 (M+H) ⁺	2,2 min (Procedimiento A)
179		Comp. 175.2	530 (M+H) ⁺	1,54 min (Procedimiento E)

(continuación)

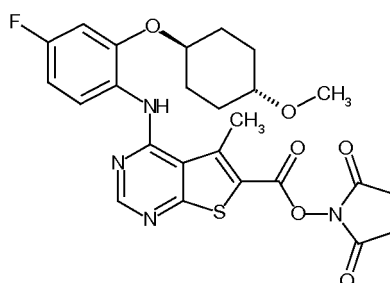
Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
180		Comp.175.2	530(M+H) ⁺	1,54 min (Procedimiento E)
190		Comp.175.2	542(M+H) ⁺	1,58 min (Procedimiento E)

Ejemplo 192

(3-Morfolin-4-ilpropil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5

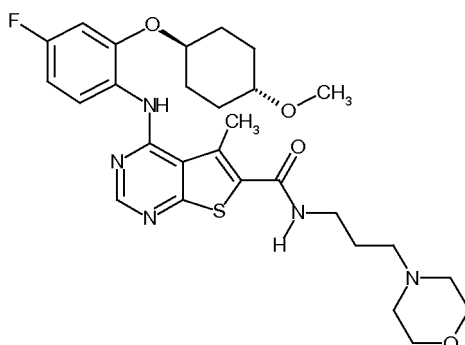
192.1

Preparada de manera análoga al 153.1 a partir de 0,267 g de ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 0,143 g de EDC.

10

Rendimiento: 0,232 g

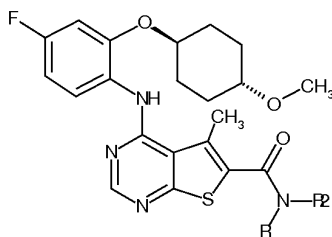
192.2. (3-Morfolin-4-ilpropil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparada de manera análoga al 153.2 a partir de 0,161 g del compuesto 192.1 y 222 µl de N-(3-aminopropil)morfolina.

Rendimiento: 0,130 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 558 (M+H)^+$
 Tr (HPLC): 1,29 min (procedimiento X)

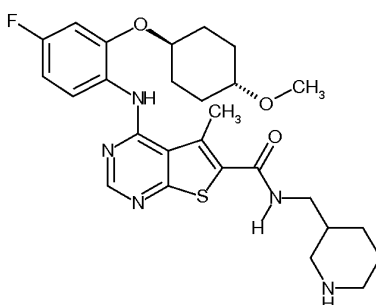
Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al 153.2.:



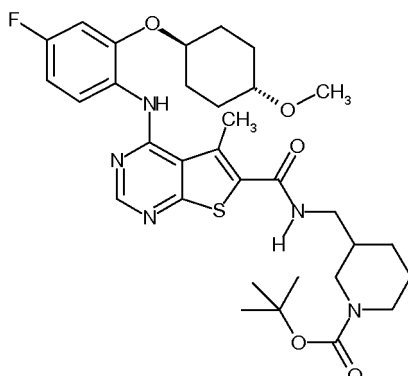
Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
193		Comp 192.1	502 (M+H) ⁺	1,29 min (Procedimiento X)
194		Comp. 192.1	542 (M+H) ⁺	1,3 min (Procedimiento X)
195		Comp. 192.1	489 (M+H) ⁺	1,37 min (Procedimiento X)
196		Comp. 192.1	475 (M+H) ⁺	1,35 min (Procedimiento X)
197		Comp.192.1	539(M+H) ⁺	1,3 min (Procedimiento X)
198		Comp.192.1	571(M+H) ⁺	1,24 min (Procedimiento X)

5 **Ejemplo 200**

(Piperidin-3-ilmetil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



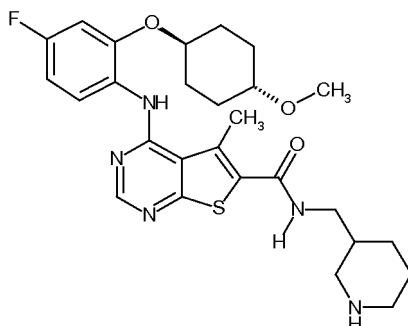
200.1. Éster *tert*-butílico del ácido 3-[(4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonil)amino]metilpiperidin-1-carboxílico



5 Preparado de manera análoga al 153.2 a partir de 0,1 g de compuesto 192.1 y 0,15 g de éster *tert*-butílico del ácido 3-aminometilpiperidin-1-carboxílico

Rendimiento: 0,119 g

200.2. (Piperidin-3-ilmetil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



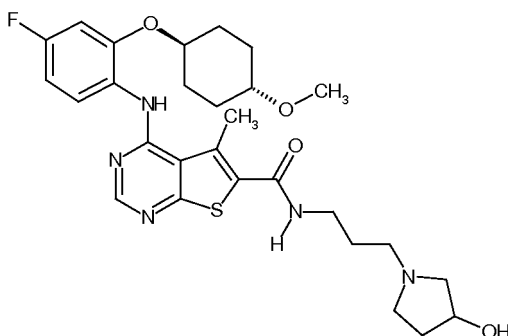
10 Preparada de manera análoga al IV.2 a partir de 0,119 g de éster *tert*-butílico del ácido 3-[(4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonil)amino]metilpiperidin-1-carboxílico.

Rendimiento: 0,059 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 558 (M+H)^+$

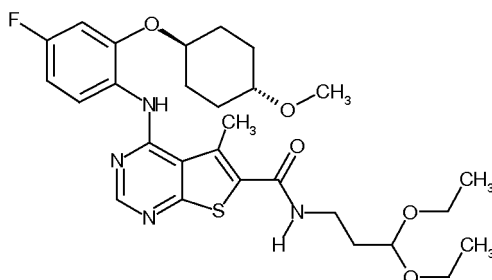
Ejemplo 201

[3-(3hidroxiirrolidin-1-il)propil]amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



15

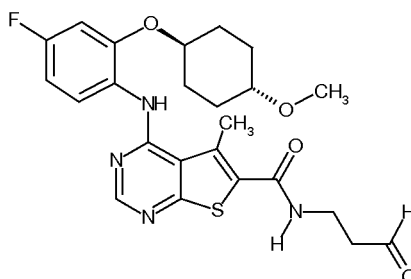
201.1. (3,3-dietoxipropil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5 Preparada de manera análoga al 153.2 a partir de 0.287 g de compuesto 192.1 y 437 μ l de 1-amino-3,3-dietoxipropano.

Rendimiento: 0,266 g

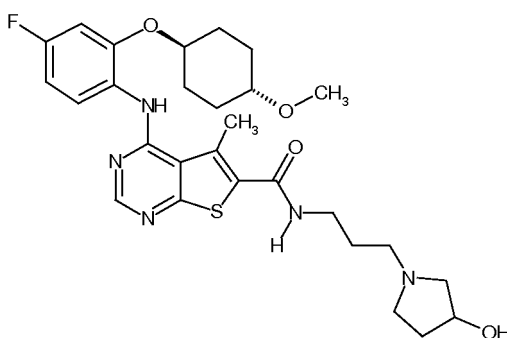
201.2. (3-oxopropil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



10 Una mezcla de 0,261 g del compuesto 201.1 y ácido *p*-toluenosulfónico en 3 ml de acetona se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después se añadieron cloruro de metileno y solución acuosa de carbonato de potasio (10 %) y la mezcla se agitó. Después, la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El filtrado se evaporó.

Rendimiento: 0,213 g

15 201.3. [3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-propil]amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



20 Se añadieron 0,155 g de triacetoxiborohidruro de sodio a una solución de 0,21 g de (3-oxopropil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-tienometil-[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 43 μ l de 3-pirrolidinol en cloruro de metileno seguido de la adición de 49 μ l de ácido acético. La mezcla se agitó a ta durante la noche, se diluyó con cloruro de metileno y después se lavó con K_2CO_3 acuoso al 10 %. La mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba El filtrado se evaporó y se purificó mediante cromatografía.

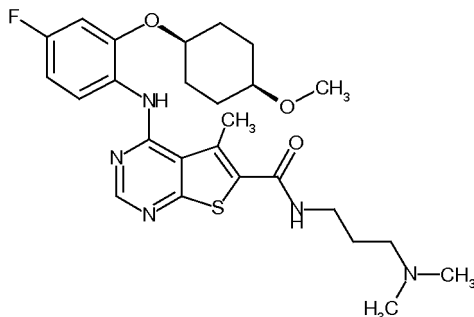
Rendimiento: 0,15 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 558 (M+H)^+$

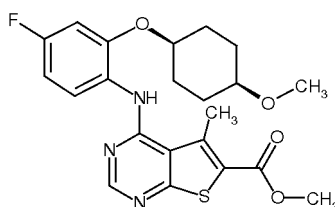
T_r (HPLC): 1,28 min (procedimiento X)

Ejemplo 202

(3-Dimetilaminopropil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



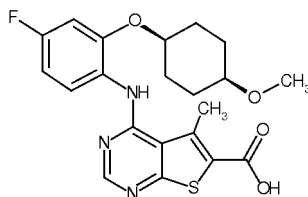
5 202.1. Éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparado de manera análoga al ejemplo 1.1 a partir de 0,507 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 0,5 g de intermedio XXXXXVIII en dioxano.

Rendimiento:	0,905 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 446 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	2,22 min (procedimiento K)

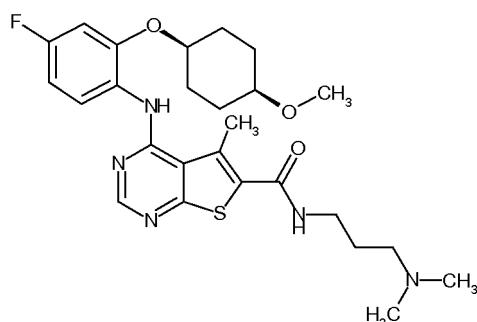
10 202.2. Ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparado de manera análoga al 1.3 a partir de 0,85 g de éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Rendimiento:	0,753 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 432 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	3,22 min (procedimiento A)

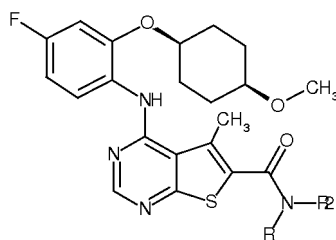
202.3. (3-Dimetilaminopropil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5 Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,1 g de ácido 1,4 4-[4-fluoro-2-(cis-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 42 µl de N,N- dimetil-1,3-propanodiamina.

Rendimiento: 0,097 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 516 (M+H)^+$
 Tr (HPLC): 1,34 min (procedimiento K)

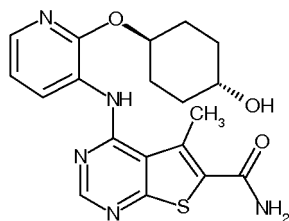
El siguiente compuesto se preparó de manera análoga al 1.4.:



Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
203		Comp. 202.2	489(M+H) ⁺	1,83 min (Procedimiento K)

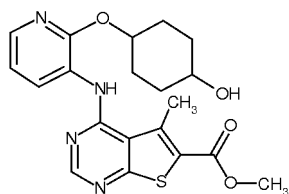
Ejemplo 204

Amida del ácido 4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



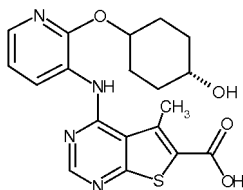
10

204.1. Éster metílico del ácido 4-[2-(4-hidroxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



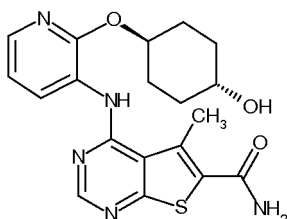
Preparado de manera análoga al ejemplo 1.1 a partir de 1,78 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 1,53 g de intermedio XXXXXIX en dioxano.

Rendimiento: 1,8 g

204.2. Ácido 4-[2-(4-hidroxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

5 Preparado de manera análoga al 1.3 a partir de 0,363 g de éster metílico del ácido 4-[2-(4-hidroxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Rendimiento: 0,221 g

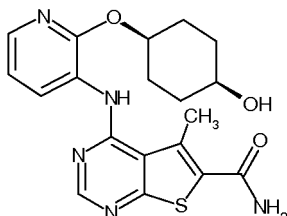
204.3. Amida del ácido 4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

10 Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,1 g de ácido 4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y amoníaco en metanol (7 M) en DMF. Se separó del isómero cis mediante cromatografía.

Rendimiento: 0,008 g

Ejemplo 205Amida de ácido 4-[2-(cis-4-hidroxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

15



Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,1 g de ácido 4-[2-(4-hidroxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y amoníaco en metanol (7 M) en DMF. Se separó del isómero trans mediante cromatografía.

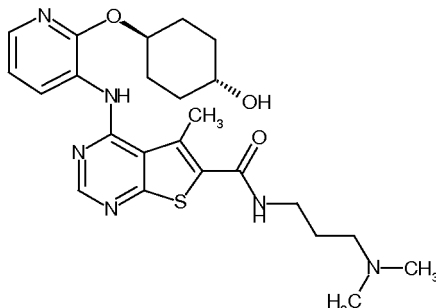
Rendimiento: 0,009 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 400 (M+H)^+$ T_r (HPLC): 1,26 min (procedimiento K)

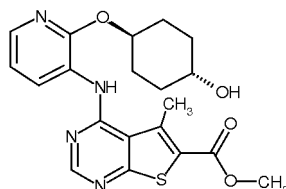
20

Ejemplo 206

(3-Dimetilaminopropil)amida del ácido 4-[2-trans-4-hidrox ciclohexiloxi]piridin-3-ilamino]-5-metilieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5 206.1. Ester metílico del ácido 4-[2-(trans-4-hidrox ciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metilieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

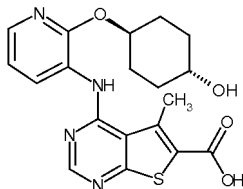


Preparado de manera análoga al ejemplo 1.1 a partir de 0,262 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metilieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 0,203 g de intermedio XXXXXX en dioxano.

Rendimiento: 0,352 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 415 (M+H)^+$

10 206.2. Ácido 4-[2-trans-4-hidrox ciclohexiloxi]piridin-3-ilamino]-5-metilieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

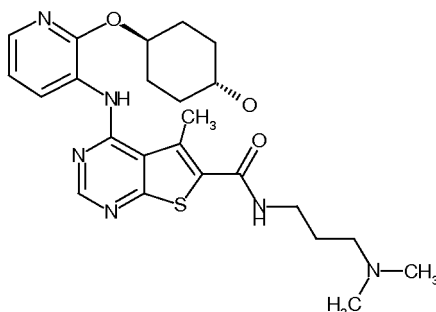


Preparado de manera análoga al 58.2 a partir de 0,352 g de éster metílico del ácido 4-[2-(trans-4-hidrox ciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metilieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Rendimiento: 0,083 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 401 (M+H)^+$

15 206.3. (3-Dimetilaminopropil)amida del ácido 4-[2-(trans-4-hidrox ciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metilieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,083 g de ácido 4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 26 µl de N,N-dimetil-1,3-propanodiamina en THF utilizando TBTU en lugar de HATU.

Rendimiento: 0,077 g

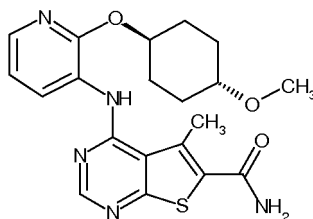
(continuación)

Espectro de masas de IEN: $m/z = 485 (M+H)^+$

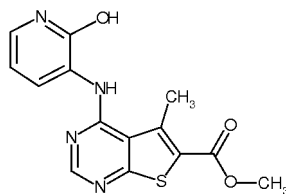
T_r (HPLC): 1,91 min (procedimiento A)

5 Ejemplo 207

Amida de ácido 4-[2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



207.1. Éster metílico del ácido 4-(2-hidroxipiridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

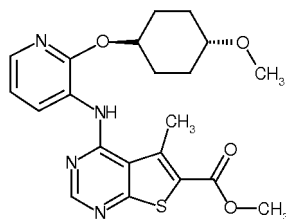


- 10 Preparado de manera análoga al ejemplo 1.1 a partir de 0,2 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 0,1 g de 3-aminopiridin-2-ol en dioxano.

Rendimiento: 0,258 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 317 (M+H)^+$

207.2. Éster metílico del ácido 4-[2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

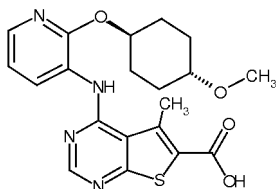


- 15 Preparado de manera análoga al ejemplo XVI. 1 a partir de 1,215 g de éster metílico del ácido 4-(2-piridinhidroxi-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 0,6 g de cis-4-metoxiciclohexanol utilizando DTAD y trifetilfosfina (unida poliméricamente, de Aldrich).

Rendimiento: 0,24 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 429 (M+H)^+$

207.3. Ácido 4-[2-trans-4-metoxiciclohexiloxi]piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

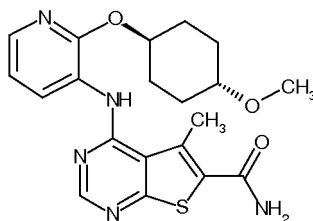


Preparado de manera análoga al 1.3 a partir de 0,24 g de éster metílico del ácido 4-[2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Rendimiento: 0,21 g

207.4. Amida del ácido 4-[2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

5

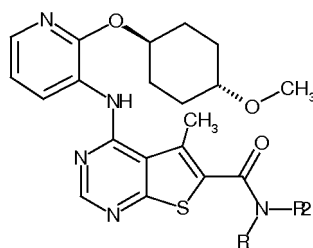


Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,005 g de ácido 4-[2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y amoníaco (0,5 M en THF) en DMF utilizando TBTU en lugar de HATU.

Rendimiento: 0,034 g

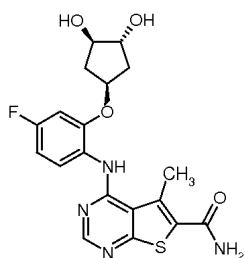
Espectro de masas de IEN: $m/z = 414 (M+H)^+$

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al 1.4.:

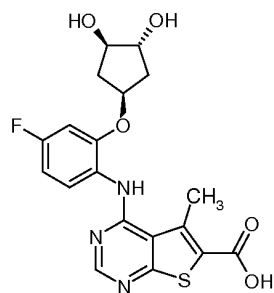


Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
208		Comp. 207.3	428 (M+H) ⁺	1,83 min (Procedimiento K)
209		Comp. 207.3	458 (M+H) ⁺	1,83 min (Procedimiento K)
210		Comp. 207.3	499 (M+H) ⁺	1,83 min (Procedimiento K)

10 **Ejemplo 211**



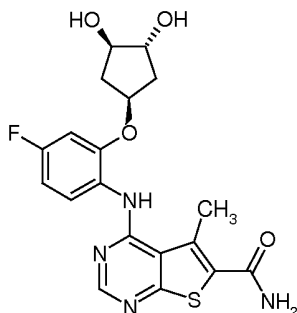
estereoquímica relativa

211.1

estereoquímica relativa

5 Se calentaron el intermedio XXXXXXI (243 mg), 4-cloro-5-metilieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (250 mg) y ácido *p*-toluenosulfónico (20 mg) en dioxano (3,0 ml) a 110°C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y NH₄OH, se separó y se filtró. El sólido se lavó con DCM y agua. El filtrado se separó y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua y se filtró. Los sólidos combinados se lavaron con agua y éter dietílico luego se secó al vacío para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 366 mg

211.2

estereoquímica relativa

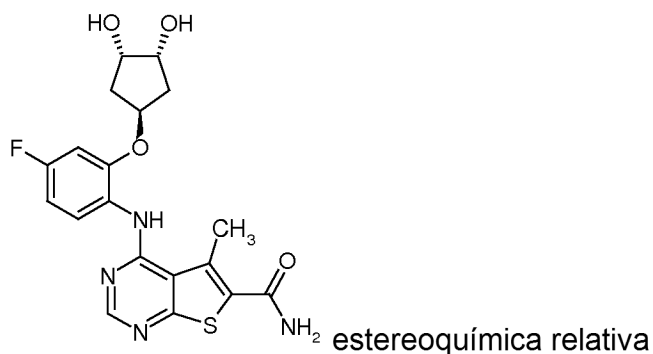
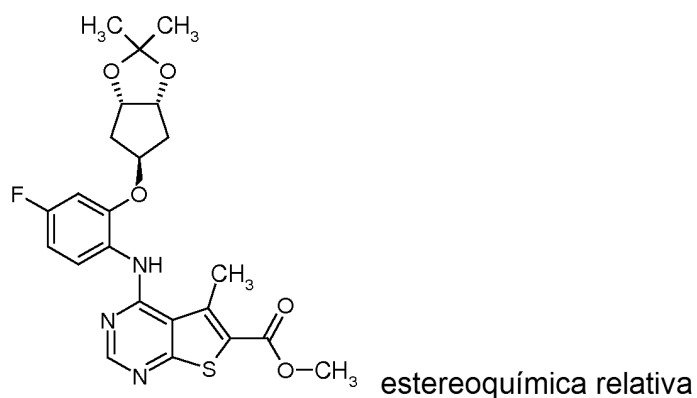
10 Se añadió hidróxido de sodio acuoso 2,0 M a una mezcla del compuesto 211.1 (366 mg) en etanol (4,0 ml) y THF (4,0 ml) y se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se diluyó con KHSO₄ acuoso al 10 % y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua y éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 342 mg

15 211.3

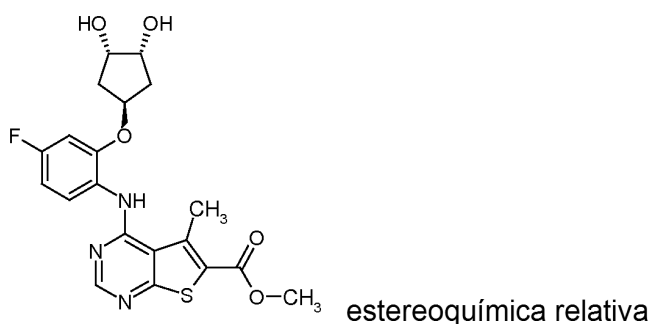
20 Se añadió HATU (388 mg) a 0°C a una mezcla del compuesto 211.2 (356 mg) y DIPEA (178 µl) en DMF (4,0 ml). Después de 30 min se añadió NH₃ 7 M en metanol (2,0 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOAc y agua, después se suspendió en etanol y se evaporó al vacío. El residuo se suspendió en metanol, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento:	200 mg
IEN-EM:	m/z = 419 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,19 min (procedimiento X)

Ejemplo 212**Ejemplo 212.1**

- 5 Se calentaron el intermedio XXXXV (379 mg), éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (344 mg) y ácido *p*-toluenosulfónico (27 mg) en dioxano (5,0 ml) a 110°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con K₂CO₃ acuoso al 10 % y salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se suspendió en metanol y se filtró para proporcionar el producto deseado.

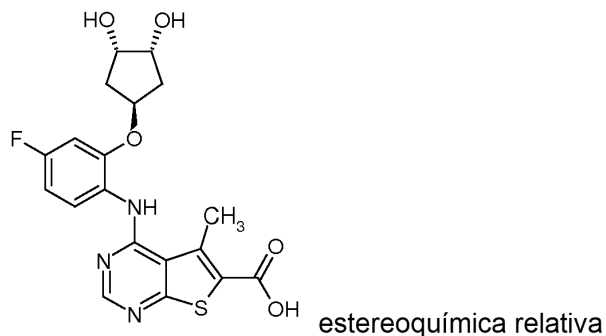
Rendimiento: 428 mg

10 212.2

- 15 Se añadió HCl acuoso 2 M (10,0 ml) al compuesto 212.1 (672 mg) en THF (10,0 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre cloruro de metileno e hidróxido de sodio acuoso 2 M. La mezcla se filtró. La torta del filtro se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado.

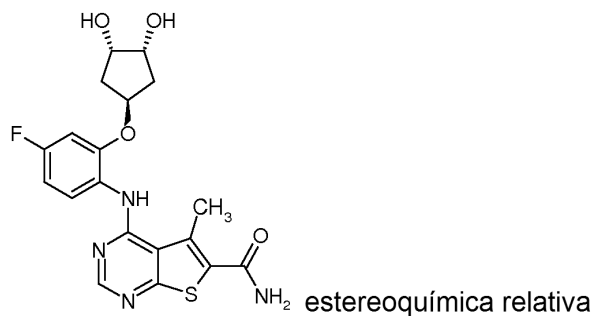
Rendimiento: 406 mg

IEN-EM: m/z = 434 (M+H)⁺

212.3

Preparado de manera análoga al 1.3 a partir de 0.333 g de compuesto 212.2.

Rendimiento: 250 mg

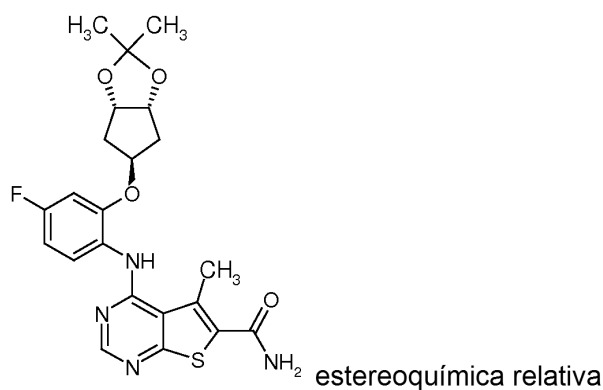
5 212.4

Preparado de manera análoga al 1.4 a partir de 0,249 g del compuesto 212.3 y amoníaco (7 M en metanol).

Rendimiento: 183 mg

IEN-EM: $m/z = 419 (M+H)^+$

T_r (HPLC): 1,2 min (procedimiento X)

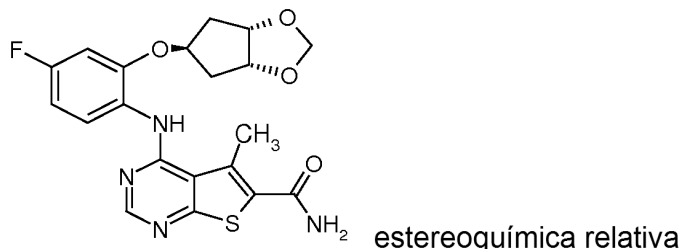
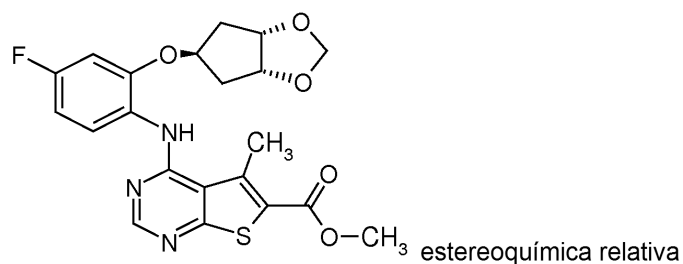
Ejemplo 213

- 10 Una mezcla del compuesto 212.4 (84 mg), 2,2-dimetoxipropano (1,0 ml) y ácido *p*-toluenosulfónico (16 mg) en DMF (1,0 ml) se agitó a *ta* durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con K_2CO_3 acuoso al 10 % y agua. La capa orgánica se concentró al vacío. Después de triturarse con éter dietílico, el residuo se calentó en metanol/agua, se dejó enfriar y se filtró para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 60 mg

IEN-EM: $m/z = 459 (M+H)^+$

(continuación)
 T_r (HPLC): 1,4 min (procedimiento X)

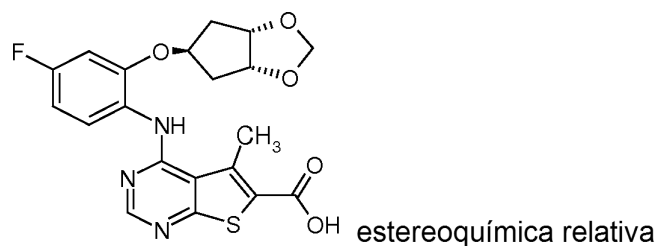
Ejemplo 214214.1

5

Se calentaron el intermedio XXXXVI (89 mg), éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (83 mg) y ácido *p*-toluenosulfónico (7 mg) en dioxano (1,0 ml) a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y NH₃ acuoso 3 M y se pasó a través de una frita hidrófoba. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se suspendió en metanol y se filtró para proporcionar el producto deseado.

10

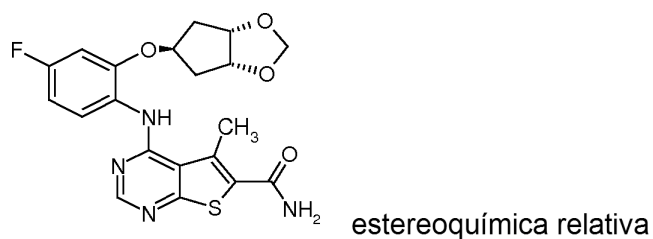
Rendimiento: 128 mg
 IEN-EM: m/z = 446 (M+H)⁺

214.2

Se calentaron a reflujo el compuesto 214.1 (126 mg) en etanol (1,0 ml), THF (1,0 ml) e hidróxido de sodio acuoso 2 M (0,7 ml) durante 1,5 h, se añadió HCl acuoso 2 M a la mezcla de reacción y se filtró. La torta del filtro se suspendió en etanol y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado.

15

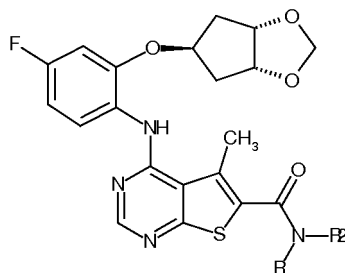
Rendimiento: 119 mg

214.3

5 Se añadió HATU (123 mg) a 0°C a una mezcla del compuesto 214.2 (116 mg) y DIPEA (56 µl) en DMF (1,5 ml). Después de 30 min se añadió NH₃ 7 M en metanol (0,7 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se volvió a evaporar en tolueno. El residuo se suspendió en metanol, se calentó a reflujo y se enfrió. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con éter dietílico para proporcionar el producto deseado.

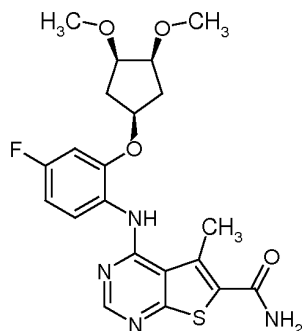
Rendimiento: 86 mg
 IEN-EM: m/z = 431 (M+H)⁺
 T_r HPLC-EM: 1,32 min (procedimiento X)

El siguiente compuesto se preparó de manera análoga al 1.4.:



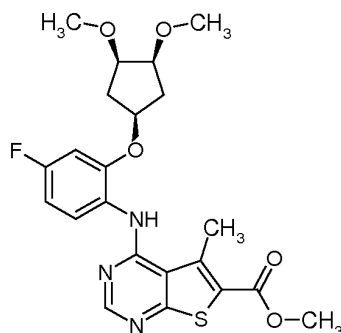
Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
215		Comp. 214.2	516 (M+H) ⁺	1,93 min (Procedimiento A)

Ejemplo 216



estereoquímica relativa

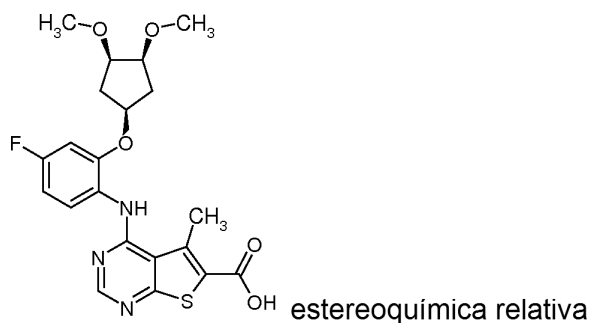
10 216.1



estereoquímica relativa

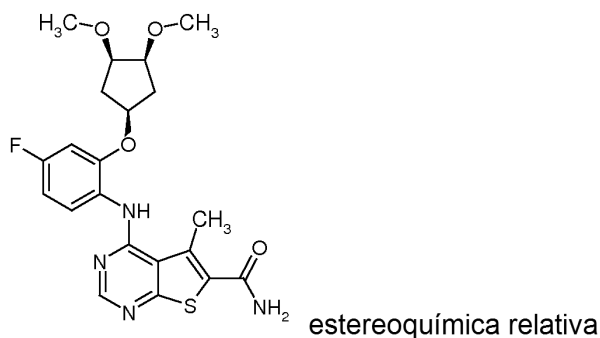
15 Se calentaron el Intermedio XXXXVII (360 mg), éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (285 mg) y ácido *p*-toluenosulfónico (22 mg) en dioxano (3,0 ml) a 110°C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con cloruro de metileno y K₂CO₃ acuoso al 10 % y se pasó a través de una fritta hidrófoba. La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 430 mg

216.2

5 Se calentaron a reflujo el compuesto 216.1 (430 mg) en metanol (5,0 ml), THF (5,0 ml) e hidróxido de sodio acuoso 2 M (2,4 ml) durante 20 min. Después de la adición de HCl acuoso 2 M, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se suspendió en agua, se filtró y se lavó con agua. La torta del filtro se volvió a evaporar en etanol. El residuo se trituró con metanol caliente, se enfrió, se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 346 mg

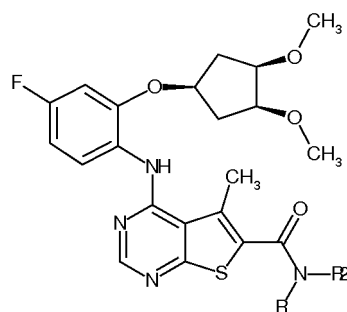
216.3

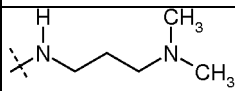
10 Se añadió HATU (91 mg) a 0°C a una mezcla del compuesto 216.2 (90 mg) y DIPEA (42 µl) en DMF (1,0 ml). Después de 30 min se añadió NH₃ 7 M en metanol (1,0 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con etanol y agua, se filtró y se lavó con agua y éter dietílico. La torta del filtro se volvió a evaporar a partir de DMSO para proporcionar el producto deseado.

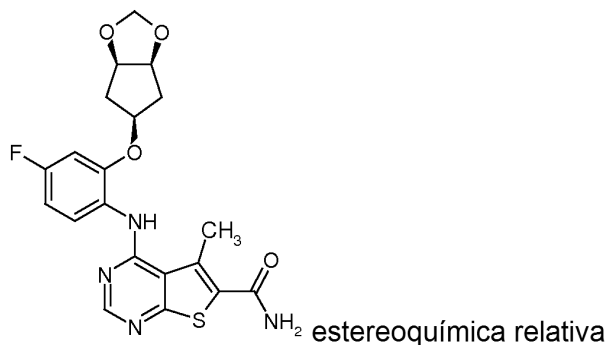
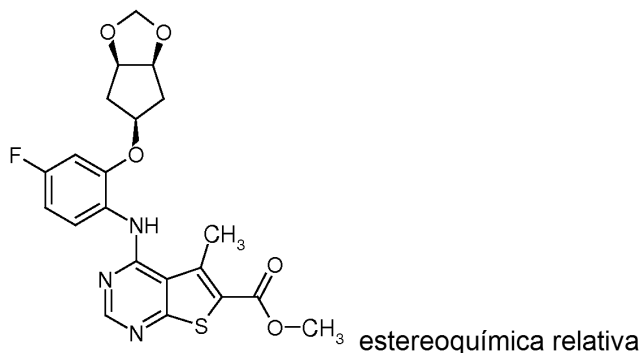
15

Rendimiento:	20 mg
IEN-EM:	m/z = 447 (M+H) ⁺
T _r HPLC-EM:	1,31 min (procedimiento X)

El siguiente compuesto se preparó de manera análoga al 1.4.:



Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
217		Comp. 216.2	532 (M+H) ⁺	1,25 min (Procedimiento X)

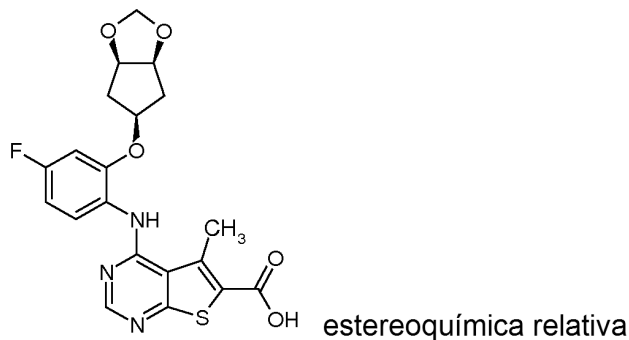
Ejemplo 218218.1

5

Se calentaron el intermedio XXXXVIII (139 mg), éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (128 mg) y ácido *p*-toluenosulfónico (10 mg) en dioxano (2,0 ml) a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se trató con DCM y K₂CO₃ acuoso al 10 %. La mezcla se separó. La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se trituró con MeOH para proporcionar el producto deseado.

10

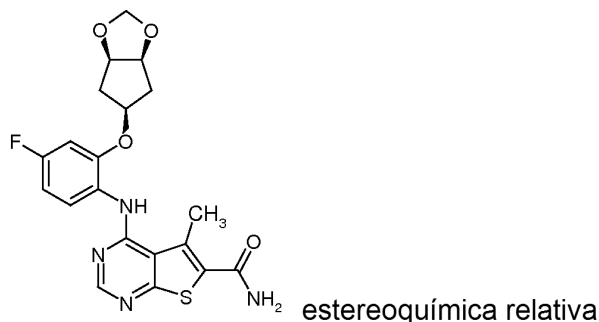
Rendimiento: 194 mg

218.2

15

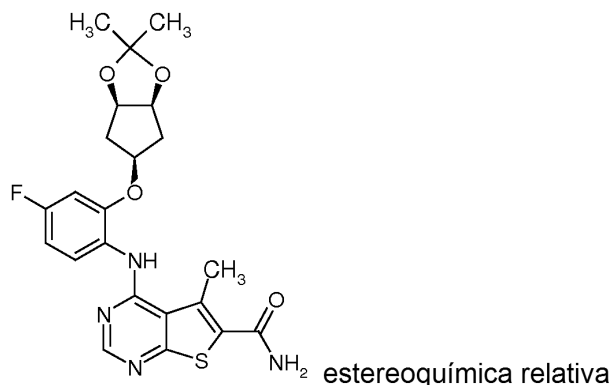
Se calentaron a reflujo el compuesto 218.1 (194 mg) en MeOH (2,5 ml), THF (2,5 ml) e hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,0 ml) se calentaron durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se concentró al vacío. El producto en bruto se trató con HCl acuoso 2 M y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua, se suspendió en EtOH y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 153 mg

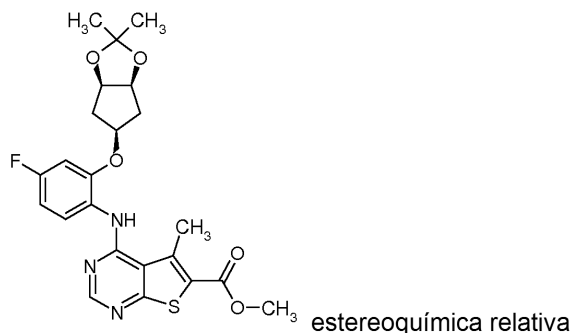
218.3

- 5 Se añadió HATU (158 mg) a 0°C a una mezcla del compuesto 218.2 (150 mg) y DIPEA (72 µl) en DMF (1,5 ml). Después de 30 min se añadió NH₃ 7 M en metanol (0,75 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua y éter dietílico y se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 50 mg
 Espectro de masas de IEN: m/z = 431 (M+H)⁺
 T_r HPLC-EM: 1,29 min (procedimiento X)

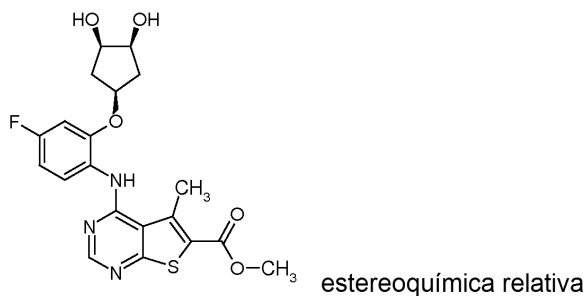
Ejemplo 219

10

219.1

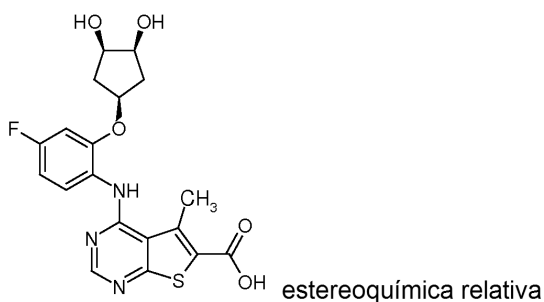
- 15 Se calentaron el intermedio XXXXIX (363 mg), éster metílico del ácido 4-cloro-5-metilieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (330 mg) y ácido *p*-toluenosulfónico (26 mg) en dioxano (5,0 ml) a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se trató con EtOAc y K₂CO₃ acuoso al 10 %. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con éter dietílico. El filtrado se separó. La capa orgánica se concentró al vacío. El producto en bruto se suspendió en metanol y se filtró para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 615 mg

219.2

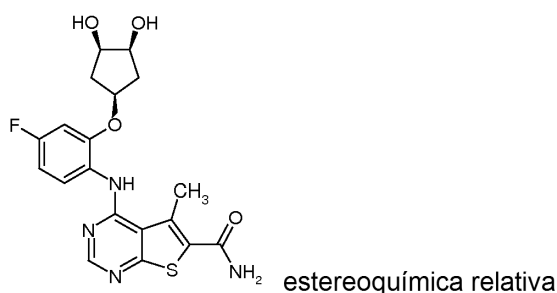
5 Se añadió HCl acuoso 2 M (10,0 ml) al compuesto 219.1 (644 mg) en THF (10,0 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 20 min, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre cloruro de metileno y K_2CO_3 acuoso al 10 %. La mezcla se filtró. La torta del filtro se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 531 mg
IEN-EM: m/z = 434 (M+H)⁺

219.3

10 Se agitó el compuesto 219.2 (448 mg) en EtOH (5,0 ml), THF (5,0 ml) e hidróxido de sodio acuoso 2 M (3,0 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se trató con $KHSO_4$ acuoso al 10 % y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua y éter dietílico y se secó para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 372 mg

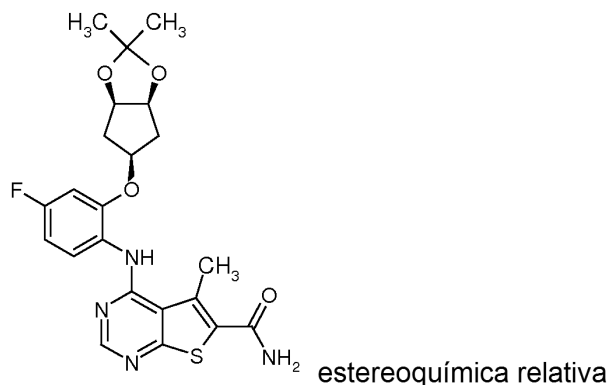
219.4

15 Se añadió HATU (91 mg) a 0°C a una mezcla de compuesto 219.3 (82 mg) y DIPEA (42 µl) en DMF (1,0 ml). Después de 30 min, se añadió NH_3 7 M en metanol (0,5 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y agua. La mezcla resultante se filtró. La torta del filtro se lavó con éter dietílico, agua y éter dietílico para proporcionar el producto deseado.

20

Rendimiento: 46 mg
IEN-EM: m/z = 419 (M+H)⁺
 T_r HPLC-EM: 1,21 min (procedimiento X)

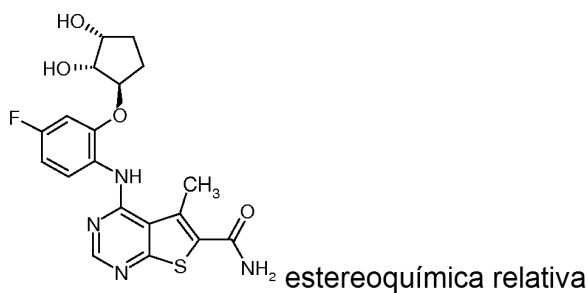
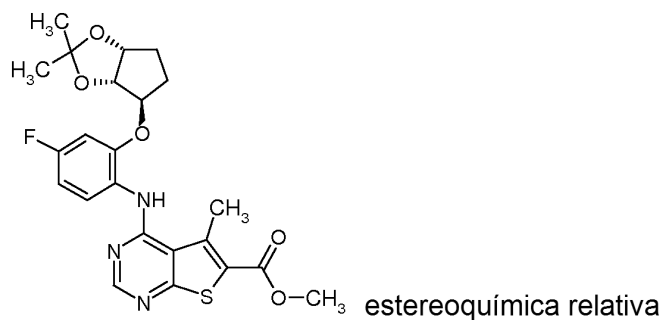
Ejemplo 220



5 Una mezcla del compuesto 219.4 (218 mg), 2,2-dimetoxipropan (1,0 ml) y ácido *p*-toluenosulfónico (20 mg) en DMF (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (20 mg) adicional y se continuó agitando a 60°C durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con K₂CO₃ acuoso al 10 % y metanol. La mezcla se filtró para proporcionar el producto deseado.

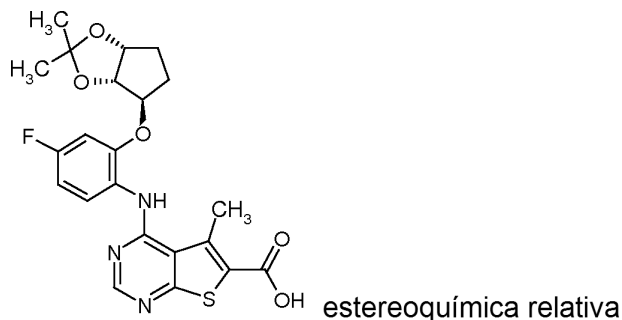
Rendimiento:	177 mg
IEN-EM:	m/z = 459 (M+H) ⁺
T _r HPLC-EM:	1,35 min (procedimiento X)

Ejemplo 221

221.1

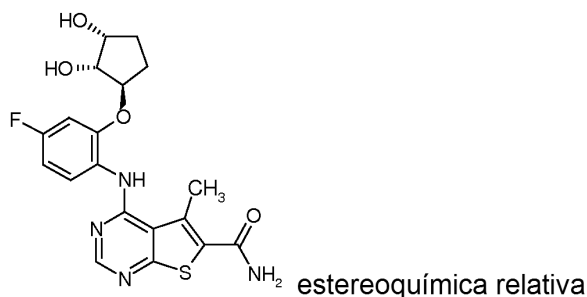
10 Se calentaron el intermedio XXXXX (505 mg), éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (385 mg) y ácido *p*-toluenosulfónico (60 mg) en dioxano (5,0 ml) a 110°C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y K₂CO₃ acuoso al 10 % y salmuera. La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol para proporcionar el producto deseado.

15 Rendimiento: 488 mg

221.2

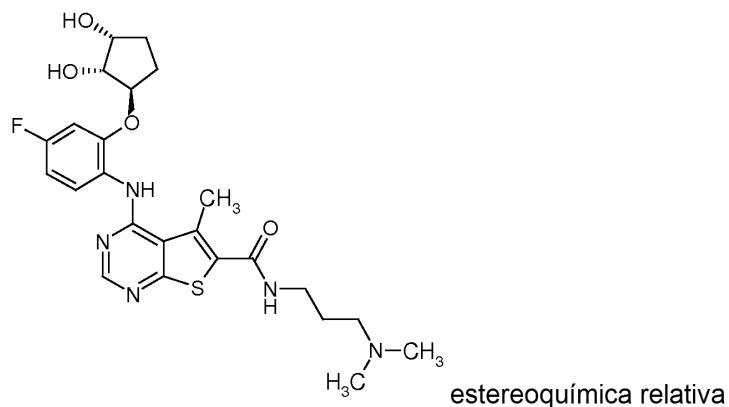
5 Se agitaron a reflujo el compuesto 221.1 (488 mg) en metanol (5,0 ml), THF (5,0 ml) e hidróxido de sodio acuoso 2 M (2,6 ml) durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se trató con KHSO₄ acuoso al 10 %. La mezcla se filtró. La torta del filtro se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 600 mg

221.3

10 Se añadió HATU (228 mg) a 0°C a una mezcla de compuesto 221.2 (230 mg) y DIPEA (104 µl) en DMF (3,0 ml). Después de 30 min se añadió NH₃ 7 M en metanol (1,5 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con THF (3,0 ml) y HCl acuoso 2 M (3 ml) a reflujo durante 20 min. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua y éter dietílico para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 134 mg
 IEN-EM: m/z = 419 (M+H)⁺
 T_r HPLC-EM: 1,21 min (procedimiento X)

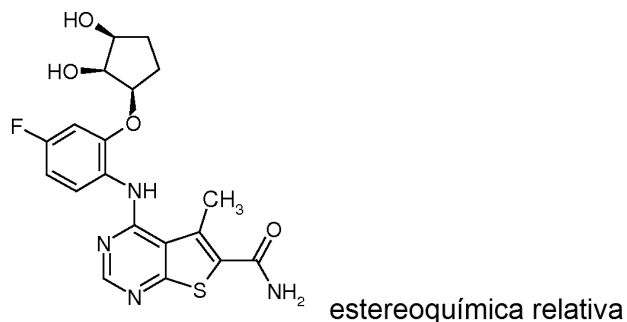
Ejemplo 222

15 Se añadió HATU (228 mg) a 0°C a una mezcla del compuesto 221.2 (230 mg) y DIPEA (104 µl) en DMF (3,0 ml). Después de 30 min se añadió 3-dimetilaminopropilamina (315 µl), la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con THF (3,0 ml) y HCl acuoso 2 M (3 ml) a reflujo durante 20 min. La mezcla se repartió entre EtOAc y K₂CO₃ acuoso al

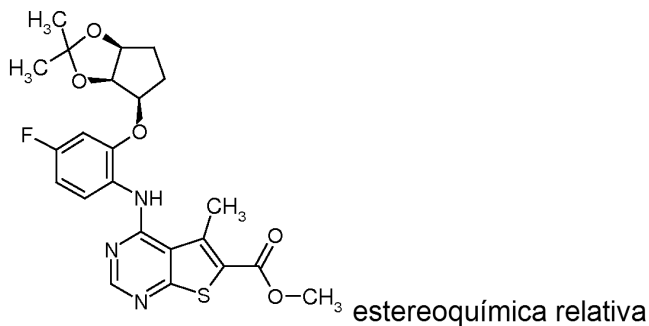
10 %. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol, se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento:	65 mg
IEN-EM:	m/z = 504 (M+H) ⁺
T _r HPLC-EM:	1,18 min (procedimiento X)

Ejemplo 223



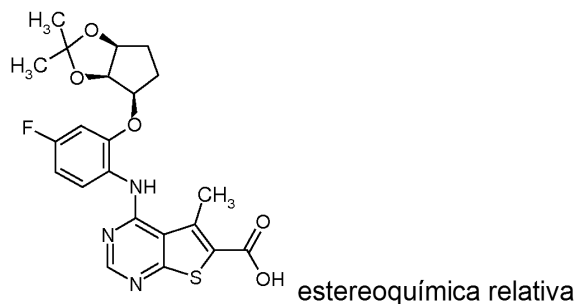
5 223.1



Preparado de manera análoga al 1.1 a partir de 0,091 g de intermedio XXXXXI y 0,076 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metilieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Rendimiento: 76 mg

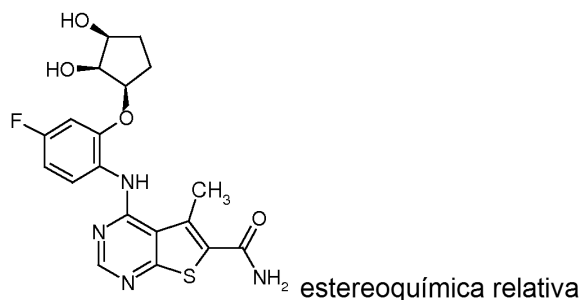
10 223.2



Se agitaron a reflujo el compuesto 223.1 (76 mg) en MeOH (0,5 ml), THF (0,5 ml) e hidróxido de sodio acuoso 2 M (0,4 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se trató con KHSO₄ acuoso al 10 %. La mezcla se filtró. La torta del filtro se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado.

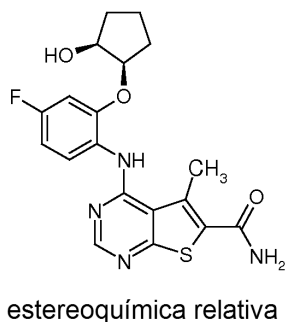
15

Rendimiento: 70 mg

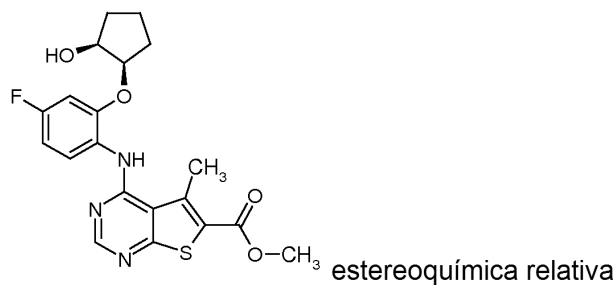
223.3

5 Se añadió HATU (64 mg) a 0°C a una mezcla del compuesto 223.2 (94 mg) y DIPEA (29 µl) en DMF (1,0 ml). Después de 30 min, se añadió NH₃ 7 M en metanol (0,5 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con THF (1,0 ml) y HCl acuoso 2 M (1,0 ml) a reflujo durante 20 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y K₂CO₃ acuoso al 10 %. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento:	15 mg
IEN-EM:	m/z = 419 (M+H) ⁺
T _r HPLC-EM:	1,20 min (procedimiento X)

Ejemplo 224

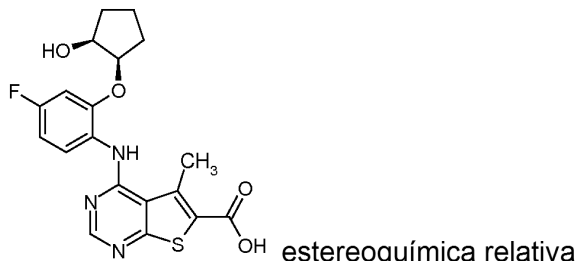
10

224.1

15

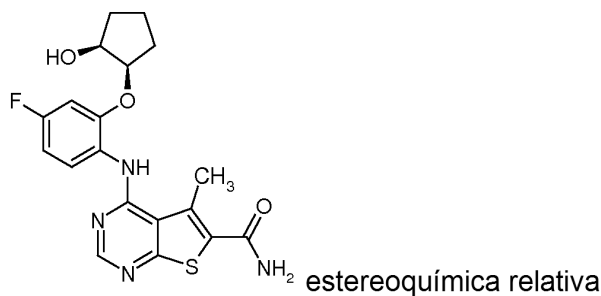
Se calentaron el intermedio XXXXXII (384 mg), 4-cloro-5-metilieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (429 mg) y ácido *p*-toluenosulfónico (34 mg) en dioxano (5,0 ml) a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con K₂CO₃ acuoso al 10 % y salmuera. La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se trató con éter dietílico, se filtró y se lavó para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 480 mg

224.2

5 Se agitaron a reflujo el compuesto 224.1 (200 mg) en metanol (1,5 ml), THF (1,5 ml) e hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,3 ml) se agitó a reflujo durante 20 min. Después de la adición de HCl acuoso 2 M (3,0 ml), la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con agua, se filtró y se lavó con agua. El producto en bruto se volvió a evaporar en etanol antes de que se tratara con éter dietílico. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con éter dietílico para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 156 mg

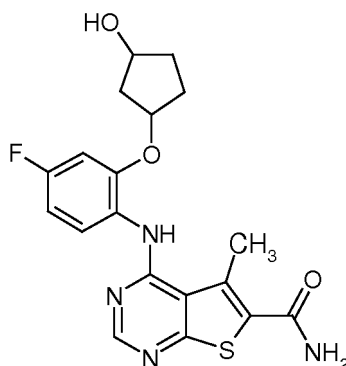
224.3

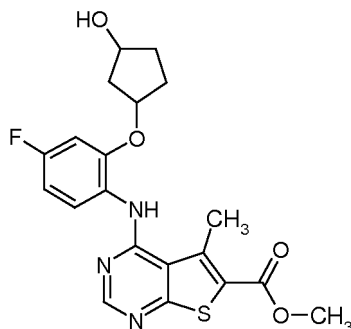
10 Se añadió HATU (207 mg) a 0°C a una mezcla del compuesto 224.2 (156 mg) y DIPEA (95 µl) en DMF (2,0 ml). Después de 30 min se añadió NH₃ 7 M en metanol (1,0 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se volvió a evaporar en tolueno. El residuo se trató con metanol caliente. La mezcla se dejó enfriar, después se filtró para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 78 mg

IEN-EM: m/z = 403 (M+H)⁺

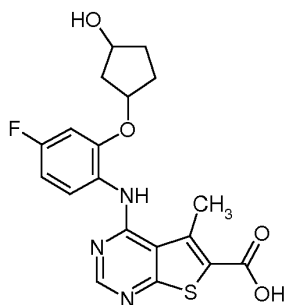
T_r HPLC-EM: 1,28 min (procedimiento X)

15 **Ejemplo 225**

225.1

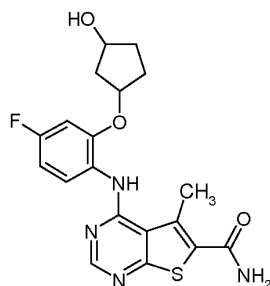
5 Se calentaron el intermedio XXXXXIII (990 mg), éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (948 mg) y ácido *p*-toluenosulfónico (74 mg) en dioxano (10,0 ml) a 110°C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y K₂CO₃ acuoso al 10 %. La capa orgánica se pasó a través de una fritta hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se trató con metanol para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 898 mg

225.2. Ácido 4-(4-fluoro-2-(3-hidroxiciclopentiloxi)fenilamino)-5-metiltieno [2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

10 Se agitaron a reflujo 4-(4-fluoro-2-(3-hidroxiciclopentiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (150 mg) en metanol (2,0 ml), THF (2,0 ml) e hidróxido de sodio acuoso 2 M (0,9 ml) durante 40 min. Después de la adición de HCl acuoso 2 M (8,0 ml), la mezcla de reacción se concentró al vacío. La capa acuosa se filtró y se lavó con agua. El producto en bruto se volvió a evaporar en EtOH para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 141 mg

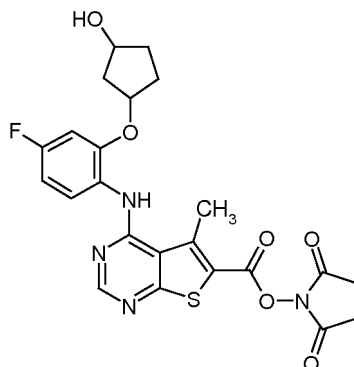
225.3. 4-(4-Fluoro-2-(3-hidroxiciclopentiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

20 Se añadió HATU (147 mg) a 0°C a una mezcla de ácido 4-(4-fluoro-2-(3-hidroxiciclopentiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (130 mg) y DIPEA (67 µl) en DMF (2,0 ml). Después de 30 min se añadió NH₃ 7 M en MeOH (1,0 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con MeOH caliente. La mezcla se dejó enfriar, entonces se filtró para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 88 mg

IEN-EM: m/z = 403 (M+H)⁺

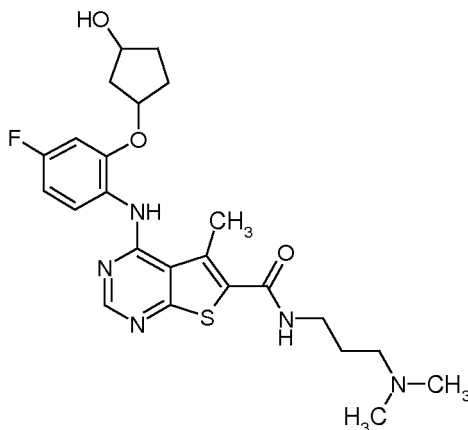
T_r HPLC-EM: 1,27 min (procedimiento X)

Ejemplo 226*226.1

- 5 Se añadió EDC (147 mg) a una mezcla de 268 mg de ácido 4-(4-fluoro-2-(3-hidroxiciclopentilo)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (225.2) y N-hidroxisuccinimida (110 mg) en DMF (3,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 314 mg

- 10 226.2. N-(3-(Dimetilamino)propil)-4-(4-fluoro-2-(3-hidroxiciclopentilo)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

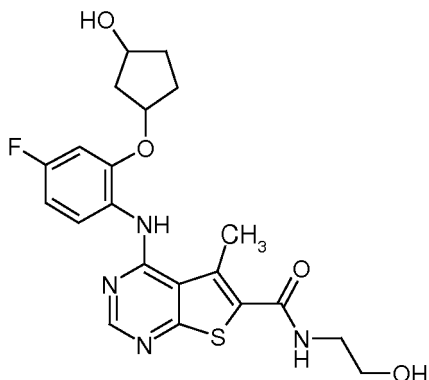


Preparada de manera análoga al 153.2 a partir de 0,145 g del compuesto 226.1 y 3-dimetilaminopropilamina (200 µl).

Rendimiento:	88 mg
IEN-EM:	m/z = 488 (M+H) ⁺
T _r HPLC-EM:	1,22 min (procedimiento X)

Ejemplo 227

4-(2-Fluoro-2-(3-hidroxiciclopentiloxi)fenilamino)-N-(2-hidroxiethyl)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

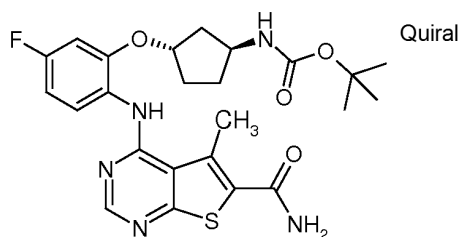


Preparada de manera análoga al 153.2 a partir de 0,165 g de compuesto 226.1 y 2-aminoetanol (100 µl).

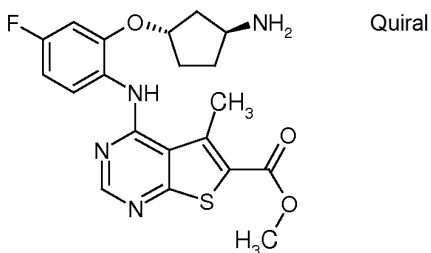
Rendimiento:	84 mg
IEN-EM:	m/z = 447 (M+H) ⁺
T _r HPLC-EM:	1,25 min (procedimiento X)

5 Ejemplo 228*

Éster *terc*-butílico del ácido {(1S,3S)-3-[2-(6-carbamoi-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluorofenoxi]-ciclopentil}-carbámico



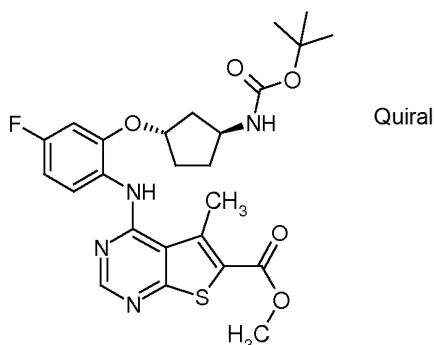
10 228.1. Éster metílico del ácido 4-[2-((1S,3S)-3-aminociclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



15 Se calentaron el intermedio XXXVII (155 mg), éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (121 mg) y *p*-toluenosulfónico (15 mg) en dioxano (3,0 ml) a 110°C durante 2 horas en radiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró, la torta de filtración se lavó con éter diisopropílico y se secó para proporcionar el compuesto deseado.

Rendimiento:	150 mg
IEN-EM:	m/z = 417 (M+H) ⁺

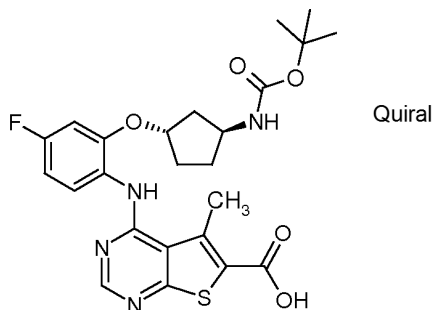
228.2. Éster metílico del ácido 4-[2-((1S,3S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 4-[2-((1S,3S)-3-aminociclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (150 mg), dicarbonato di-*tert*-butilo (173 mg) y trietilamina (145 μ l) en THF (10 ml) a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se secó, se concentró y el residuo se trituró con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto deseado.

Rendimiento:	113 mg
IEN-EM:	m/z = 517 (M+H) ⁺
T _r HPLC-EM:	4,05 min (procedimiento)
F _r (CCF):	0,29 (gel de sílice, DCM)

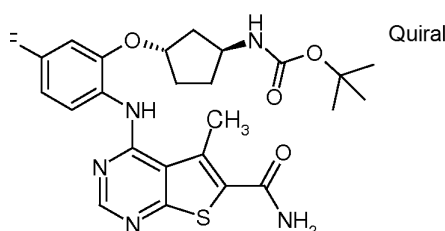
10 228.3. 4-[2-((1S,3S)-3-*tert*-Butoxicarbonilamino-ciclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



15 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-[2-((1S,3S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (100 mg) e hidróxido de litio (133 mg) en THF/MeOH/H₂O 1/1/1 (15 ml) se agitó a ta durante el fin de semana. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se concentró y el residuo se trituró con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto deseado.

Rendimiento:	57 mg
IEN-EM:	m/z = 503 (M+H) ⁺
T _r HPLC-EM:	3,95 min (procedimiento A)

228.4. Éster terc-butílico del ácido {(1S,3S)-3-[2-6-carbamoyl-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-5-fluorofenoxi}ciclopentil}carbámico

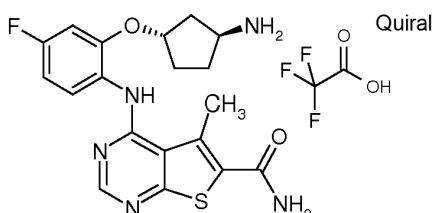


- 5 Se agitó una mezcla de ácido 4-[2-((1S,3S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (115 mg), TBTU (81 mg) y DIPEA (88 μ l) en THF (15 ml) a ta durante 30 minutos. Después de la adición de amoníaco 0,5 M en dioxano (458 μ l) y DMF, la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento:	53 mg
IEN-EM:	$m/z = 502 (M+H)^+$
T_r HPLC-EM:	2,78 min (procedimiento A)
F_r (CCF):	0,69 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH ₃ 80/20/1)

Ejemplo 229

- 10 Trifluoroacetato de amida del ácido 4-[2-((1S,3S)-3-aminociclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

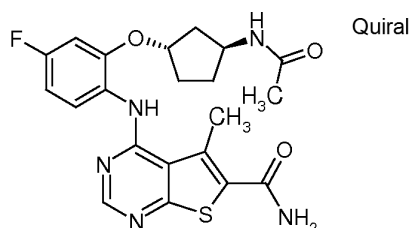


- 15 Al compuesto 228.4 (310 mg) en DCM (815 ml) se añadió TFA (1,7 ml) a 0°C y se agitó a ta durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a ta y el producto en bruto se trituró con éter diisopropílico para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento:	376 mg
IEN-EM:	$m/z = 402 (M+H)^+$
T_r HPLC-EM:	2,56 min (procedimiento A)
F_r (CCF):	0,37 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH ₃ 80/20/1)

Ejemplo 230

Amida del ácido 4-[2-((1S,3S)-3-acetilaminociclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



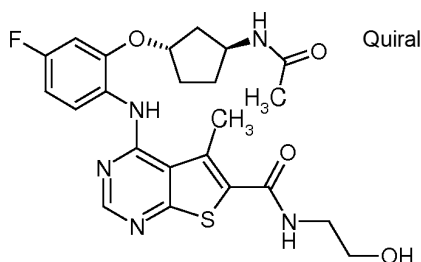
- 20 Se añadió cloruro de acetilo (21 μ l) a 0°C a una mezcla de trifluoroacetato de amida del ácido 4-[2-((1S,3S)-3-aminociclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 229, 206 mg) y DIPEA (348 μ l) en DCM (25 ml) y se agitó a ta durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y

se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado.

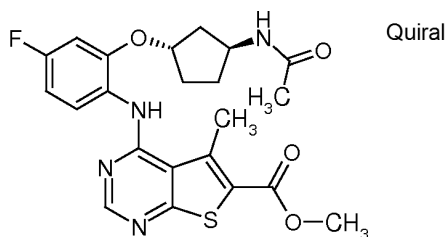
Rendimiento:	55 mg
IEN-EM:	$m/z = 444 (M+H)^+$
T_r HPLC-EM:	3,04 min (procedimiento A)
F_r (CCF):	0,74 (gel de sílice, DCM/MeOH 4/1)

Ejemplo 231

5 (2-Hidroxietil)amida del ácido 4-[2-((1S,3S)-3-acetilaminociclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



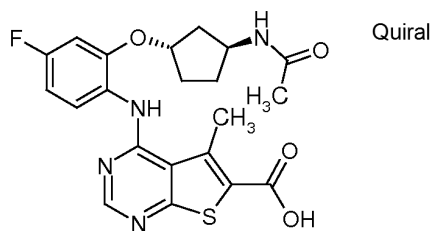
231.1. Éster metílico del ácido 4-[2-((1S,3S)-3-acetilaminociclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



10 Se calentaron el intermedio XXXXXXII (155 mg), éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (242 mg) y ácido *p*-toluenosulfónico (34 mg) en dioxano (4,0 ml) a 110°C durante 1 hora en radiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró, se lavó con agua y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía y se trituró con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto deseado.

Rendimiento:	196 mg
IEN-EM:	$m/z = 459 (M+H)^+$
T_r HPLC-EM:	3,02 min (procedimiento A)
F_r (CCF):	0,34 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH ₃ 90/10/1)

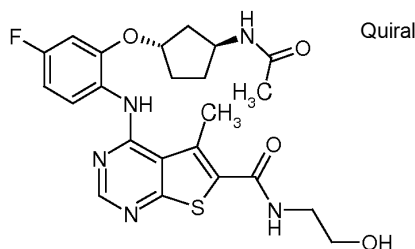
231.2. Ácido 4-[2-((1S,3S)-3-acetilaminociclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



15 Preparado de manera análoga al ejemplo 228.3 a partir del éster metílico del ácido 4-[2-((1S,3S)-3-acetilaminociclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, compuesto 231.1 (1,44 g).

Rendimiento: 1,15 g
 IEN-EM: m/z = 445 (M+H)⁺
 T_r HPLC-EM: 2,72 min (procedimiento A)

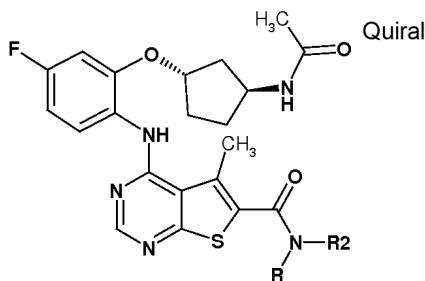
231.3. (2-Hidroxietil)amida del ácido 4-[2-((1S,3S)-3-acetilaminociclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metilieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



- 5 Sintetizada de manera análoga al ejemplo 225.3 a partir de ácido 4-[2-((1S,3S)-3-acetilaminociclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metilieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (111 mg) y 2-aminoetanol (18 µl). La mezcla de reacción se concentró, el residuo se repartió entre DCM y agua y la capa orgánica se secó y se concentró de nuevo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 32 mg
 IEN-EM: m/z = 488 (M+H)⁺
 T_r HPLC-EM: 2,43 min (procedimiento A)
 F_r (CCF): 0,21 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 90/10/1)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a 231.3.:

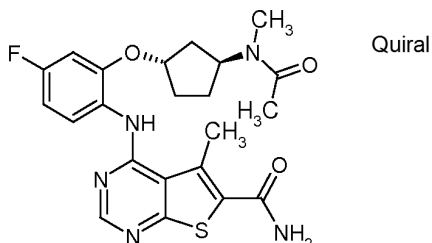


10

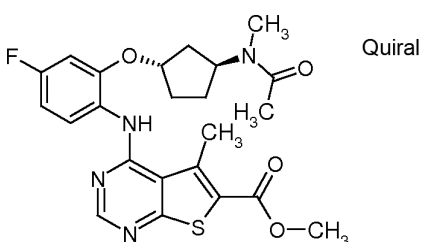
Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
235		Comp.231.2	458 (M+H) ⁺	2,55 min (procedimiento A)
237		Comp.231.2	529 (M+H) ⁺	2,07 min (procedimiento A)
239		Comp.231.2	555 (M+H) ⁺	2,15 min (procedimiento A)

Ejemplo 240

Amida del ácido 4-{2-[(1S,3S)-3-(acetilmetilamino)ciclopentiloxi]-4-fluorofenilamino}-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



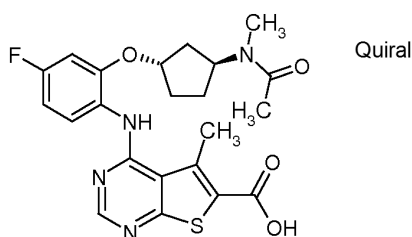
- 5 240.1. Éster metílico del ácido 4-{2-[(1S,3S)-3-(acetilmetilamino)ciclopentiloxi]-4-fluorofenilamino}-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparado de manera análoga al ejemplo 231.1 a partir del intermedio XXXVIII (266 mg) y éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (243 mg).

Rendimiento:	242 mg
IEN-EM:	m/z = 473 (M+H) ⁺
T _r HPLC-EM:	3,13 min (procedimiento A)
F _r (CCF):	0,52 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH ₃ 90/10/1)

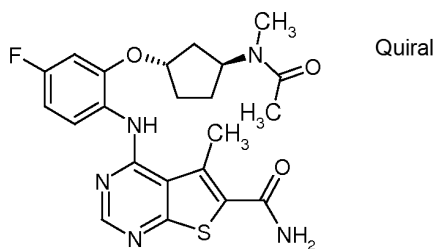
- 10 240.2. Ácido 4-{2-[(1S,3S)-3-(acetilmetilamino)ciclopentiloxi]-4-fluorofenilamino}-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparado de manera análoga al ejemplo 228.3 a partir del éster metílico del ácido 4-{2-[(1S,3S)-3-(acetilmetilamino)ciclopentiloxi]-4-fluorofenilamino}-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (185 mg).

Rendimiento:	126 mg
IEN-EM:	m/z = 459 (M+H) ⁺
T _r HPLC-EM:	2,80 min (procedimiento A)

240.3. Amida del ácido 4-{2-[(1S,3S)-3-(acetilmetilamino)ciclopentiloxi]-4-fluorofenilamino}-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

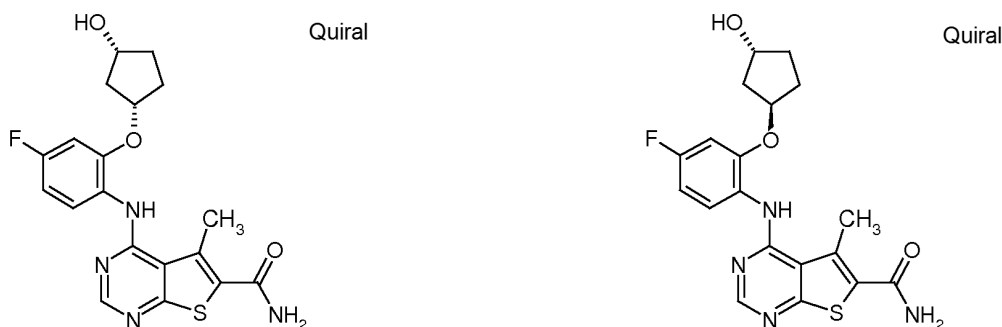


- 5 Preparada de manera análoga al ejemplo 225.3 a partir de ácido 4-{2-[(1S,3S)-3-(acetilmetilamino)ciclopentiloxi]-4-fluorofenilamino}-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (126 mg) y amoníaco 0,5 M en dioxano (2,1 ml).

Rendimiento:	37 mg
IEN-EM:	m/z = 458 (M+H) ⁺
T _r HPLC-EM:	2,55 min (procedimiento A)
F _r (CCF):	0,30 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH ₃ 90/10/1)

Ejemplo 242

Separación en 4-(4-fluoro-2-(cis-3-hidroxiciclopentiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida y 4-(4-fluoro-2-(trans-3-hidroxiciclopentiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



- 10 La mezcla cis/trans del 225.3 (50 mg) se separó en los isómeros mediante cromatografía CFS.

Columna:	Daicel ASH 250°mm × 4,6°mm
Fase móvil:	CO ₂ /Metanol 60:40 (con adición de dietilamina al 0,2 %)
Eluye primero:	isómero cis; eluye segundo: isómero trans

4-(4-Fluoro-2-(cis-3-hidroxiciclopentiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

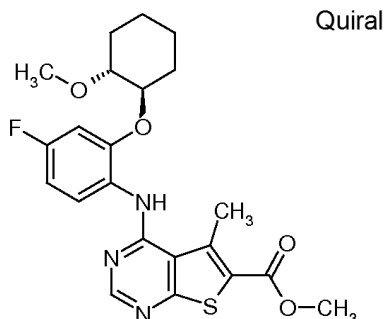
Rendimiento:	5 mg
IEN-EM:	m/z = 403 (M+H) ⁺

4-(4-Fluoro-2-(trans-3-hidroxiciclopentiloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Rendimiento:	5 mg
IEN-EM:	m/z = 403 (M+H) ⁺

Ejemplo 247*

Éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-((1R,2R)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

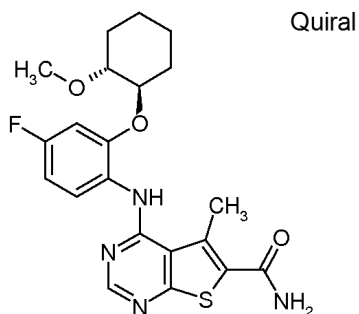


- 5 Una mezcla de reacción de 1,00 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, 1,98 g de intermedio XVIII y 0,071 g de ácido *p*-toluenosulfónico en 20 ml de dioxano se calentó a 100°C durante 2 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se filtró. El sólido se lavó con agua. El sólido se secó al vacío a 65°C.

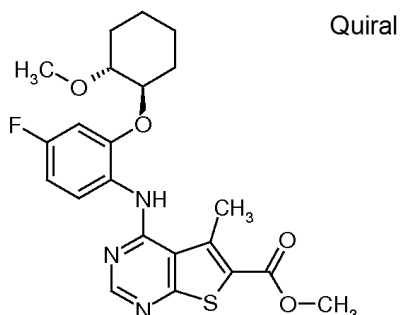
Rendimiento:	1,75 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 446 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	2,41 min (procedimiento L)

Ejemplo 249

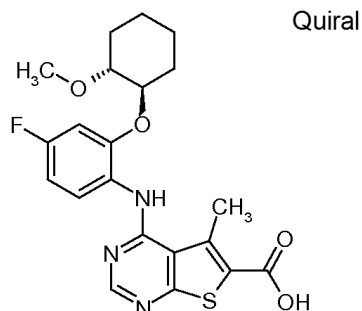
- 10 Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((1R,2R)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



249.1. Éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-((1R,2R)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

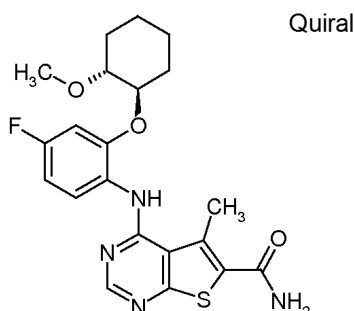


- 15 Preparado de manera análoga al 247 a partir de 1,00 g de ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3d]pirimidin-6-carboxílico y 1,98 g de intermedio XVIII.

249.2. Ácido 4-[4-fluoro-2-((1R,2R)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

- 5 Una mezcla de 1,75 g de éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-((1R,2R)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, solución de hidróxido de sodio 4 M, 20 ml de THF y 20 ml de MeOH se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó mediante adición de ácido clorhídrico, se diluyó con 80 ml de agua y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío a 65°C.

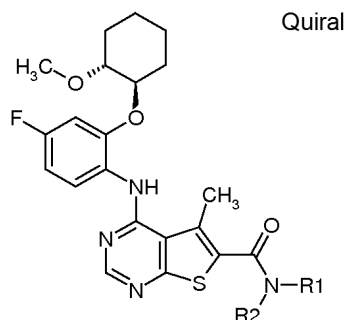
Rendimiento:	1,575 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 432 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	2,02 min (procedimiento L)

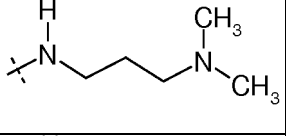
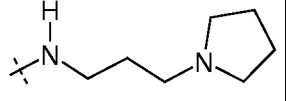
249.3. Amida del ácido 4-[4-fluoro-2-((1R,2R)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

- 10 Una mezcla de 0,21 g de ácido 4-[4-fluoro-2-((1R,2R)-2-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, 5 ml de amoníaco 0,5 M en dioxano, 0,22 g de HATU, 0,10 ml de DIPEA y 2 ml de DMF se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró. El sólido se secó al vacío a 65°C.

Rendimiento:	0,211 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 431 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,80 min (procedimiento L)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a 1.4 utilizando TBTU y TEA en lugar de HATU y DIPEA:

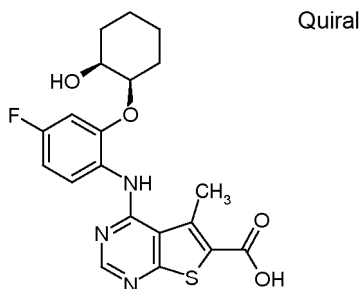


Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
253		Comp. 249.2	515 (M+H) ⁺	1,40 min (Procedimiento L)
254		Comp. 249.2	542 (M+H) ⁺	1,42 min (Procedimiento L)

Ejemplo 258*

Enantiómero puro del ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-2-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

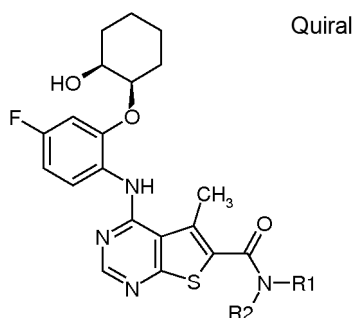
- 5 (La configuración absoluta no se ha determinado, es decir, el compuesto puede ser tanto la estructura que se muestra como el otro enantiómero.)

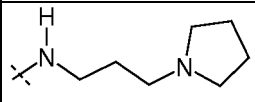


Preparado de manera análoga al 51.2 a partir de 0,630 g de éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-2-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 256).

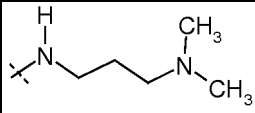
Rendimiento: 0,594 g
 Espectro de masas de IEN: m/z = 418 (M+H)⁺
 T_r (HPLC): 1,78 min (procedimiento L)

- 10 Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al 1.4 utilizando TBTU y TEA en lugar de HATU y DIPEA:



Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
260		Comp. 258	528 (M+H) ⁺	1,31 min (Procedimiento L)

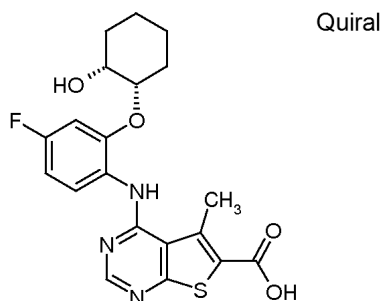
(continuación)

Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
261		Comp. 258	502 (M+H) ⁺	1,44 min (Procedimiento L)

Ejemplo262*

Enantiómero puro del ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-2-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno [2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

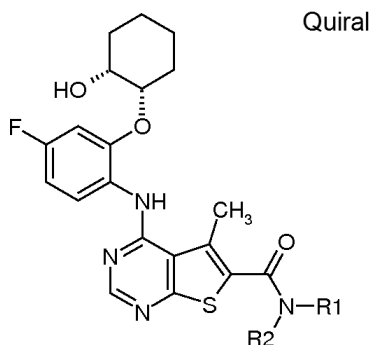
- 5 (La configuración absoluta no se ha determinado, es decir, el compuesto puede ser tanto la estructura que se muestra como el otro enantiómero.)

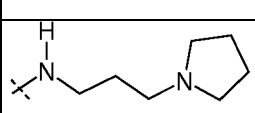


Preparado de manera análoga al 51.2 a partir de 0,72 g de éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(cis-2-hidroxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 257).

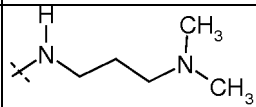
Rendimiento: 0,585 g
 Espectro de masas de IEN: m/z = 418 (M+H)⁺
 T_r (HPLC): 1,77 min (procedimiento L)

- 10 Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al 1.4 utilizando TBTU en lugar de HATU y nada de DIPEA:



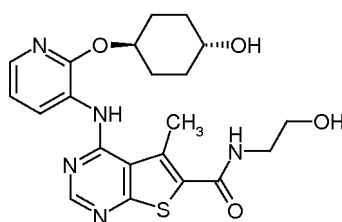
Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
263		Comp. 262	528 (M+H) ⁺	1,32 min (Procedimiento L)

(continuación)

Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
264		Comp. 262	502 (M+H) ⁺	1,33 min (Procedimiento L)

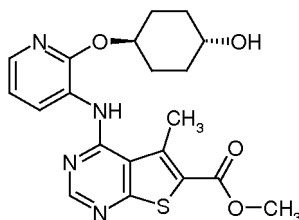
Ejemplo 266

(2-Hidroxietil)amida del ácido 4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)piridine-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5

266.1. Éster metílico del ácido 4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



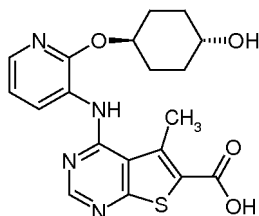
10

Una mezcla de reacción de 2.913 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3d]pirimidin-6-carboxílico, 2,5 g de intermedio XXIV y 0,413 g de ácido *p*-toluenosulfónico en 60 ml de dioxano se calentó a 110°C en el microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía.

Rendimiento: 1,547 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 415 (M+H)^+$

266.2. Ácido 4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



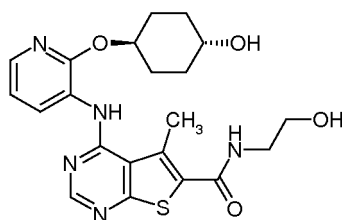
15

Una mezcla de reacción de 1,541 g de éster metílico del ácido 4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, 2,00 g de hidróxido de litio, 13,3 ml de THF, 13,3 ml de MeOH y 13,3 ml de agua, se agitó a ta durante la noche. Después la mezcla se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó, se filtró y el filtrado se concentró.

Rendimiento: 1,683 g

Espectro de masas de IEN: $m/z = 401 (M+H)^+$

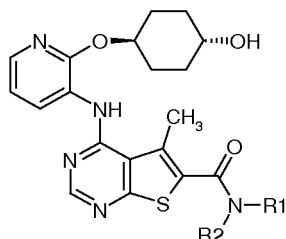
266.3. (2-Hidroxiethyl)-amida del ácido 4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5 Preparada de manera análoga al 1.4 a partir de 0,2 g de ácido 4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 36 µl de etanolamina.

Rendimiento: 0,051 g
 Espectro de masas de IEN: m/z = 444 (M+H)⁺
 T_r (HPLC): 2,27 min (procedimiento A)

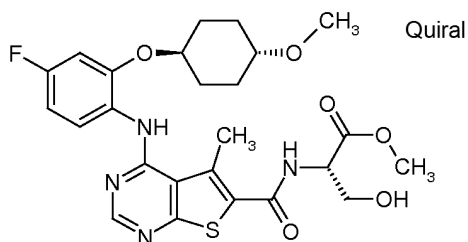
Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al 1.4:



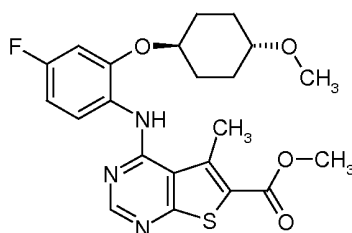
Ejemplo	NR1R2	educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
268		Comp. 266.3	511 (M+H) ⁺	2,05 min (Procedimiento A)

Ejemplo 272*

10 Éster metílico del ácido 2-({4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonil}amino)-3-hidroxipropiónico



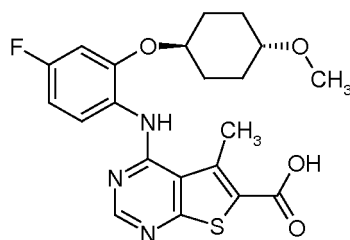
272.1. Éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Una mezcla de reacción de 11,2 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, 10,0 g de intermedio XXXXXVII y 1,76 g de ácido *p*-toluenosulfónico en 95 ml de dioxano se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se filtró. El sólido se lavó con agua y se disolvió en DCM. La fase orgánica se secó y después se filtró. El filtrado se concentró.

Rendimiento: 15,914 g
Espectro de masas de IEN: $m/z = 446 (M+H)^+$

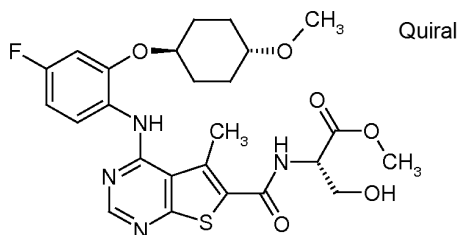
5 272.2. Ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparado de manera análoga al 58.2 a partir de 15,914 g de éster metílico del ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Rendimiento: 14,54 g
Espectro de masas de IEN: $m/z = 432 (M+H)^+$

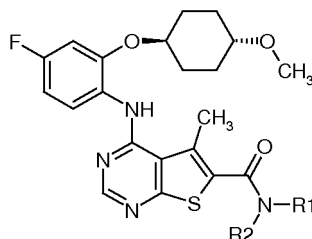
10 272.3. (2S)-2-[[4-((4-fluoro-2-(4-metoxiciclohexil)oxi)fenil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-il]formamido]-3-hidroxiopropanoato de metilo



Preparado de manera análoga al 1.4 a partir de 1,50 g de ácido 4-[4-fluoro-2-(trans-4-metoxiciclohexiloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 0,541 g de clorhidrato de éster metílico de L-(+)-serina.

Rendimiento: 1,648 g
Espectro de masas de IEN: $m/z = 533 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 2,87 min (procedimiento A)

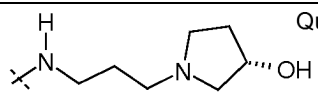
Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al 1.4:



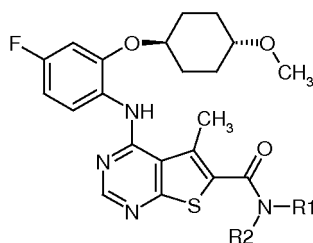
15

Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
273	Quiral	Comp. 272.2	558 (M+H) ⁺	1,8 min (Procedimiento N)

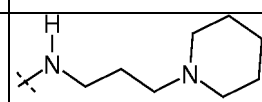
(continuación)

Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
274	 Quiral	Comp. 272.2	558 (M+H) ⁺	1,81 min (Procedimiento N)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al 1,4 utilizando TBTU en lugar de HATU:

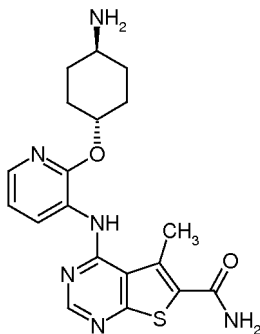


5

Ejemplo	NR1R2	Educto	espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
275		Comp. 272.2	556 (M+H) ⁺	1,42 min (Procedimiento L)

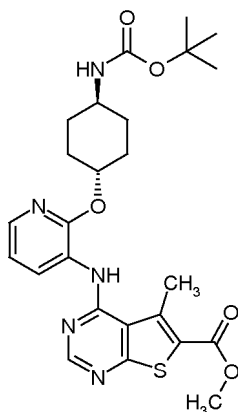
Ejemplo 283

Amida del ácido 4-[2-(4-aminociclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



10

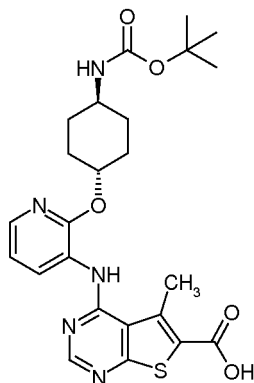
283.1. Éster metílico del ácido 4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Una mezcla de reacción de 0,2 g de éster metílico del ácido 4-cloro-5-metiltieno[2,3d]pirimidin-6-carboxílico, 0,506 g de intermedio XXXXXXIII y 0,4 ml de DIPEA en 6 ml de isopropanol se calentó a 140°C en el microondas durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió durante la noche y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico, el residuo se disolvió en DCM + MeOH, se filtró y se concentró.

Rendimiento:	0,140 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 514 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	2,19 min (procedimiento K)

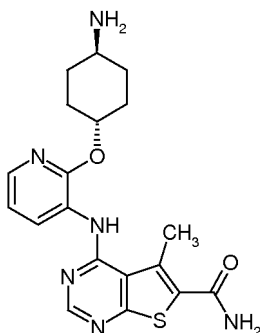
5 283.2. Ácido 4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



10 Una mezcla de 7 g de éster metílico del ácido 4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y solución de hidróxido de sodio 4 M (60 ml) y 500 mg de hidróxido de litio en 60 ml de MeOH se agitó a 80°C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 65,2 ml de ácido clorhídrico 4 M y la mezcla después se concentró. El residuo se trituró con agua. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó en un desecador.

Rendimiento:	6,8 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 500 (M+H) ⁺

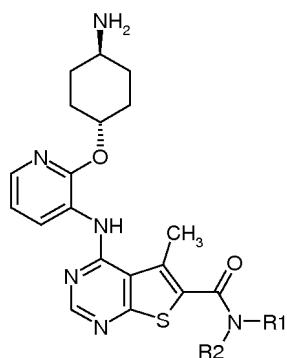
283.3. Amida del ácido 4-[2-(4-aminociclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



15 Una mezcla de 0,025 g de ácido 4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, 0,016 g de TBTU, 17 µl de DIPEA y 3 ml de DMF/THF 1:1, se agitó durante 30 minutos a ta. Se añadieron 20 µl de amoníaco y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se disolvió en 5 ml de DCM, se le añadió 1 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía.

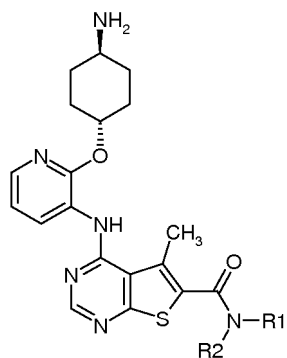
Rendimiento:	0,020 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 399 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,75 min (procedimiento K)

20 Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al 283.3:



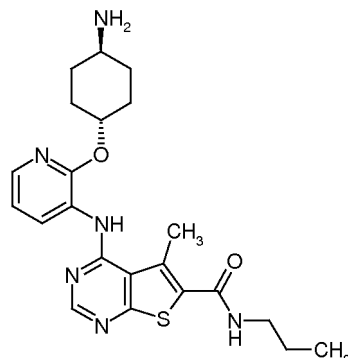
Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (Tiempo de retención)
284		Comp. 283.2	427 (M+H) ⁺	1,39 min (Procedimiento K)
285		Comp. 283.2	413 (M+H) ⁺	1,82 min (Procedimiento A)
287		Comp. 283.2	441 (M+H) ⁺	1,08 min (Procedimiento M)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al 283.3 utilizando DMF en lugar de DMF/THF:



5

Ejemplo	NR1R2	Educto	Espectro de masas	HPLC (tiempo de retención)
288		Comp. 283.2	443 (M+H) ⁺	1,36 min (Procedimiento K)

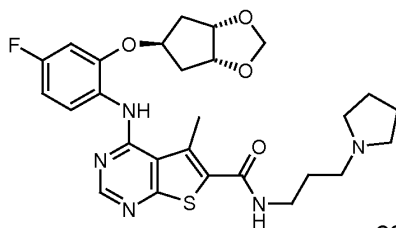
Ejemplo 289Propilamida del ácido 4-[2-(4-aminociclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

- 5 Una mezcla de 0,1 g de ácido 4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclohexiloxi)piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, 39,689 μ l de clorotrimetilpropilnamina, 24 μ l de propilamina, 30,664 μ l de TEA y 5 ml de DCM, se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,1 M y solución de hidróxido de sodio 0,1 M, se secó y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico.

Rendimiento:	0,050 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 441 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,10 min (procedimiento M)

Ejemplo 291

- 10 (3-Pirrolidin-1-ilpropil)amida del ácido 4-[4-fluoro-2-(tetrahidrociclopenta[1,3]dioxol-5-iloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



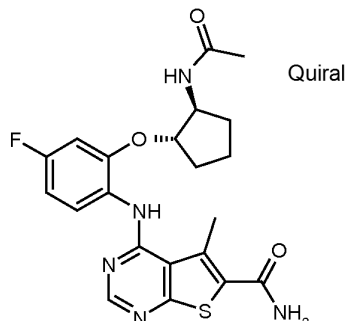
estereoquímica relativa

- 15 Una mezcla de 0,15 g de ácido 4-[4-fluoro-2-(tetrahidrociclopenta[1,3]dioxol-5-iloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, 0,045 g de 1-(3-aminopropil)pirrolidina, 0,159 g de HATU y 0,097 ml de TEA en 15 ml de DMF, se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con DCM, se secó y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se trituró con éter diisopropílico.

Rendimiento:	0,110 g
Espectro de masas de IEN:	m/z = 542 (M+H) ⁺
T _r (HPLC):	1,28 min (procedimiento K)

Ejemplo 295

Amida del ácido (1S,2S) 4-[2-[2-(acetilamino)ciclopentiloxi]-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



- 5 Se mezclaron 0,15 g de amida del ácido (1S,2S) 4-[2-(2-aminociclopentiloxi)-4-fluorofenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico y 0,32 ml de N,N-diisopropiletilamina, con DCM. Se añadieron 0,027 g de cloruro de acetilo a la mezcla y se agitó durante 1 hora a ta. Después la mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró. El sólido se secó al aire.

Rendimiento: 0,14 g
 Espectro de masas de IEN: $m/z = 444 (M+H)^+$
 T_r (HPLC): 1,53 min (procedimiento L)

10 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Boehringer Ingelheim International GmbH

<120> Cicloalquilo que contiene tienopirimidinas para composiciones farmacéuticas

<130> P01-2597/EP/1

<160> 7

15 <170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 29

<212> ADN

<213> Homo sapiens

20 <400> 1

ttaggatcc gtatctctc aaaagttgg 29

<210> 2

<211> 28

<212> ADN

25 <213> Homo sapiens

<400> 2

ctgggtcgac tcagagtct gtgggcgg 28

<210> 3

<211> 28

30 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 3

acagggatcc gtgcagaaga aaccagcc 28

<210> 4

35 <211> 29

ES 2 547 905 T3

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 4
tcaggcgtgg gatggtcgac tctcccacc 29

5 <210> 5
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<221> fuente
< 223>/note= "Descripción de la secuencia artificial: péptido"

<400> 5

Thr Ala Thr Lys Ser Gly Ser Thr Thr Lys Asn Arg
1 5 10

15 <210> 6
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<221> fuente
<223>/note= "Descripción de la secuencia artificial: péptido"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> La Ser está fosforilada

25 <400> 6

Cys Thr Ala Thr Lys Ser Gly Ser Thr Thr Lys Asn Arg
1 5 10

30 <210> 7
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<221> fuente
<223>/note= "Descripción de la secuencia artificial: péptido"

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> la Ser está fosforilada

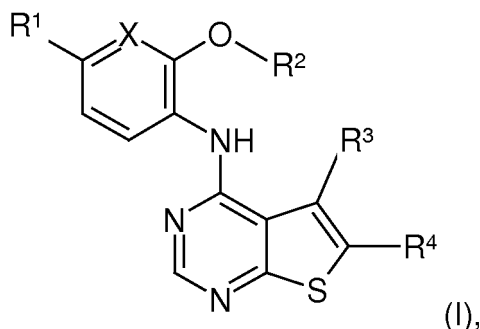
<400> 7

Cys Thr Ala Thr Lys Ser Gly Ser Thr Thr Lys Asn Arg
1 5 10

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general



en la que

- 5 X es CH o N,
 R¹ es un átomo de hidrógeno o halógeno,
 R² es un ciclopentilo sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o metoxi o con un grupo amino, metilcarbonilamino, N-metil-N-metilcarbonilamino o en el que dos átomos de carbono adyacentes están unidos entre sí a través de un grupo -O-CH₂-O- o -O-C(CH₃)₂-O-, o
 10 un ciclohexilo sustituido con uno o dos átomos de flúor o uno o dos grupos hidroxilo o metoxi o un oxo, alcoxi-C₁₋₃-carbonilo, morfolino, (metilpiperidinil)amino o un grupo amino, en el que los átomos de hidrógeno del grupo amino pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con un grupo metilo, metilcarbonilo, 2-metoxietilo o metilsulfonilo, o en el que dos átomos de carbono adyacentes están unidos entre sí a través de un grupo -O-C(CH₃)₂-O- o en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono están reemplazados por un grupo -O-(CH₂)₂-O-,
 15 R³ un grupo alquilo C₁₋₂ y
 R⁴ es un aminocarbonilo o un grupo N-(alquilo C₁₋₃)-aminocarbonilo,

en el que el resto metilo del grupo N-(metil)aminocarbonilo anteriormente mencionado puede estar opcionalmente sustituido con un grupo piperidinilo, N-metilpiperidinilo o morfolinilo, cada uno unido a través de un átomo de carbono y en el que resto etilo o propilo, respectivamente, del grupo N-(alquilo C₂₋₃)aminocarbonilo anteriormente mencionado puede estar opcionalmente sustituido terminalmente con un grupo hidroxilo, metoxi, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, morfolino, imidazolilo, 4-metilpiperazinilo, 1-metilpirrolidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o 4-hidroxipiperidino,

en la que cualquier átomo de hidrógeno en un grupo alquilo o alcoxi puede ser reemplazado por un átomo de flúor o una sal del mismo.

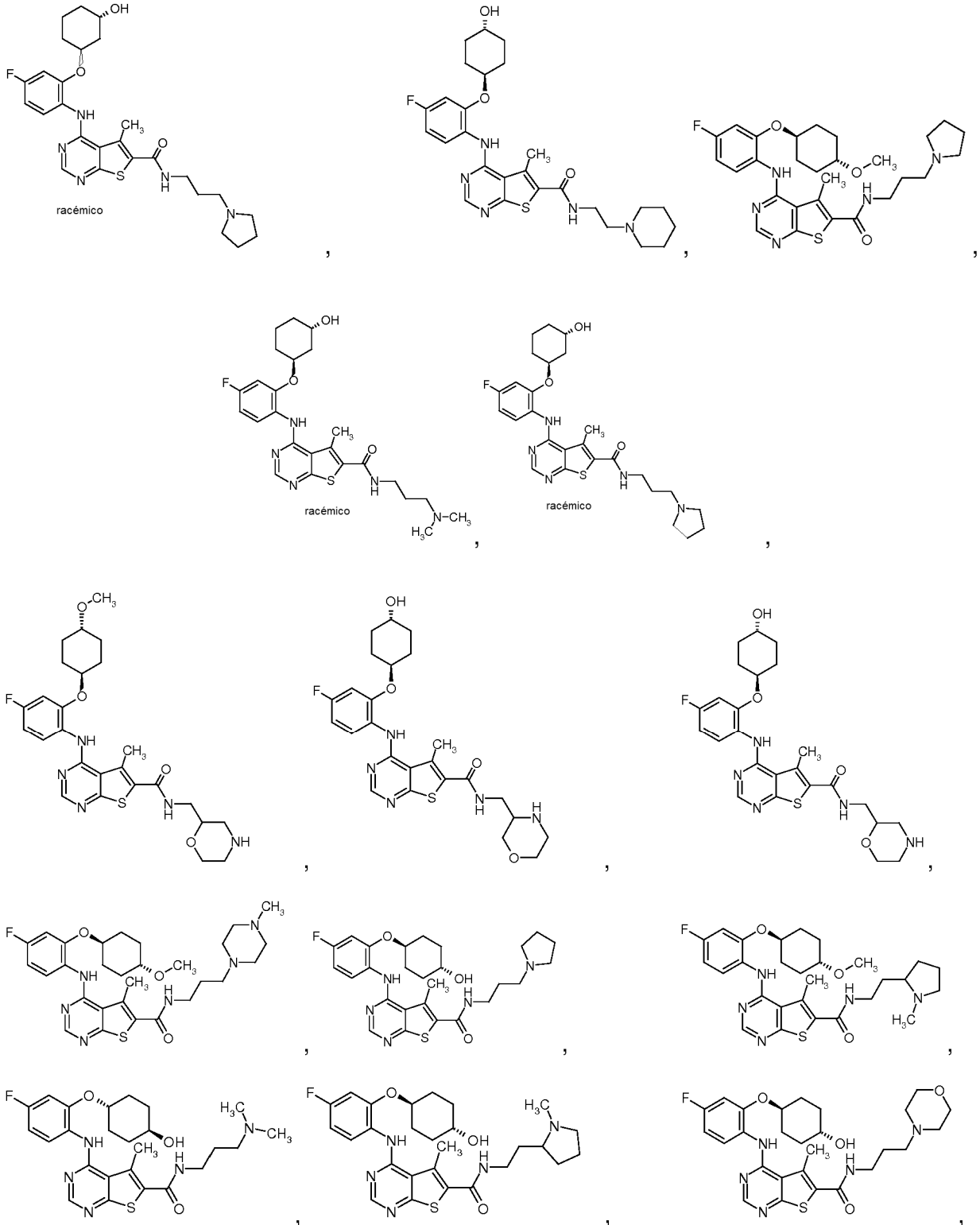
2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X, R¹, R² y R⁴ se definen como en la reivindicación 1 y R³ es metilo, o una sal del mismo.

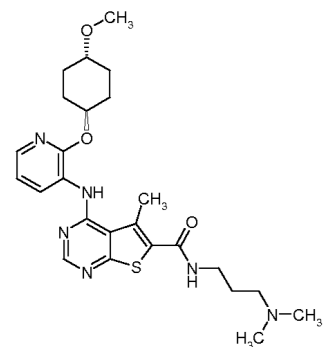
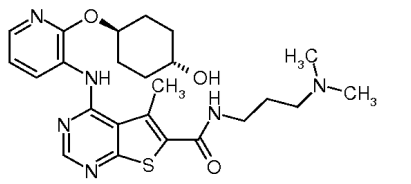
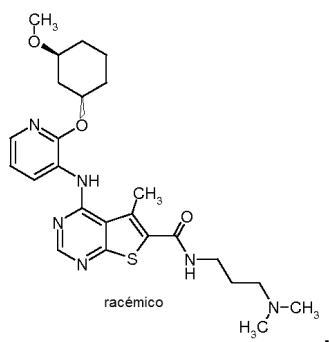
3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R² a R⁴ se definen como en la reivindicación 1 y X es CH y R¹ es un átomo de flúor, o una sal del mismo.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R² a R⁴ se definen como en la reivindicación 1 y X es N y R¹ es un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo.

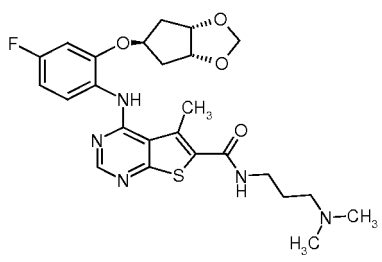
5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X, R¹, R³ y R⁴ se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y R² es un ciclohexilo sustituido con un solo grupo hidroxilo o metoxi, un ciclopentilo sustituido con un solo grupo hidroxilo, metoxi, metilcarbonilamino o N-metil-N-metilcarbonilamino o un ciclopentilo, en el que dos átomos de carbono adyacentes están unidos entre sí a través de un grupo -O-CH₂-O-, o un ciclobutilo sustituido con un grupo metilcarbonilamino o metilcarbonil-N-(metil)amino, o una sal del mismo.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:





y



o una sal del mismo

- 5 7. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal de acuerdo con la reivindicación 7 y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende además un agente terapéutico adicional.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 en la que el agente terapéutico adicional es seleccionado entre un agente antidiabético, un agente hipolipemiante, un agente cardiovascular, un agente antihipertensivo, un agente diurético, un inhibidor de la agregación de trombocitos, un agente antineoplásico o un agente anti-obesidad.
- 15 11. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso como un medicamento.
12. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en la profilaxis o terapia de enfermedades metabólicas, trastornos hematopoyéticos, enfermedades neurodegenerativas, daño renal, trastornos inflamatorios y cáncer y sus complicaciones y enfermedades consecutivas.
- 20 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en la profilaxis o terapia de enfermedades metabólicas del metabolismo de los hidratos de carbono y/o de los lípidos y sus complicaciones y trastornos consecutivos.
- 25 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en la profilaxis o terapia de la diabetes.
15. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que el uso comprende la administración concomitante o secuencial a un paciente en combinación con un agente terapéutico adicional.
- 30 16. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas o alergias.

17. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el uso comprende la administración concomitante o secuencial a un paciente en combinación con un agente terapéutico adicional.

5 18. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el agente terapéutico adicional es seleccionado entre un antagonista de la histamina, un antagonista de la bradicinina, un antagonista de la serotonina, leucotrienos, un anti-asmático, un AINE, un antipirético, un corticoesteroide, un antibiótico, un analgésico, un agente uricosúrico, un agente quimioterapéutico, un agente antigotoso, un broncodilatador, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un esteroide, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un agente inmunosupresor, un antagonista de leucotrienos, un agente citostático, un agente antineoplásico, un inhibidor de mTOR, un inhibidor de la tirosina
10 cinasa, anticuerpos o fragmentos de los mismos contra citocinas y partes solubles (fragmentos) de receptores de citocinas.