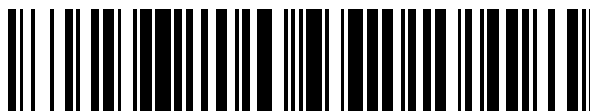


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 959**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2011 E 11705567 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2539343**

54 Título: **Tienopirimidinas que contienen un grupo alquilo sustituido para composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

26.02.2010 EP 10154930

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

09.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 562 959 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

Tienopirimidinas que contienen un grupo alquilo sustituido para composiciones farmacéuticas

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

5 Además, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de tienopirimidina de la invención para la producción de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que pueden verse influenciadas por la inhibición de la actividad quinasa de Mnk1 (Mnk1a o Mnk1b) y/o Mnk2 (Mnk2a o Mnk2b) o variantes adicionales de las mismas. Particularmente, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de tienopirimidina de la invención para la producción de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o terapia de
10 enfermedades metabólicas, tales como diabetes, hiperlipidemia y obesidad, trastornos hematopoyéticos, enfermedades neurodegenerativas, daño renal, trastornos inflamatorios, y cáncer y sus complicaciones consecutivas y trastornos asociados con el mismo.

15 Las enfermedades metabólicas son enfermedades causadas por un proceso metabólico anormal y pueden ser congénitas debido a una anomalía enzimática hereditaria o adquirida debido a una enfermedad de un órgano endocrino o fallo de un órgano metabólicamente importante tal como el hígado o el páncreas.

La presente invención se refiere más particularmente al tratamiento y/o profilaxis de, en particular, enfermedades metabólicas del metabolismo de lípidos y carbohidratos y las complicaciones consecutivas y trastornos asociados con las mismas.

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

25 La diabetes mellitus se define como una hiperglucemia crónica asociada con daños resultantes a órganos y disfunciones de procesos metabólicos. Dependiendo de su etiología, se diferencian entre varias formas de diabetes, que se deben a una ausencia absoluta (secreción ausente o disminuida de insulina) o relativa de insulina. La diabetes mellitus Tipo I (DMID, Diabetes Mellitus Insulino-Dependiente) generalmente aparece en adolescentes por debajo de los 20 años de edad. Se asume que es de etiología autoinmune, que conduce a una insulinitis con la destrucción posterior de las células beta de los islotes de Langerhans que son responsables de la síntesis de insulina. Además, en diabetes autoinmune latente en adultos (LADA; Diabetes Care. 8: 1460-1467, 2001) las células beta se están destruyendo debido a un ataque autoinmune. La cantidad de insulina producida por el resto de las células de los islotes pancreáticos es muy baja, provocando niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia). La diabetes mellitus Tipo II generalmente aparece a una edad posterior. Está por encima de todo asociada con una resistencia a insulina en el hígado y los músculos esqueléticos, pero también con un defecto de los islotes de Langerhans. Los elevados niveles de glucosa en sangre (y también los elevados niveles de lípidos en sangre) a su vez conducen a una alteración de la función de las células beta y a un aumento en la apoptosis de células beta.
35

La diabetes es una enfermedad muy incapacitante, porque los fármacos antidiabéticos habituales de hoy en día no controlan los niveles de azúcar en sangre lo suficientemente bien para evitar completamente la aparición de niveles altos y bajos de azúcar en sangre. Niveles de azúcar en sangre fuera de intervalo son tóxicos y causan complicaciones a largo plazo por ejemplo retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedad vascular periférica. También existen un gran número de afecciones relacionadas, tales como obesidad, hipertensión, enfermedad cardíaca e hiperlipidemia, para las cuales las personas con diabetes están en riesgo sustancial.
40

La obesidad está asociada con un riesgo aumentado de enfermedades de seguimiento tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y mortalidad aumentada. La diabetes (resistencia a insulina) y la obesidad son parte del "síndrome metabólico" que se define como la unión entre varias enfermedades (también mencionada como síndrome X, síndrome de resistencia a insulina, o cuarteto mortal). Estas a menudo aparecen en los mismos pacientes y son factores de riesgo principales para el desarrollo de diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular. Se ha sugerido que el control de los niveles de lípidos y los niveles de glucosa es necesario para tratar la diabetes tipo II, la enfermedad cardíaca, y otros acontecimientos del síndrome metabólico (véase, por ejemplo, Diabetes 48: 1836-1841, 1999; JAMA 288: 2209-2716, 2002).
45

50 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 carbohidratos y sus complicaciones consecutivas y trastornos tales como tolerancia alterada a la glucosa, diabetes (preferentemente diabetes tipo II), complicaciones diabéticas tales como gangrena diabética, artropatía diabética, osteopenia diabética, glomerulosclerosis diabética, nefropatía diabética, dermatopatía diabética, neuropatía diabética, cataratas por diabetes y retinopatía diabética, maculopatía diabética, síndrome del pie diabético, coma diabético con o sin cetoacidosis, coma hiperosmolar diabético, coma hipoglucémico, coma hiperglucémico, acidosis diabética, cetoacidosis diabética, glomerulonefrosis intracapilar, síndrome de Kimmelstiel-Wilson, amiotrofia diabética, neuropatía autonómica diabética, mononeuropatía diabética, polineuropatía diabética, angiopatías diabéticas,
55

angiopatía periférica diabética, úlcera diabética, artropatía diabética, u obesidad en diabetes.

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 lípidos (es decir, trastornos lípidos) y sus complicaciones consecutivas y trastornos tales como hipercolesterolemia, hipercolesterolemia familiar, hiperlipoproteinemia de Fredrickson, hiperbetalipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia del tipo de lipoproteína de baja densidad [LDL], hipergliceridemia pura, hipergliceridemia endógena, hipercolesterolemia aislada, hipergliceridemia aislada, enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, isquemia, venas varicosas, oclusión de la vena retiniana, aterosclerosis, angina de pecho, infarto de miocardio, estenocardia, hipertensión pulmonar, fallo cardíaco congestivo, glomerulopatía, trastornos tubulointestinales, fallo renal, angiostenosis, o trastornos cerebrovasculares, tales como apoplejía cerebral.

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 consecutivas y trastornos tales como leucemia mielóide aguda (AML), Morbus Hodgkin, linfoma no Hodgkin; enfermedad hematopoyética, leucemia no linfocítica aguda (ANLL), enfermedad mieloproliferativa, leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia mielomonocítica aguda (AMMoL), mieloma múltiple, policitemia vera, linfoma, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CCL), tumor de Wilm, o sarcoma de Ewing.

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 cáncer y complicaciones consecutivas y trastornos tales como cáncer del tracto gastrointestinal superior, carcinoma pancreático, cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma de ovario, carcinoma de cuello del útero, cáncer del endometrio, cáncer cerebral, cáncer testicular, cáncer laríngeo, osteocarcinoma, cáncer de próstata, retinoblastoma, cáncer hepático, cáncer pulmonar, neuroblastoma, carcinoma renal, carcinoma de tiroides, cáncer esofágico, sarcoma de tejido blando, cáncer de piel, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, cáncer de vejiga, cáncer metastásico, caquexia, o dolor.

Ciertos fármacos antineoplásicos tales como cisplatino están ligados a efectos secundarios graves tales como nefrotoxicidad y ototoxicidad, que pueden ser limitantes de la dosis. La activación de Mnk se ha ligado a estos efectos secundarios. 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 daño en el oído o el riñón, en particular para la prevención o tratamiento de daño en el oído y el riñón inducido por fármacos.

Además, la presente invención se refiere al uso de compuestos de tienopirimidina para la producción de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o terapia de enfermedades relacionadas con citoquinas.

Dichas enfermedades son, i.a. enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos destructivos del hueso, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, alergias, y otras afecciones asociadas con citoquinas proinflamatorias.

Las enfermedades alérgicas e inflamatorias tales como inflamación aguda o crónica, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino, asma y choque séptico y sus complicaciones consecutivas y trastornos asociados con las mismas.

Enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del pulmón como EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino y psoriasis afectan a una de cada tres personas en el curso de sus vidas. No solamente esas enfermedades imponen inmensos costes en cuidados de la salud, sino que también son a menudo discapacitantes y debilitantes.

Aunque la inflamación es el proceso patogénico unificante de estas siguientes enfermedades inflamatorias, el enfoque de tratamiento actual es complejo y es generalmente específico para una enfermedad cualquiera. Muchas de las terapias actuales disponibles hoy en día solamente 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 complicaciones consecutivas y trastornos tales como inflamación crónica o aguda, inflamación de 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, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular, eccema, dermatitis, formación aguda o crónica de injerto, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, urticaria y esclerodermia; inflamación del tracto gastrointestinal tal como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y afecciones relacionadas, colitis ulcerante, colitis, y diverticulitis; nefritis, uretritis, salpingitis, ooforitis, endometriometritis, espondilitis, lupus sistémico eritematoso 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 del pulmón y síndrome de distrés respiratorio en el adulto, y rinitis alérgica; endocarditis, osteomielitis, fiebre reumática, pericarditis reumática, endocarditis reumática, miocarditis reumática, enfermedad reumática de la válvula mitral, enfermedad reumática de la válvula aórtica, prostatitis, prostatocistitis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante,

5 sinovitis, tenosinovitis, miositis, faringitis, polimialgia reumática, tendinitis o bursitis del hombro, gota, pseudo gota, vasculitis, enfermedades inflamatorias de la 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, tonsilitis, laringitis, epiglotitis, bronquitis, neumonitis, estomatitis, gingivitis, esofagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, glomerulonefritis, enfermedad de goodpasture, glomerulonefritis semilunar, pancreatitis, endomiometritis, miometritis, metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis, parametritis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, neumoconiosis, pirosis, polioartropatías inflamatorias, artropatías psoriásicas, fibrosis intestinal, bronquiectasia y artropatías enteropáticas.

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

20 La producción excesiva de citoquinas se ha implicado en la mediación de ciertas complicaciones de infecciones bacterianas, fúngicas y/o víricas tales como choque endotóxico, choque séptico y síndrome de choque tóxico y en la mediación de ciertas complicaciones de cirugía y lesión del SNC tales como neurotraumatismo y apoplejía isquémica.

25 La producción excesiva de citoquinas se ha implicado, además, en la mediación o exacerbación del desarrollo de enfermedades que implican resorción de cartílago o músculo, fibrosis pulmonar, cirrosis, fibrosis renal, la caquexia encontrada en ciertas enfermedades crónicas tales como enfermedad maligna y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), invasión tumoral y metástasis tumoral y esclerosis múltiple. El tratamiento y/o profilaxis de estas enfermedades también se contempla por la presente invención.

30 Adicionalmente, las composiciones de la invención pueden usarse para tratar la inflamación asociada con enfermedades autoinmunes incluyendo, aunque sin limitación, lupus sistémico eritematoso, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), glomerulonefritis, artritis reumatoide, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, glomerulonefritis, artritis reumatoide, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerante, enfermedad de Crohn, psoriasis, y enfermedad de injerto contra huésped.

35 En una realización adicional, las composiciones de la presente invención pueden usarse para el tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas tales como sepsis, choque séptico, Shigelosis, y enfermedades por Helicobacter pylori y virus incluyendo virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2), citomegalovirus, Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección de hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B, y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA o neoplasia, malaria, infección, micobacteriana y meningitis. Estas también incluyen infecciones víricas, por virus de la influenza, virus de varicela-zoster (VZV), virus de Epstein-Barr, herpesvirus humano 6 (HHV-6), herpesvirus humano 7 (HHV-7), herpes virus humano 8 (HHV-8), poxvirus, Vaccinia virus, poxvirus del mono, virus de la pseudorrabia y rinotraqueitis.

45 Las composiciones de la presente invención también pueden usarse de forma tópica en el tratamiento o profilaxis de patologías tópica mediadas por o exacerbadas por producción excesiva de citoquinas, tales como articulaciones inflamadas, eccema, psoriasis y otras afecciones inflamatorias de la piel tales como quemaduras solares; afecciones inflamatorias de ojo incluyendo conjuntivitis; pirosis, dolor y otras afecciones asociadas con inflamación.

La enfermedad periodontal también se ha establecido en la producción de citoquinas, tanto de forma tópica como sistémica. Por tanto, el uso de composiciones de la presente invención para controlar la inflamación asociada con la producción de citoquinas en dichas enfermedades perorales tales como gingivitis y periodontitis, es otro aspecto de la presente invención.

50 Finalmente, las composiciones de la presente invención también pueden usarse para tratar o prevenir enfermedad neurodegenerativa seleccionada entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, demencia del lóbulo frontotemporal, ataxia espinocerebelosa, demencia con cuerpos de Lewy, isquemia cerebral o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, neurotoxicidad con glutamato o hipoxia.

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

- Las proteína quinasas son enzimas importantes implicadas en la regulación de muchas funciones celulares. El gen de la LK6-serina/treonina-quinasa de *Drosophila melanogaster* se describió como una quinasa de vida corta que puede asociarse con microtúbulos (J. Cell Sci. 1997, 110(2): 209-219). El análisis genético en el desarrollo del ojo compuesto de *Drosophila* sugirió un papel en la modulación de la ruta de señalización de RAS (Genetics 2000 5 156(3): 1219-1230). Los homólogos humanos más cercanos de la LK6-quinasa de *Drosophila* son la quinasa 2 de interacción con MAP-quinasa (Mnk2, por ejemplo, las variantes Mnk2a y Mnk2b) y la quinasa 1 de interacción con MAP-quinasa (Mnk1) y variantes de la misma. Estas quinasas se localizan principalmente en el citoplasma. Las Mnk se fosforilan por las p42 MAP quinasas Erk1 y Erk2 y las p38-MAP quinasas. Esta fosforilación se activa en una respuesta a factores de crecimiento, ésteres de forbol y oncogenes tales como Ras y Mos, y por moléculas de señalización de estrés y citoquinas. Las fosforilación de las proteínas Mnk estimula su actividad quinasa hacia el factor de inicio eucariota 4E (eIF4E) (EMBO J. 16: 1909-1920, 1997; Mol Cell Biol 19, 1871-1880, 1990; Mol Cell Biol 10 21,743-754, 2001). La alteración simultánea tanto del gen de Mnk1 como del gen de Mnk2 en ratones disminuye la fosforilación basal y estimulada de eIF4E (Mol Cell Biol 24, 6539-6549, 2004). La fosforilación de eIF4E provoca una regulación de la traducción de la proteína (Mol Cell Biol 22: 5500-5511,2001).
- 15 Existen diferentes hipótesis que describen el modo de la estimulación de la traducción de proteína por proteínas Mnk. La mayoría de las publicaciones describen un efecto estimulador positivo sobre la traducción de proteína dependiente de cap tras la activación de quinasas que interaccionan con MAP quinasa. Por tanto, la activación de proteínas Mnk puede conducir a una estimulación o regulación indirecta de la traducción de proteína, por ejemplo, mediante el efecto sobre la fosfolipasa 2 alfa citosólica (BBA 1488:124-138, 2000).
- 20 El documento WO 03/037362 desvela una vinculación entre los genes de Mnk humana, particularmente las variantes de los genes de Mnk2 humana, y enfermedades que están asociadas con la regulación del peso corporal y termogénesis. Se postula que los genes de Mnk humana, particularmente las variantes Mnk2 están implicados en enfermedades tales como, por ejemplo, enfermedades metabólicas incluyendo obesidad, trastornos alimentarios, caquexia, diabetes mellitus, hipertensión, cardiopatía coronaria, hipercolesterolemia, dislipidemia, osteoartritis, cálculos biliares, cáncer de los genitales y apnea del sueño, y en enfermedades conectadas con la defensa ROS, 25 tales como, por ejemplo, diabetes mellitus y cáncer. El documento WO 03/03762 además desvela el uso de secuencias de ácido nucleico de la familia del gen de la quinasa de interacción con MAP quinasa (Mnk) y secuencias de aminoácidos que codifican estas y el uso de estas secuencias o de efectores de ácidos nucleicos o polipéptidos Mnk, particularmente inhibidores y activadores de Mnk en el diagnóstico, profilaxis o tratamiento de enfermedades 30 asociadas con la regulación del peso corporal o la termogénesis.
- El documento WO 02/103361 describe el uso de quinasas 2a y 2b (Mnk2a y Mnk2b) que interaccionan con la MAP quinasa humana en ensayos para la identificación de ingredientes farmacológicamente activos, particularmente útiles para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2. Además, el documento WO 02/103361 desvela también la profilaxis y/o terapia de enfermedades asociadas con resistencia a insulina, mediante la modulación de la expresión 35 o al actividad de Mnk2a o Mnk2b. Péptidos, peptidomiméticos, aminoácidos, análogos de aminoácido, polinucleótidos, análogos polinucleotídicos, nucleótidos y análogos nucleotídicos, se describen éster metílico del ácido 4-hidroxi benzoico como sustancia que se une a la proteína Mnk2 humana.
- Las primeras evidencias de un papel de las Mnk en la inflamación se proporcionaron por estudios que demuestran la activación de Mnk1 por estímulos proinflamatorios. Las citoquinas TNF α e IL-1 β desencadenan la activación de Mnk1 in vitro (Fukunaga y Hunter, EMBO J 16(8): 1921-1933, 1997) e inducen la fosforilación del sustrato específico de Mnk eIF4E in vivo (Ueda y col., Mol Cell Biol 24(15): 6539-6549, 2004). Además, la administración de lipopolisacárido (LPS), un potente estimulador de la respuesta inflamatoria, induce la activación de Mnk1 y Mnk2 en ratones, de forma concomitante con una fosforilación de su sustrato eIF4E (Ueda y col., Mol Cell Biol 24(15): 6539- 40 6549, 2004).
- 45 Además, Mnk1 ha demostrado estar implicada en la regulación de la producción de citoquinas proinflamatorias. Mnk1 potencia la expresión de la quimioquina RANTES (Nikolcheva y col., J Clin Invest 110, 119-126, 2002). RANTES es un potente quimioatrayente de monocitos, eosinófilos, basófilos y, células citolíticas naturales. Activa e induce la proliferación de linfocitos T, media la desgranulación de basófilos e induce el estallido respiratorio en eosinófilos (Conti y DiGiacchino, Allergy Asthma Proc 22(3):133-7, 2001).
- 50 El documento WO 2005/00385 y Buxade y col., Immunity 23: 177-189, agosto de 2005 desvelan ambos una vinculación entre Mnk y el control de la biosíntesis de TNF α . El mecanismo propuesto está mediado por un elemento regulador rico en AU (ARE) en el ARNm de TNF α Buxade y col. demuestran que proteínas que se unen y controlan la función de ARE se fosforilan por Mnk1 y Mnk2. Específicamente, se ha sugerido la fosforilación mediada por Mnk de la proteína de unión ARE hnRNP A1 para potenciar la traducción del ARNm de TNF α .
- 55 TNF α es la única citoquina regulada por un ARE. También se encuentran ARE funcionales en los transcritos de varias interleuquinas, interferones y quimioquinas (Khabar, J Interf Cytokine Res 25: 1-10, 2005). La fosforilación mediada por Mnk de proteínas que se unen a ARE por tanto tiene el potencial de controlar la biosíntesis de citoquinas además de la de TNF α .
- Las evidencias actuales muestran las Mnk como dianas corriente abajo de la señalización inflamatoria así como

mediadores de la respuesta inflamatoria. Su implicación en la producción de TNF α , RANTES, y citoquinas potencialmente adicionales sugiere la inhibición de Mnk como estrategia para intervención terapéutica antiinflamatoria.

5 Mnk1 y Mnk2 (incluyendo todas las formas de ajuste) fosforilan el factor de traducción eIF4E en la Serina 209. Ratones knockout dobles Mnk1/2 carecen de fosforilación en la Serina 209, lo que indica que la quinasa Mnk es la
 10 única quinasa capaz de fosforilar este sitio *in vivo* (Ueda y col., Mol Cell Biol. 2004; 24(15):6539-49). eIF4E se sobreexpresa en un amplio intervalo de neoplasias humanas, y una alta expresión de eIF4E está frecuentemente asociada con enfermedad más agresiva y mal pronóstico. Además, eIF4E puede actuar como oncogén cuando se ensaya en
 15 ensayos convencionales para actividad oncogénica (por ejemplo, Ruggero y col., Nat Med. Mayo de 2004; 10(5):484-6). eIF4E ejerce su actividad oncogénica estimulando la traducción de oncogenes tales como c-myc y ciclinaD1 (Culjkovic y col., J Cell Biol. 2006; 175(3) :415-26), aumentado la expresión de factores pro-supervivencia tales como MCP-1 (Wendel y col., Genes Dev. 2007; 21(24):3232-7) regulando positivamente las rutas 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
 20 supresión de la expresión de eIF4E por oligonucleótidos antisentido ha mostrado ser prometedora en experimentos preclínicos con células tumorales humanas (Graff y col., J Clin Invest. 2007; 117(9):2638-48). Se ha demostrado que la fosforilación en la Ser209 es estrictamente necesaria para la actividad oncogénica de 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 Mnk1 y Mnk2 tenga efectos beneficiosos en neoplasias humanas.

20 Se han descrito inhibidores de Mnk (mencionados como CGP57380 y CGP052088) (cf. Mol. Cell. Biol. 21, 5500, 2001; Mol Cell Biol Res Comm 3, 205, 2000; Genomics 69, 63, 2000). CGP052088 es un derivado de estaurosporina que tiene una CI_{50} de 70 nM para la inhibición de la actividad quinasa *in vitro* de Mnk1. CGP57380 es un inhibidor no
 25 citotóxico selectivo de bajo peso molecular de Mnk2 (Mnk2a o Mnk2b) o de Mnk1: La adición de CGP57380 a células de cultivo celular, transfectadas con Mnk2 (Mnk2a o Mnk2b) o Mnk1 mostró una fuerte reducción de eIF4E fosforilado.

Se han descrito inhibidores adicionales de Mnk. Véase, por ejemplo, las solicitudes de patente de los solicitantes WO 06/066937, que describe compuestos de pirazolopirimidina, WO 06/136402 que describe ciertos compuestos de tienopirimidina, WO 07/115822 que describe compuestos adicionales de tienopirimidina con anillo central modificado, y WO 08/006547 que describe pirrolopirimidinas como inhibidores de quinastas Mnk.

30 El problema subyacente de la presente invención es proporcionar inhibidores potentes y selectivos de Mnk1 y/o Mnk2 que puedan usarse de forma eficaz y segura para el tratamiento de enfermedades metabólicas, enfermedades inflamatorias, cáncer enfermedades neurodegenerativas y sus complicaciones consecutivas y trastornos.

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que ciertos compuestos de tienopirimidina son potentes inhibidores de
 35 las enzimas quinasa Mnk1 y/o Mnk2 y/o variantes de las mismas y por tanto pueden ser útiles en la profilaxis y/o terapia de enfermedades que pueden verse influenciadas por la inhibición de la actividad quinasa de Mnk1 y Mnk2 (Mnk2a o Mnk2b) y/o variantes de las mismas.

En contraste con los compuestos de tienopirimidina conocidos en la técnica, por ejemplo, los compuestos descritos en las solicitudes de patente de los solicitantes WO 06/136402 y WO 2007/115822, los compuestos de
 40 tienopirimidina de la presente invención proporcionan varias ventajas, concretamente, solubilidad potenciada, la posibilidad de formar sales estables, estabilidad metabólica mejorada, propiedades farmacocinéticas mejoradas, actividad potenciada o retenida en ensayos bioquímicos o celulares de actividad Mnk y selectividad potenciada o retenida contra otras quinastas.

Los compuestos de tienopirimidina descritos en los documentos WO 06/136402 y WO 07/115822 muestran alta
 45 actividad en ensayos de enzima Mnk y selectividad extremadamente alta, sin embargo, muestran una solubilidad muy baja y son en muchos casos inestables metabólicamente provocando propiedades farmacocinéticas indeseadas.

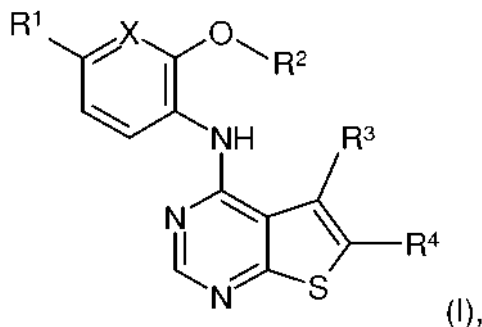
Se ha descubierto sorprendentemente que la introducción de un grupo polar en la posición R⁴ en los compuestos de fórmula general (I) a continuación conduce a una sorprendente estabilización metabólica sustancial, volviendo a las tienopirimidinas de la presente invención útiles para aplicaciones farmacológicas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

50 Además, los compuestos descritos en esta solicitud también muestran solubilidad mejorada, tienen fuerte potencia inhibidora en ensayos bioquímicos y celulares y son altamente selectivos, provocando propiedades farmacológicas globales enormemente mejoradas.

Si no se especifica de otro modo, cualquier resto alquilo mencionado en esta solicitud puede ser de cadena lineal o ramificado.

55

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



en la que

- 5 X es CH o N,
 R¹ es hidrógeno o un átomo de halógeno o CN o un alquilo C₁₋₃ o un grupo CONH₂,
 R² es un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada que está sustituido independientemente con uno o dos átomos de flúor, o uno o dos grupos trifluorometilo, tetrahidropiranilo, ciclopropilo, H₂ N-CO-, R⁵NHCO- o grupos (R⁵)₂N-CO-

- 10 en la que el grupo ciclopropilo mencionado anteriormente puede estar sustituido con uno o dos F o -CH₂-CN, y en la que los dos grupos R⁵ junto con el átomo de N al cual están unidos pueden formar un anillo de 4 a 8 miembros, en el que el átomo de carbono puede estar sustituido por O, S, SO, SO₂ y/o que puede estar sustituido con OH, NH₂, N(alquilo C₁₋₃)₂, NH(alquilo C₁₋₃), CF₃ o alquilo C₁₋₃.

- 15 o un grupo alquilo C₂₋₆ de cadena lineal o ramificada que está independientemente sustituido en la posición 2 a 6 con uno o dos grupos hidroxí, alcoxi C₁₋₃, amino, CN, R⁵NH-, (R⁵)₂N-, R⁵OCONH-, R⁵CONH-, R⁵SO₂NH-, R⁵NHCONH-,

en la que R⁵ es un grupo alquilo C₁₋₅, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₄, más preferentemente Me, i-Pr o t-Bu, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂ o MeO-, y en la que los átomos de hidrógeno de cualquiera de los restos NH mencionados anteriormente pueden estar sustituidos por metilo,

- 20 R³ es un grupo alquilo C₁₋₂ y
 R⁴ es un grupo carboxi, alcoxi C₁₋₃ carbonilo, -CONH₂, -CONHR⁷, -CONH-OR⁷, -CONH-SO₂R⁷ o -CO-NH-L-R⁶,

en la que L es -(CH₂)_n-, -CH₂-C≡C-CH₂, o



- 25 R⁶ es OH, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -NH-CO₂R⁷ o una amina cíclica de 3 a 6 miembros tal como pirrolidina o piperidina,

n es 2 o 3 y

R⁷ es alquilo C₁₋₄, preferentemente metilo,

o un tautómero, enantiómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

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

- 30 X, R¹, R² y R⁴ son como se define anteriormente y
 R³ es metilo,
 o un tautómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Un subgrupo preferido se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), en la que

- 35 R² a R⁴ son como se define anteriormente,
 X es CH y
 R¹ es un átomo de flúor,
 o un tautómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Otro subgrupo preferido se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), en la que

R² a R⁴ son como se define anteriormente,
 X es N y
 R¹ es un átomo de hidrógeno,
 o un tautómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 5 Un tercer subgrupo preferido se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), en la que X, R¹, R³ y R⁴ son como se define anteriormente y
 R² está seleccionado entre:

- (dimetilamino)-carbonilmetilo,
 2-amino-etilo, 1-(trifluorometil)-etilo;
 10 isopropilo sustituido en posición 2 con etoxicarbonilo, amino o terc-butiloxicarbonilamino; 2,2'-diamino-isopropilo,
 2,2'-difluoro-isopropilo, 2,2'-di-(etoxi)-isopropilo, 2,2'-bis-(terc-butiloxicarbonilamino)-iso-propilo, 2-[2'-
 (trifluorometil)-etilamino]-isopropilo,
 3-amino-1-metil-propilo, 3-(dimetilamino)-1-metil-propilo,
 3-hidroxi-1,3-dimetil-butilo, o
 15 un residuo que contiene flúor tal como 1,3-difluoropropan-2-ilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo o 1,1-difluoroetil-,

o un tautómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptable,
 en particular los compuestos de fórmula (I), en la que
 X, R¹, R³ y R⁴ son como se define anteriormente y R² está seleccionado entre:

- isopropilo e isobutilo opcionalmente sustituidos en posición 2 o 3 con etoxicarbonilo, amino, terc-
 20 butiloxicarbonilamino o metilsulfonilamino
 o un tautómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Un cuarto subgrupo preferido se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que X, R¹ a R³ son como se define anteriormente y R⁴ está seleccionado entre:

- 25 grupo carboxi, alcoxi C₁₋₃ carbonilo, aminocarbonilo, N-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo o N,N-[di-(alquil-C₁₋₃)-aminocarbonilo,

en el que el resto alquilo de los grupos N-(alquil-C₁₋₃)-aminocarbonilo y N,N-[di-(alquil-C₁₋₃)]aminocarbonilo puede
 opcionalmente estar sustituido en posición terminal con un grupo hidroxilo, amino, N-(alquil C₁₋₃)amino o N,N-[di-
 (alquil C₁₋₃)]-amino,

- o un tautómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptable,
 30 en particular los compuestos de fórmula (I), en la que
 X, R¹ a R³ son como se define anteriormente y R⁴ está seleccionado entre: aminocarbonilo, N-metil-aminocarbonilo;
 N-etil-aminocarbonilo sustituido en posición terminal en el resto etilo con hidroxilo o N,N-dimetilamino;
 N-(n-propil)-aminocarbonilo sustituido en posición terminal en el resto n-propilo con N,N-dimetilamino;
 carboxi o metoxicarbonilo,
 35 o un tautómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) son:

- a) 4-(2-(1-aminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo,
 b) 4-(2-(1-aminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
 40 c) 4-(4-fluoro-(2-(1-metilsulfonamido)propan-2-iloxi)fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo,
 d) 4-(2-(1-aminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
 e) ácido 4-(2-(1-aminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
 f) 4-(2-(4-aminobutan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo,
 g) 4-(4-fluoro-2-(4-(metilsulfonamido)butan-2-iloxi)fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo,
 45 h) ácido 4-(2-(4-aminobutan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
 i) N-(3-(dimetilamino)propil)-4-(4-fluoro-2-(4-hidroxi-4-metilpentan-2-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
 j) ácido 5-metil-4-(2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
 k) 5-metil-4-(2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
 50 l) N-metil-5-metil-4-(2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-N-metilcarboxamida,

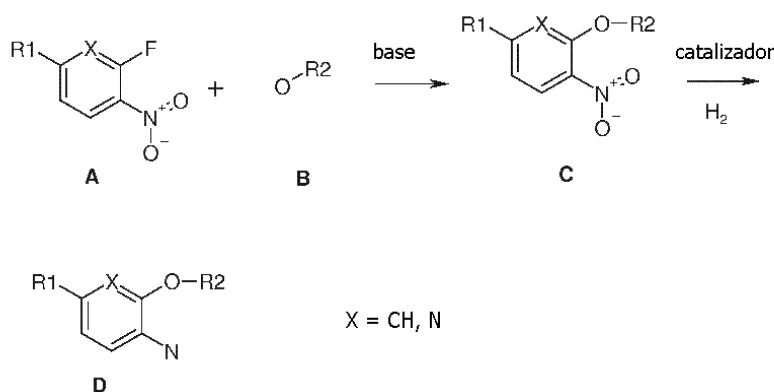
- m) 4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
n) N-metil-4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
o) 4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N-(3-dimetilamino)propil)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
5 p) 4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N-(2-dimetilamino)etil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
q) 4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
r) 4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
10 s) N-((trans)-2-aminociclopropil)-4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
t) 4-(2-(2-fluoropropoxi)piridin-3-ilamino)-N-(2-hidroxietil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
u) ácido 4-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico
v) 4-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
15 w) 4-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilamino)-N-(3-(dimetilamino)propil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
x) 4-(2-(1-(etilamino)-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N,5-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida y
y) 4-(2-(1-(etilamino)-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N,5-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

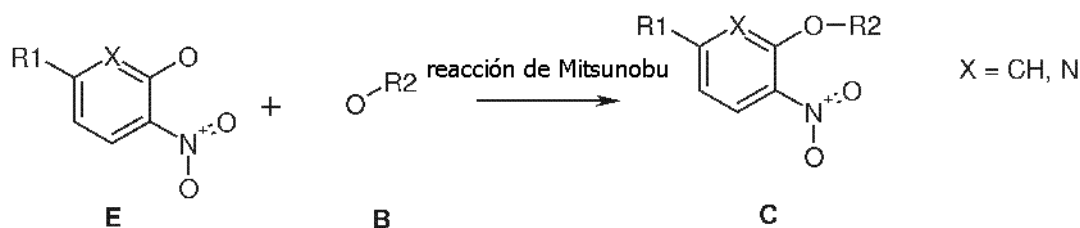
- 20 Los procedimientos normales de preparación de los compuestos de la invención se describen a continuación en la sección experimental.

El efecto inhibitor potencial de los compuestos de la invención se puede determinar por medio de ensayos de enzimas in vitro como se describe en los Ejemplos con más detalle.

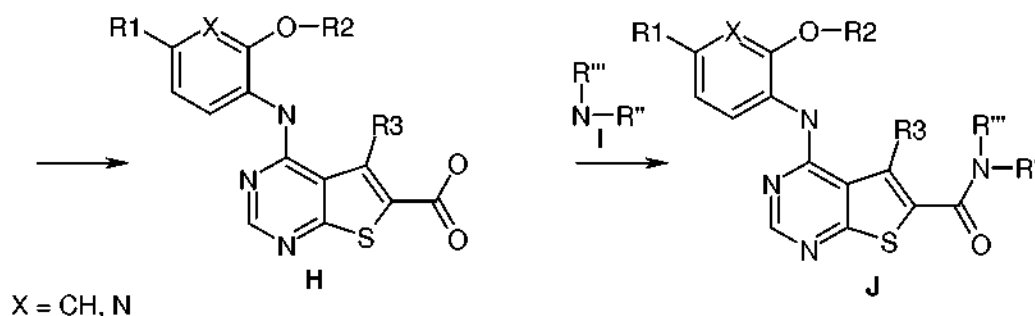
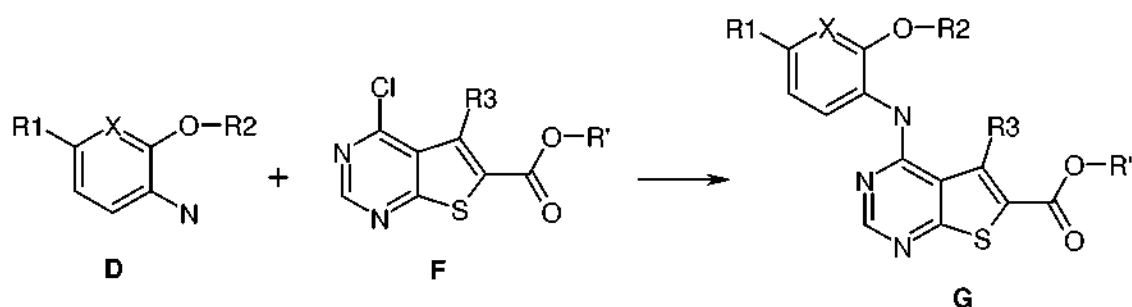
Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los siguientes esquemas de síntesis:



- 25 Los compuestos de fórmula general **C** se pueden sintetizar por medio de reacción de un compuesto **A** con el alcohol **B** desprotonado en disolvente apropiado tal como THF o DMF a una temperatura entre 0 °C y 150 °C. La forma desprotonada de **B** se puede obtener por medio de 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** con el fin de
30 obtener un compuesto de fórmula general **D** se puede conseguir haciendo reaccionar **C** en presencia de hidrógeno y un catalizador tal como paladio o níquel Raney. El hidrógeno se puede introducir en forma de gas o vapor a partir de una fuente de hidrógeno tal como formiato de amonio.



5 Los compuestos de fórmula general **C** también se pueden obtener por medio de reacción de Mitsunobu de un compuesto con la fórmula general **E** con un alcohol **B** en presencia de trifetilfosfina y un dialquilazodicarboxilato tal como dietilazodicarboxilato, diisopropilazodicarboxilato o di-terc-butilazodicarboxilato en un disolvente tal como THF a temperaturas entre -10 °C y 80 °C, preferentemente entre 0 °C y 30 °C.



10 Un compuesto de fórmula **G** se puede sintetizar por medio de reacción de un compuesto **D** con **F** preferentemente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluen sulfónico o ácido clorhídrico en disolventes tales como dioxano a temperaturas entre 10 °C y 150 °C. La síntesis de un compuesto con la fórmula general **H** se puede conseguir por medio de 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 sus mezclas, preferentemente en etanol/THF o THF/agua a temperaturas entre 10 °C y 100 °C. Un compuesto de fórmula general **J** se puede obtener por medio de reacción de un compuesto **H** con aminas de fórmula general **X** usando procedimientos de acoplamiento de amida que emplean reactivos tales como TBTU, HATU o EDC/N-hidroxisuccinimida en presencia o ausencia de bases tales como diisopropiletilamina en disolventes tales como DMF o THF a temperaturas entre 0 °C y 120 °C, preferentemente entre 0 °C y 30 °C.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención de fórmula (1) se pueden formar con numerosas bases y ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición de ácido a modo de ejemplo que incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, borato, butirato, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, sulfato de dodecilo, etano sulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemi-sulfato, 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, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, sulfonato, tartrato, tiocianato, sulfonato de tolueno tal como tosilato, undecanoato o similares.

25 Los restos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como yoduro, bromuro y cloruro de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de alquilo de cadena larga tales como yoduro, bromuro y cloruro de decilo, laurilo, miristilo y estearilo o haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenitilo u otros. De este modo, se obtienen productos dispersables o solubles en agua.

Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse, cationes basados en metales alcalinos y alcalino térreos tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como también cationes de amina y amonio cuaternario no tóxicos incluyendo, pero sin limitarse a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Otras aminas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen benzaetina, dicitclohexilamina, hidrabina, N-metil-D-glucamina, N-metil-D-glucamida, t-butil amina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares y sales con amino ácidos tales como arginina, lisina o similares.

A menos que se indique lo contrario, a lo largo de la especificación y las reivindicaciones adjuntas, un nombre o fórmula química concreta engloba tautómeros y todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z etc...) y sus racematos así como también mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros, o mezclas de cualesquiera de las formas anteriores en las cuales dichos isómeros y enantiómeros existen, así como también sales, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos tales como por ejemplo hidratos incluyendo solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

Según se usa en la presente memoria, el término "metabolito" se refiere a (i) un producto de metabolismo, incluyendo un intermedio y productos, (ii) cualquier sustancia implicada en el metabolismo (ya sea un producto de metabolismo o necesaria para el metabolismo), o (iii) cualquier sustancia producida o usada durante el metabolismo. En particular, se refiere al producto final que queda tras el metabolismo.

Según se usa en la presente memoria, el término "profármaco" se refiere a (i) una forma inactiva de un fármaco que ejerce sus efectos después de que los procedimientos metabólicos del interior del cuerpo lo convierten en una forma usable o activa, o (ii) una sustancia que proporciona un metabolito farmacológicamente activo, aunque no sea activo por sí mismo (es decir, un precursor inactivo).

El término "profármaco" o la expresión "derivado de profármaco" significan un derivado de unión covalente o vehículo del compuesto parental o sustancia de fármaco activa que experimenta al menos alguna biotransformación antes de exhibir su(s) efecto(s) farmacológico(s). En general, dichos profármacos tienen grupos metabólicamente aptos para escisión y se transforman rápidamente in vivo para dar lugar al compuesto parental, por ejemplo, por medio de hidrólisis en la sangre, y generalmente incluyen ésteres y análogos de amida de los compuestos parentales. El profármaco se formula con los objetivos de mejor estabilidad química, mejor aceptación y cumplimiento terapéutico por parte del paciente, mejor biodisponibilidad, duración prolongada de la acción, mejor selectividad de órganos, mejora formulación (por ejemplo, mayor hidrosolubilidad) y/o menores efectos secundarios (por ejemplo, toxicidad). En general, los propios profármacos tienen una actividad biológica débil o nula y son estables en condiciones ordinarias. Los profármacos se pueden preparar de forma sencilla a partir de los compuestos parentales usando procedimientos conocidos en la materia, tales como los descritos en A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, en particular en el Capítulo 5: "Diseño y Aplicaciones de Profármacos"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder et al. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, en particular pp. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, en particular el Vol. 1 y pp. 172-178 y pp. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems. T. Higuchi y V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc. 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E. B. Roche (ed.) Elsevier, 1987, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en la presente memoria en su totalidad.

La expresión "profármaco farmacéuticamente aceptable" según se usa en la presente memoria significa un profármaco de un compuesto de la invención que es, dentro del alcance del juicio médico racional, apropiado para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, adecuado a una relación riesgo/beneficio razonable y eficaz para su uso pretendido, así como también formas zwitteriónicas, cuando sea posible.

Según se usa en la presente memoria, la expresión "cicloalquilo C₃₋₁₀" o "cicloalquilo C₃₋₈" se refiere a un sustituyente alquilo carbocíclico mono- o policíclico o grupo que tiene de 3 a 10 o de 3 a 8 átomos de anillo respectivamente, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexanodienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, naftaleno perhidratado o indeno, adamantilo o norbornanilo y similares.

La expresión "alquilo C₁₋₈" según se usa en la presente memoria solo o en combinación con otros términos tal como en 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; además, la expresión "alquilo C₁₋₈" también incluye un grupo alquilo que puede contener oxígeno en la cadena y puede estar sustituido con halógeno para formar un grupo éter o éter halogenado.

Cualquier átomo de hidrógeno, en particular un grupo alquilo, alcoxi o alquenilo pueden estar sustituido por un átomo de flúor.

La expresión "alqueno C₂₋₈" por sí misma 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, tal como vinilo, 2-propeno, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-penteno, 3-penteno, 2-hexeno, 3-hexeno, 2-hepteno, 3-hepteno, 4-hepteno, 3-octeno.

5 El término "heterociclo" se refiere a grupos heterociclo saturados o insaturados monocíclicos con 1 a 4 hetero átomos 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, tal como morfolino, piperazino, piperidino, piridino, pirimidino, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, pirazino, triazolilo, tiofeno o furano.

10 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático mono- o bicíclico con 1 a 4 hetero átomos 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 5 a 10. Los ejemplos sin limitación de grupos heteroarilo son tales como benzofurano, furilo, tienilo, benzotieno, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, pirano, tetrahidropirano, pirazolilo, piridino, quinolino, isoquinolino, purino, carbazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazino, diazino, pirazina, trazinotriazina, tetrazino, tetrazolilo, benzotiofeno, benzopiridilo y bencimidazolilo.

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

15 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede comprender adicionalmente un agente terapéutico adicional. Son particularmente preferidas composiciones, en las que el agente terapéutico adicional se selecciona entre antidiabéticos como insulina, análogos de insulina de acción larga y corta, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de DPP-IV, inhibidores de SGLT2, inhibidores de 11 β -HSD, activadores de glucoquinasa, activadores de AMPK, agonistas del receptor Glp-1, agonistas del receptor de GIP, inhibidores de DGAT, agonistas de PPAR γ , agonistas de PPAR δ , y otros antidiabéticos derivados de tiazolidinonas, agentes que reducen los niveles de lípidos tales como estatinas, fibratos, resinas de intercambio iónico, derivados de ácido nicotínico, o
20 inhibidores de HMG-CoA reductasa, terapéuticos cardiovasculares tales como nitratos, antihipertensivos tales como β -bloqueantes, inhibidores de ACE, bloqueantes de canales de Ca, antagonistas del receptor de angiotensina II, diuréticos, inhibidores de la agregación de trombocitos, o agentes antineoplásicos tales como alcaloides, agentes alquilantes, antibióticos, o antimetabolitos, o agentes anti-obesidad. Son composiciones preferidas adicionales composiciones en las que el agente terapéutico adicional se selecciona entre un antagonista de histamina, un
25 antagonista de bradiquina, antagonista de serotonina, leucotrieno, un antiasmático, un AINE, un antipirético, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un agente uricosúrico, agente quimioterapéutico, un agente anti-gota, un broncodilatador, un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un esteroide, un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un agente inmunosupresor, un antagonista de leucotrienos, un agente citostático, un agente antineoplásico, un inhibidor de mTor, un inhibidor de tirosina quinasa, anticuerpos o fragmentos de los mismos contra citoquinas y partes solubles
30 (fragmentos) de receptores de citoquinas.

35 Son más particularmente preferidos compuestos tales como insulina NPH humana, insulina lenta o ultralenta humana, 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, glimiperida, glipezida, gliquidona, tolazamida, tolbutamida, atenolol, bisoprolol, metoprolol, esmolol, celiprolol, talinolol, oxprenolol, pindolol, propanolol, bupropánolol, penbutolol, mepindolol, sotalol, carteolol, nadolol, carvedilol, nifedipina, nitrendipina, amlodipina, nicardipina, nisoldipina, diltiazem, enalapril, verapamil, gallopamil, quinapril, captopril, lisinopril, benazepril, ramipril, peridopril, fosinopril, trandolapril, irbesartán, losartán, valsartán, telmisartán, eprosartán, olmesartán, hidroclorotiazida, piretanid, clortalidona, mefrusida, furosemida, bendroflumetiazida, triamtereno, dehidralazina, ácido acetilsalicílico, tirofiban-HCl, dipiramidol, triclopídina, iloprost-trometanol, eptifibatida, clopidogrel, piratecam, abciximab, trapidil, simvastatina, bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, etofilina, clofibrato, etofibrato, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, colestiramina, colestipol-HCl, nicotinato de xantanol, nicotinato de inositol, acipimox, nebivolol, glicerolnitrato, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritrilo, indapamida, cilazepril, urapidil, eprosartán, nilvadipina, metoprolol, doxazosina, molsidormina, moxaverina, acebutolol, prazosina, trapidil, clonidina, alcaloides de la vinca y
40 análogos tales como vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, derivados de podofilotoxina, etopósido, tenipósido, agentes alquilantes, nitrosoureas, análogos N-lost, ciclofosfamida, estamustina, melfalán, ifosfamida, mitoxantrona, idarrubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, docetaxel, paclitaxel, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, BBR3464, satraplatino, busulfán, treosulfán, procarbazona, dacarbazina, temozolomida, clorambucilo, clometina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, bendamustina, uramustina, TioTEPA, camptotecina, topotecán, irinotecán, rubitecán, etopósido, tenipósido, cetuximab, panitumumab, trastuzumab, rituximab, tositumomab, alemtuzumab, bevacizumab, gemtuzumab, ácido aminolevulínico, aminolevulinato de metilo, porfimer sodio, 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, deforlimus, 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 compuestos tales como clemastina, difenhidramina, dimenhidrinato, prometazina, cetirizina, astemizol, levocabastina, loratidina, terfenadina, ácido acetilsalicílico, salicilato sódico, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, mesalazina, sulfasalazina, osalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, etodolaco, tolmetina, ketorolaco, betametasona, budesonida, ácido cromoglicínico, dimeticona, simeticona, domperidona, metoclopramid, acemetacina, oxaceprol, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flubriprofeno, 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, etanorcept, ketoprofeno, adalimumab, ácido hialurónico, indometacina, dimaleato de proglumetacina, hidroxicloquina, cloroquina, infliximab, etofenamato, auranofina, oro, cloruro de [²²⁴Ra]radio, ácido tiaprofénico, dexketoprofeno(trometamol), cloprednol, aurotiomalato sódico, aurotioglucosa, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfpirazona, benzbromarona, carbamazepina, lornoxicam, fluorocortolona, diclofenaco, efalizumab, idarrubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, citarabina, fluorouracilo, fluoroarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, adriamidina/daunorrubicina, arabinósido de citosina/citarabina, 4-HC, u otras fosfamidas, penicilamina, una preparación de ácido hialurónico, arteparona, glucosamina, MTX, fragmentos soluble del receptor de TNF (tales como etanorcept (Enbrel)) y anticuerpos contra TNF (tales como infliximab (Remicade), natalizumab (Tysabri) y adalimumab (Humira)).

Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de la invención y el agente terapéutico adicional pueden formularse en una forma de dosificación única, o pueden presentarse en formas deferentes de dosis y puede administrarse de forma concomitante (es decir, a la misma vez) o secuencialmente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en cualquier forma adecuada para el procedimiento pretendido 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, local o tópica mediante iontoforesis, sublingual, por pulverización de inhalación, aerosol o rectal y similares en formulaciones monodosis que comprenden opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales.

Los excipientes que pueden usarse en la formulación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden medios, vehículos, diluyentes, disolventes tales como alcoholes monohídricos tales como etanol, isopropanol y alcoholes polihídricos tales como glicoles y aceites comestibles tales como aceite de soja, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de algodón, ésteres oleosos tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo; aglutinantes, adyuvantes, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, disgregantes, emolientes, agentes lubricantes, agentes tamponantes, emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, colorantes, aromas, agentes de recubrimiento, conservantes, antioxidantes, agentes de procesamiento, modificadores del suministro de fármacos y potenciadores tales como fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetil celulosa sódica, dextrona, hidroxipropil-β-ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico.

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

Las formas de dosificación para administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, grageas, píldoras, obleas, gránulos, líquidos orales tales como jarabes, suspensiones, soluciones, emulsiones, polvo para reconstitución.

Las formas de dosificación para administración parenteral incluyen soluciones o emulsiones acuosas u oleaginosas para infusión, soluciones acuosas u oleaginosas, suspensiones o emulsiones para jeringas de inyección prellenadas, y/o polvos para reconstitución.

Las formas de dosificación para administración local/tópica comprenden insuflaciones, aerosoles, aerosoles de dosis medida, sistemas terapéuticos transdérmicos, parches medicinales, supositorios rectales, y/u óvulos.

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden producirse de un modo conocido per se para los expertos en la materia como se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Ed., Mack Publishing Co., Nueva Jersey (1991).

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona 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 quinasa de Mnk1 o Mnk2 (Mnk2a, Mnk2b) o variantes adicionales de las mismas, en particular para la profilaxis o terapia de enfermedades metabólicas, trastornos hematopoyéticos, cáncer y sus complicaciones y trastornos consecuentes. A través del cual se prefiere al profilaxis y terapia de enfermedades metabólicas del metabolismo de carbohidratos y/o lípidos.

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

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

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

En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de tienopirimidinio de la invención para la producción de una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno mediado por citoquinas tal como una enfermedad inflamatoria.

Las composiciones farmacéuticas de la invención por tanto son útiles para la profilaxis o terapia de enfermedades inflamatorias, en particular inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa; psoriasis, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y afecciones relacionadas, colitis ulcerosa, colitis, diverticulitis, nefritis, uretritis, salpingitis, ooforitis, endometriometritis, espondilitis, lupus sistémico eritematoso y trastornos relacionados, esclerosis múltiple, asma, meningitis, mielitis, encefalomiелitis, encefalitis, flebitis, tromboflebitis, enfermedad obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar inflamatoria, rinitis alérgica, endocarditis, osteomielitis, fiebre reumática, pericarditis reumática, endocarditis reumática, miocarditis reumática, enfermedad reumática de la válvula mitral, enfermedad reumática de la válvula aórtica, prostatitis, prostatocistitis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, sinovitis, tenosinovitis, miositis, faringitis, polimialgia reumática, tendinitis o bursitis del hombro, gota, pseudogota, vasculitis, enfermedades inflamatorias de la 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, tonsilitis, laringitis, epiglotitis, bronquitis, neumonitis, estomatitis, gingivitis, esofagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, glomerulonefritis, enfermedad de Goodpasture, glomerulonefritis semilunar, pancreatitis, dermatitis, endometriometritis, miometritis, metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis, parametritis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, neumoconiosis, poliartropatías inflamatorias, artropatías psoriásicas, fibrosis intestinal, bronquiectasia y artropatías enteropáticas.

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

Por tanto, en una realización más preferida de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de tienopirimidina para la producción de una composición farmacéutica para la profilaxis o terapia de enfermedades inflamatorias seleccionadas entre inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino, choque séptico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y asma.

En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de tienopirimidinio de la invención para la producción de una composición farmacéutica para tratar o prevenir el cáncer, enfermedades víricas o enfermedades neurodegenerativas.

Para el propósito de la presente invención, una dosificación terapéuticamente eficaz será generalmente de aproximadamente 1 a 2000 mg/día, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg/día, y más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/día, que puede administrarse en una o múltiples dosis.

Se apreciará, sin embargo, que el nivel específico de dosis de los compuestos de la invención para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores tales como la edad, sexo, peso corporal, estado de salud general, dieta, respuesta individual del paciente a tratarse, tiempo de administración, gravedad de la

enfermedad a tratarse, la actividad del compuesto particular aplicado, forma de dosificación, modo de aplicación y medicación concomitante. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada se determinará fácilmente por experimentación rutinaria y pertenece a las habilidades y criterio del clínico o médico habitual.

Abreviaturas

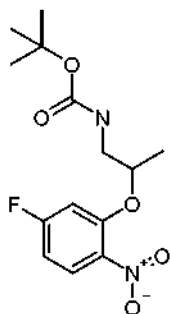
5	CDI:	carbonildiimidazol
	TEA:	triethylamina
	HATU:	hexafluorofosfato de (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)
	TBTU:	2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluorborato
10	THF:	tetrahidrofurano
	EE:	etilacetato
	ACN:	acetonitrilo
	EtOH:	etanol
	MeOH:	metanol
15	DCM:	cloruro de metileno
	DMF:	N,N-dimetilformamida
	EtOAc:	acetato de etilo
	HCl:	ácido clorhídrico
	t-BuOH:	tert-butanol
20	DTAD:	azodicarboxilato de di-terc-butilo
	DEAD:	azodicarboxilato de dietilo
	DIAD:	azodicarboxilato de diisopropilo
	LiHMDS:	hexametildisilazano de litio
	DIPEA:	diisopropyletil amina
25	EDC:	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	TFA:	ácido trifluoro acético
	Salmuera:	solución saturada de cloruro sódico en agua
	ta:	temperatura ambiente
	min:	minuto

Ejemplos

30 Intermedio I

2-(2-amino-5-fluorofenoxi)propilcarbamato de terc-butilo

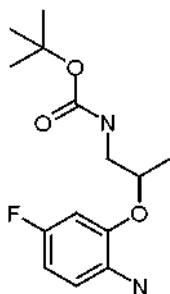
1.1 2-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)propilcarbamato de terc-butilo



35 Se disolvieron 2-nitro-5-fluorofenol (3,0 g) y terc-butyl-N-(2-hidroxipropil)carbamato en THF (20 ml) y se añadieron trifenilfosfina (7,5 g) y di-terc-butyl-azodicarboxilato. La reacción exotérmica se enfrió en un baño de hielo. Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía (gel de sílice/diclorometano:éter de petróleo 1:2). Las fracciones se combinaron y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con NaOH 1 M. La fase orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró a vacío.

40 Rendimiento: 3,12 g
Espectro de masas IEN: m/z = 315 (M+H)+

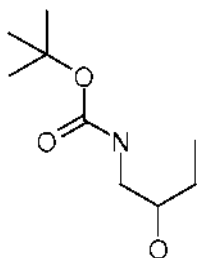
1.2: 2-(2-Amino-5-fluorofenoxi)propilcarbamato de terc-butilo



A una solución de 2-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)propilcarbamato de terc-butilo (3,1 g) en MeOH (5 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10 % (300 mg) y la mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente a 50 psi (0,34 Mpa). El catalizador se filtró y el filtrado se concentró a vacío.

5 Rendimiento: 2,5 g
Espectro de masas IEN: m/z = 285 (M+H)⁺

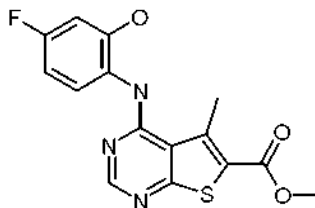
Intermedio II 2-Hidroxibutilcarbamato de terc-butilo



10 Se disolvió 1-amino-2-butanol (1,0 g) en diclorometano (50,0 ml) y se añadió dicarbonato de di-(terc-butilo) (2,6 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h, después se lavó con NaOH 1 M. La fase orgánica se separó y se concentró a vacío.

Rendimiento: 1,8 g

Intermedio III 4-(4-Fluoro-2-hidroxifenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

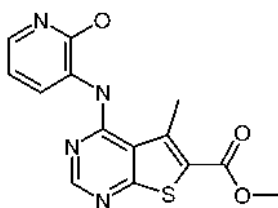


15 Se combinaron éster metílico de ácido 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0,5 g), 2-amino-5-fluorofenol (265,0 mg), ácido p-toluensulfónico monohidratado (75,0 mg) y dioxano (5,0 ml) en un tubo de microondas. La mezcla se calentó a 140 °C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. Después la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se formó un precipitado. El precipitado se recogió por medio de filtración, se lavó con dioxano, metanol y Et₂O para dar lugar al compuesto del título.

20 Rendimiento: 605,0 g
Espectro de masas IEN: m/z = 334 (M+H)⁺

Intermedio IV

4-(2-Hidroxipiridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



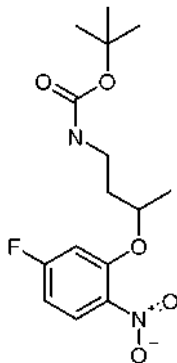
Preparado de forma análoga al ejemplo III usando éster metílico de ácido 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 3-amino-2-hidroxipiridina.

5 Rendimiento: 258,0 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 317 (M+H)

Intermedio V

3-(2-Amino-5-fluorofenoxi)butilcarbamato de terc-butilo

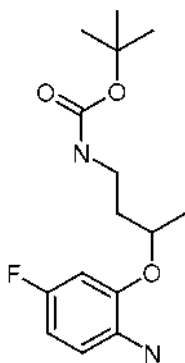
V.1 2-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)butilcarbamato de terc-butilo



10 Preparado de forma análoga al ejemplo I-1 usando BOC-4-amino-2-butanol y 2-nitro-5-fluorofenol.

Rendimiento: 2,20 g
Espectro de masas IEN: m/z = 329 (M+H)+

V.2. 3-(2-Amino-5-fluorovenoxi)butilcarbamato de terc-butilo



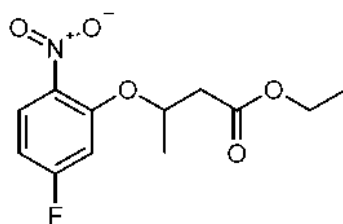
15 Preparado de forma análoga al ejemplo I-2 usando 3-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)butilcarbamato de terc-butilo

Rendimiento: 1,8 g

Intermedio VI

Éster etílico de ácido 3-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-butírico

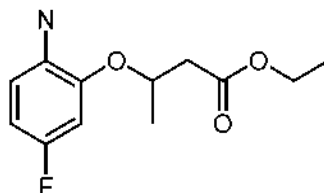
Intermedio VI.1 3-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)butanoato de etilo



5 Se disolvió 3-hidroxibutirato de etilo (6,5 ml) en THF (350,0 ml) a 0 °C y se añadió NaH (4,8 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadieron 5,5 g de 2,4-difluoronitrobenzoceno y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en agua y diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía (sílice/diclorometano) para dar lugar al compuesto del título.

Rendimiento: 1,36 g
Espectro de masas IEN: m/z = 272 (M+H)+

VI. 2 Éster etílico de ácido 3-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-butírico



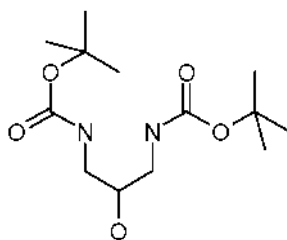
10 A una solución de 3-(5-fluoro-2-nitrofenoxibutanoato) de etilo (1,3 g) en THF (50 ml) se añadió níquel Raney (150 mg) y se hidrogenó la mezcla de reacción. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró a vacío.

Rendimiento: 2,5 g
Espectro de masas IEN: m/z = 285 (M+H)+

15 Intermedio VII

Éster terc-butílico de ácido [2-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-3-terc-butoxicarbonilamino-propil]-carbámico

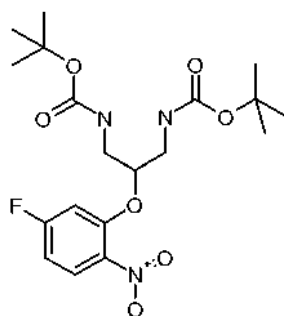
VII. 1 Éster terc-butílico de ácido (3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-carbámico



20 Se disolvió dicarbonato de di-terc-butilo (41,5 g) en diclorometano (40,0 ml), se añadió una solución de 1,3-diaminopropan-2-ol (8,0 g) y trietilamina (1,5 ml) en diclorometano/metanol (1:5, 100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se separó, se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía (sílice/diclorometano:metanol 25:1).

25 Rendimiento: 17 g
Espectro de masas IEN: m/z = 291 (M+H)+

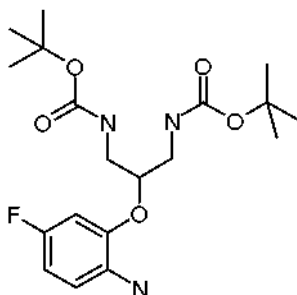
VII. 2 Éster terc-butílico de ácido [3-terc-butoxicarbonilamino-2-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-propil]-carbámico



- 5 Se disolvieron 2-nitro-5-fluorofenol (8,4 g) y éster terc-butílico de ácido (3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-carbámico (17,0 g) en THF (60 ml) y se añadieron trifenilfosfina (21 g) y di-terc-butyl-azodicarboxilato (18,4 g). La reacción exotérmica se enfrió en un baño de hielo. Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y NaOH 1 M. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía (sílice/diclorometano:metanol 25:1)

Rendimiento: 25 g
Espectro de masas IEN: m/z = 430 (M+H)+

10 VII.3 Éster terc-butílico de ácido [2-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-3-terc-butoxicarbonilamino-propil]-carbámico



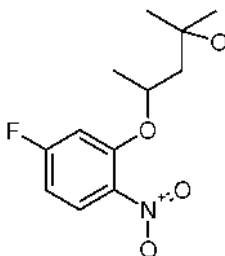
Preparado de forma análoga al ejemplo I-2 usando éster terc-butílico de ácido 2-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-propil]-carbámico.

- 15 Rendimiento: 12,7 g
Espectro de masas IEN: m/z = 400 (M+H)+

Intermedio VIII

4-(2-Amino-5-fluorofenoxi)-2-metilpentan-2-ol

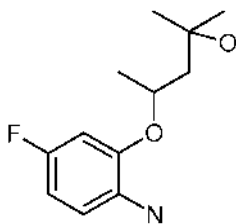
VIII.1 4-(5-Fluoro-2-nitrofenoxi)-2-metilpentan-2-ol



- 20 Se disolvió 2-metilpentan-2,4-diol (2,8 ml) en THF (20,0 ml) y se añadió NaH (50 % en aceite mineral; 1 g). A temperatura ambiente, se añadió 2,4-difluoronitrobenzoceno y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después, la reacción se interrumpió con agua y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y se concentró a vacío.

- 25 Rendimiento: 2,4 g
Espectro de masas IEN: m/z = 258 (M+H)+

VIII. 2 4-(2-Amino-5-fluorofenoxi)-2-metilpentan-2-ol



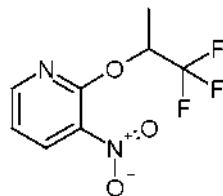
Preparado de forma análoga al ejemplo I-2 usando 4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)-2-metilpentan-2-ol.

Rendimiento: 2,12 g
Espectro de masas IEN: m/z = 228 (M+H)+

5 Intermedio IX

2-(1,1,1-Trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-amina

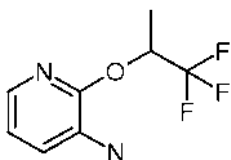
IX. 1,3-Nitro-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridina



10 Se disolvió 1,1,1-trifluoro-2-propanol (3,2 g) en THF (4,0 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Después, se añadió LiHMDS (1 M en THF, 28,3 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Una solución de 2-fluoro-3-nitropiridina (4,0 g) en THF (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante la noche. Se inactivó por medio de la adición de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío.

15 Rendimiento: 6,24 g
Espectro de masas IEN: m/z = 237 (M+H)+

IX. 2-2-(1,1,1-Trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-amina



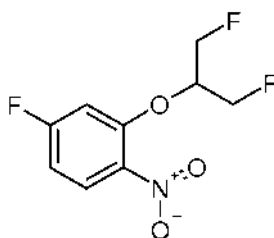
20 Se disolvió 3-nitro-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridina (6,2 g) en metanol (500 ml) y se añadió níquel Raney (1,0 g). La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente y 5 bar. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró a vacío.

Rendimiento: 4,83 g
Espectro de masas IEN: m/z = 207 (M+H)+

Intermedio X

2-(1,3-Difluoropropan-2-iloxi)-4-fluoroanilina

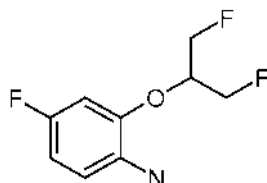
25 X. 1 2-(1,3-Difluoropropan-2-iloxi)-4-fluoro-1-nitrobenzono



Preparado de forma análoga al ejemplo IX.1 usando 2,4-difluoronitrobenzeno.

Rendimiento: 11,96 g

X.2 2-(1,3-Difluoropropan-2-iloxi)-4-fluoroanilina



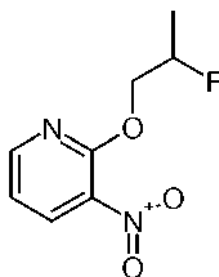
5 Preparado de forma análoga al ejemplo IX.2

Rendimiento: 4,42 g
Espectro de masas IEN: m/z = 206 (M+H)⁺

Intermedio XI

2-(2-Fluoroproxi)piridin-3-amina

10 XI.1 2-(2-Fluoroproxi)-3-nitropiridina

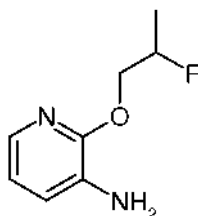


Se disolvió 2-fluoropropan-1-ol (93,6 mg) en THF (10 ml). Se añadió LiHMDS en THF (1 M; 1,2 ml) y la reacción se agitó durante 15 minutos. Después, se añadió una solución de 2-fluoro-3-nitro-piridina (142 mg) en THF y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

15 Una solución acuosa de K₂CO₃ (2 M; 750 µl) se añadió a la mezcla de reacción y se filtró sobre Alox B. El filtrado se concentró a vacío.

Rendimiento: 200 mg
Tiempo de retención HPLC: 2,05 min.
Procedimiento HPLC: 003_CC_ZQ6

20 XI.2 2-(2-Fluoroproxi)piridin-3-amina

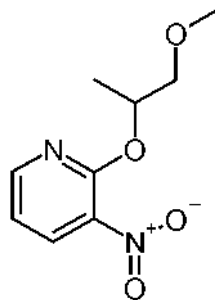


Se disolvió 2-(2-fluoroproxi)-3-nitropiridina (199,97 mg) en una mezcla de THF (10 ml) y metanol (5 ml). Se añadió Pd/C (20 mg) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 4h y 3 bar. La mezcla se concentró a vacío.

25 Rendimiento: 153 mg
Tiempo de retención de HPLC: 1,50 min
Procedimiento HPLC: 002_CC_ZQ4

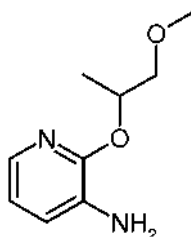
Intermedio XII

2-(1-Metoxipropan-2-iloxi)piridin-3-amina

XII.1 2-(1-Metoxipropan-2-iloxi)-3-nitropiridina

Preparado de forma análoga al ejemplo XI.1 usando 2-fluoro-3-nitropiridina (142 mg) y 1-metoxipropan-2-ol (108 mg).

5	Rendimiento:	212 mg
	Tiempo de retención HPLC:	2,04 min
	Procedimiento HPLC:	0,03_CC_ZQ6

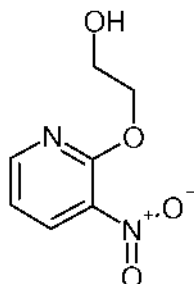
XII.1 2-(1-Metoxipropan-2-iloxi)piridin-3-amina

10 Preparado de forma análoga al ejemplo XI.2 usando 2-(1-metoxipropan-2-iloxi)-3-nitropiridina (212 mg).

	Rendimiento:	165 mg
	Tiempo de retención HPLC:	1,52 min
	Procedimiento HPLC:	00_CC-ZQ4

Intermedio XIII

15 2-(3-Aminopiridin-2-iloxi)etanol

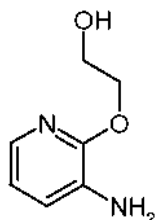
XIII.1 2-(3-Nitropiridin-2-iloxi)etanol

20 Se disolvió etilen glicol (88,8 mg) en THF (10 ml). Se añadió LiHMDS en THF (1 M; 1,2 ml) y la reacción se agitó durante 15 min. Después se añadió una solución de 2-fluoro-3-nitro-piridina (142 mg) en THF y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por medio de RP-cromatografía (H₂O + 0,1 % de TFA/MeOH = 40 % --> 99 %).

25	Rendimiento:	176 mg
	Tiempo de retención HPLC:	1,68 min
	Procedimiento HPLC:	003_CC_ZQ6

XIII.2. 2-(3-Aminopiridin-2-iloxi)etanol



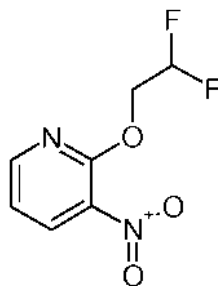
Preparado de forma análoga al ejemplo XII.2 usando 2-(3-nitropiridin-2-iloxi)etanol (115 mg).

5 Rendimiento: 175 mg
 Tiempo de retención HPLC: 1,43 min
 Procedimiento HPLC: 003_CC_ZQ7

Intermedio XIV

2-(2,2-Difluoroetoxi)piridin-3-amina

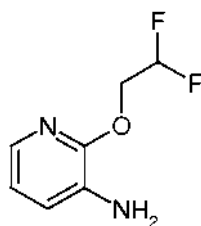
XIV.1 2-(2,2-Difluoroetoxi)-3-nitropiridina



10 Preparado de forma análoga al ejemplo XII.1 usando 2-fluoro-3-nitropiridina (142 mg) y 2,2-difluoroetanol (98 mg).

Rendimiento: 204 mg
 Tiempo de retención HPLC: 1,99 min
 Procedimiento HPLC: 003_CC_ZQ6

15 XIV.2 2-(2,2-Difluoroetoxi)piridin-3-amina



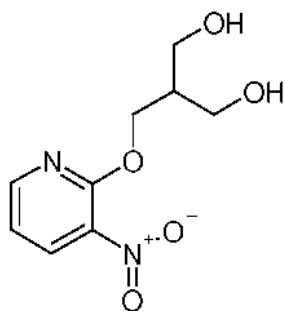
Preparado de forma análoga al ejemplo XII.2 usando 2-(2,2-difluoroetoxi)-3-nitropiridina (204 mg).

20 Rendimiento: 171 mg
 Tiempo de retención HPLC: 1,58 min
 Procedimiento HPLC: 002_CC_ZQ4

Intermedio XV

2-((3-Aminopiridin-2-iloxi)metil)propan-1,3-diol

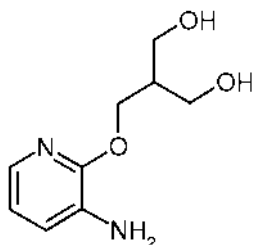
XV.1 2-((3-Nitropiridin-2-iloxi)metil)propan-1,3-diol



Preparado de forma análoga al ejemplo XII.1 usando 2-fluoro-3-nitropiridina (142 mg) y 2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (148 mg).

5 Rendimiento: 130 mg
 Tiempo de retención HPLC: 1,65 min
 Procedimiento HPLC: 003_CC_ZQ6

XV.2 2-((3-Aminopiridin-2-iloxi)metil)propan-1,3-diol



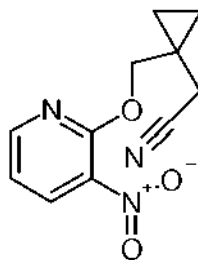
Preparado de forma análoga al ejemplo XII.2 usando 2-((3-nitropiridin-2-iloxi)metil)propan-1,3-diol (130 mg).

10 Rendimiento: 99 mg

Intermedio XVI

2-(1-((3-Aminopiridin-2-iloxi)metil)ciclopropil)acetonitrilo

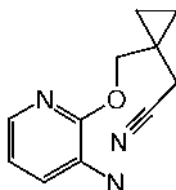
XVI.1 2-(1-((3-Nitropiridin-2-iloxi)metil)ciclopropil)acetonitrilo



15 Preparado de forma análoga al ejemplo XI.1 usando [1-(hidroximetil)ciclopropil] acetonitrilo (267 mg)

Rendimiento: 488 mg
 Tiempo de retención HPLC: 1,82 min
 Procedimiento HPLC: 004_CC_ZQ6

XVI.2 2-(1-((3-Aminopiridin-2-iloxi)metil)ciclopropil)acetonitrilo



20 Se disolvió 2-(1-((3-nitropiridin-2-iloxi)metil)ciclopropil)acetonitrilo (466 mg) en una mezcla de ácido acético glacial (4 ml) y etanol (8 ml). Se añadió hierro (1,1 g) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 2 h. La mezcla

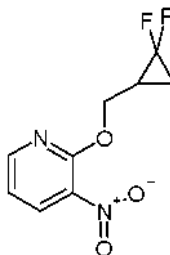
se concentró a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano, se sometió a extracción con solución acuosa de K_2CO_3 (2 M) y se concentró a vacío.

5 Rendimiento: 264 mg
 Tiempo de retención HPLC: 2,07 min
 Procedimiento HPLC: 003_CC_ZQ7

Intermedio XVII

2-((2,2-Difluorociclopropil)metoxi)piridin-3-amina

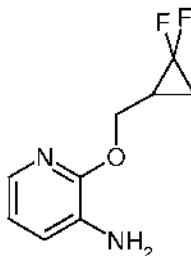
XVII.1 2-((2,2-Difluorociclopropil)metoxi)-3-nitropiridina



10 Preparado de forma análoga al ejemplo XII.1 usando (2,2-difluorociclopropil)metanol y 2-fluoro-3-nitro-piridina.

Rendimiento: 469 mg
 Tiempo de retención HPLC: 2,00 min
 Procedimiento HPLC: 004_CC_ZQ6

XVII.2 2-((2,2-Difluorociclopropil)metoxi)piridin-3-amina

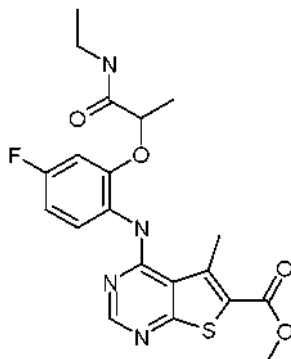


15 Preparado de forma análoga al ejemplo XII.2 usando 2-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-3-nitropiridina.

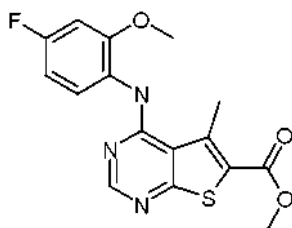
Rendimiento: 391 mg
 Tiempo de retención HPLC: 1,45 min
 Procedimiento HPLC: 004_CC_ZQ6

20 Intermedio XVIII

Éster metílico de ácido 4-[2-(1-Etilcarbamoil-etoxi)-4-fluoro-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3]pirimidin-6-carboxílico



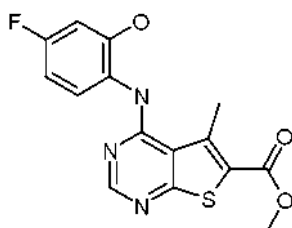
XVIII.1 Éster metílico de ácido 4-(4-fluoro-2-metoxi-fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Se agitaron éster metílico de ácido 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (15,0 mg), 4-fluoro-2-metoxianilina (9,5 g), ácido clorhídrico 4 M en dioxano (4,5 ml) y dioxano (100,0 ml) a 100 °C durante la noche. Después la mezcla se filtró y el sólido se secó a vacío.

5 Rendimiento: 24,0 g
Espectro de masas IEN: m/z = 348 (M+H)+

XVIII.2 Éster metílico de ácido 4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



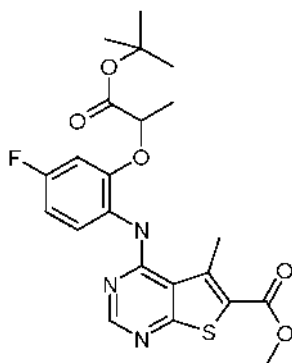
10 El producto resultante de XVIII.1 (24,0 g) se disolvió en DCM (500 ml) y se enfrió con un baño de hielo seco. A la mezcla se añadió gota a gota lentamente tribromuro de boro (35 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla se enfrió con un baño de hielo seco. Se añadieron 100 ml de etanol gota a gota a la mezcla y se agitó durante 30 min. y se concentró.

El residuo se suspendió en metanol y se agitó a reflujo durante 1 hora.

La mezcla se filtró y se secó a vacío.

15 Rendimiento: 18,6 g
Espectro de masas IEN: m/z = 334 (M+H)+
Tiempo de retención de HPLC: 2,16 min
Procedimiento HPLC: 007_CC_ZQ5

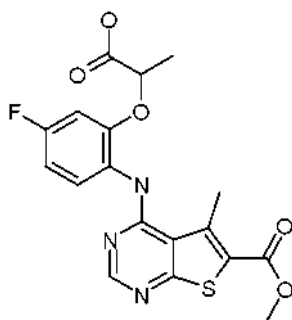
20 XVIII.3 Éster metílico de ácido 4-[2-(1-terc-butoxicarbonil-etoxi)-4-fluoro-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Al producto resultante de XVIII.2 (2,0 g) se añadió éster terc-butílico de ácido 2-bromopropiónico (1,4 g), carbonato de cesio (4,8 g) y ACN (50 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después se añadió agua y la mezcla se filtró.

25 Rendimiento: 2,1 g
Espectro de masas IEN: m/z = 462 (M+H)+

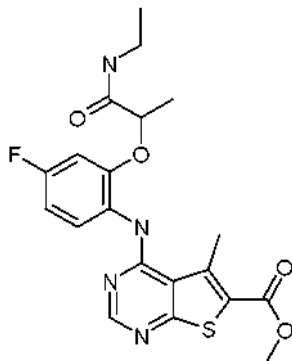
XVIII.4 Éster metílico de ácido 4-[2-(1-carboxi-etoxi)-4-fluoro-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Al producto resultante de XVIII.3 (2,1 g) se añadió ácido trifluoroacético al 50 % en DCM (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se trituró con dietiléter.

5	Rendimiento:	1,9 g	
	Espectro de masas IEN:		m/z = 406 (M+H)+
	Tiempo de retención HPLC:	1,96 min	
	Procedimiento HPLC:	Procedimiento A_9	

XVIII.5 Éster metílico de ácido 4-[2-(1-etilcarbamoyl-ethoxy)-4-fluoro-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

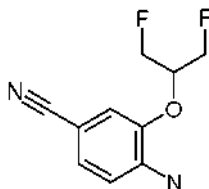


10 Al producto resultante de XVIII.4 (0,5 g) en ACN (10 ml) se añadió TBTU (0,4 g) y TEA (0,43 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A la mezcla se añadió etilamina (2 mol/l (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla se concentró y se trituró con dietiléter. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó por medio de cromatografía.

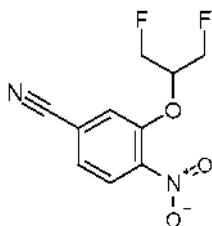
15	Rendimiento:	0,36 g	
	Espectro de masas IEN:		m/z = 433 (M+H)+
	Tiempo de retención HPLC:	1,89 min	
	Procedimiento HPLC:	Procedimiento A_9	

Intermedio XIX

20 4-Amino-3-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-benzonitrilo



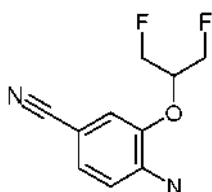
XIX.1 3-(2-Fluoro-1-fluorometil-etoxi)-4-nitro-benzonitrilo



5 Se disolvió 1,3-difluoro-propan-2-ol (4,2 g) bajo argón en THF (250 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió LiHMDS (28 ml) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (1,95 ml) en porciones y se agitó durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró.

Rendimiento: 4,9 g

XIX.2 4-Amino-3-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-benzonitrilo

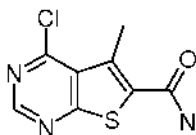


10 Se agitaron 3-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-4-nitro-benzonitrilo (1,45 g), cloruro de estaño (II) dihidratado (4,00 g) y etanol (60 ml) a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró.

Rendimiento: 1,04 g

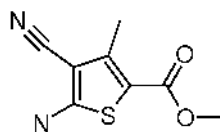
Intermedio XXIV

Amida de ácido 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



15

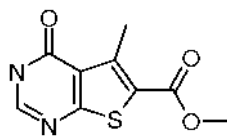
XXIV.1 Éster metílico de ácido 5-amino-4-ciano-3-metil-tiofen-2-carboxílico



20 A una mezcla de metilacetoacetato (80,9 ml), malonitrilo (49,5 g), azufre (24 g) en metanol (750 ml) se añadió morfolina (139,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después la mezcla se agitó a reflujo durante 3,5 horas. Después de ese tiempo la mezcla se enfrió con un baño de hielo y se filtró. El sólido se lavó con metanol y se secó en horno a 60 °C.

Rendimiento: 88,2 g
Espectro de masas IEN: m/z = 197 (M+H)+

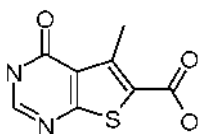
XXIV.2 Éster metílico de ácido 5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Al producto de XXIV.1 (70 g) se añadió ácido fórmico (875 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió de nuevo, se vertió en agua con hielo y se filtró. El sólido se lavó con agua y una pequeña parte de metanol. Después el residuo se trituró con dietiléter.

5 Rendimiento: 72,98 g
Espectro de masas IEN: m/z = 225 (M+H)+

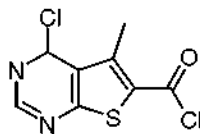
XXIV.3 Ácido 5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



10 El producto de XXIV.2 (1 g), hidróxido de sodio 4 M (5 ml) y metanol se agitaron a reflujo durante 1 hora. A temperatura ambiente se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico 4 M y la mezcla se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó a 60 °C en un horno durante la noche.

Rendimiento: 950 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 211 (M+H)+

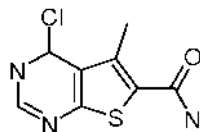
XXIV.4 Cloruro de 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonilo



15 Se añadió DMF (0,2 ml) a una mezcla del producto de XXIV.3 (1 g) y cloruro de tionilo (10 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 1 hora. Después la mezcla se concentró.

Rendimiento: 1,2 g

XXIV.5 Amida de ácido 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

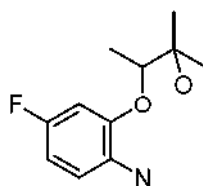
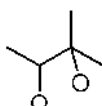


20 El producto de XXIV.4 (1 g) se disolvió caliente en ACN (10 ml). La mezcla se añadió gota a gota a una solución enfriada en hielo de amoníaco condensado (20 ml) y se agitó durante 15 min. La mezcla se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó en horno a 50 °C.

25 Rendimiento: 677 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 226 (M+H)+
Tiempo de retención HPLC: 0,766 min
Procedimiento HPLC: M2-SB-C18

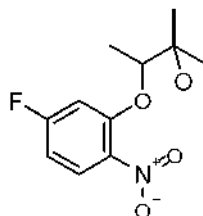
Intermedio XXVI

3-(2-Amino-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-butan-2-ol

XXVI.1 2-Metil-butan-2,3-diol

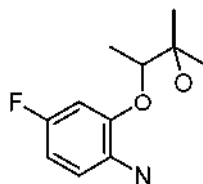
5 Se disolvió 3-hidroxi-3-metil-2-butanon (5 ml) en etanol (20 ml). Se añadió PtO₂ (100 mg) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 4 h y 3 bar. La mezcla se concentró a vacío.

Rendimiento: 3,87 g

XXVI.2 3-(5-Fluoro-2-nitro-fenoxi)-2-metil-butan-2-ol

Se preparó de forma análoga al ejemplo XX.2 usando el producto de XXVI.1 (0,9 ml).

10 Rendimiento: 1,7 g
Espectro de masas IEN: m/z = 261 (M+H)⁺
Tiempo de retención HPLC: 1,185 min
Procedimiento HPLC: M2-SB-C18

XXVI.3 3-(2-Amino-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-butan-2-ol

15

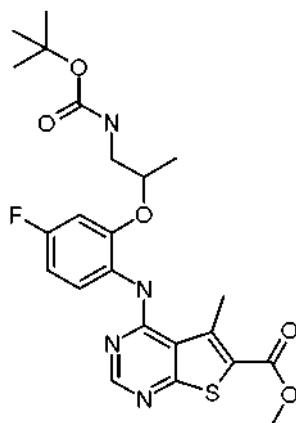
Preparado de forma análoga al ejemplo XI.2 usando el producto de XXVI.2 (1,7 g).

20 Rendimiento: 1,45 g
Espectro de masas IEN: m/z = 214 (M+H)⁺
Tiempo de retención HPLC: 0,681 min
Procedimiento HPLC: M2-SB-C18

Compuesto 1

2-(5-Fluoro-2-(5-metil-6-(metilcarbamoil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenoxi)propilcarbamato de terc-butilo

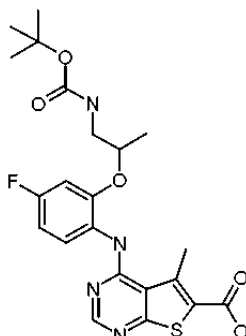
1.1 4-(2-(1-terc-butoxicarbonilamino)propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



5 Se disolvieron éster metílico de ácido 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (2,0 g), 2-(2-amino-5-fluorofenoxi)propilcarbamato de terc-butilo (2,3 g) y base de Hünig (4,2 ml) en dioxano (70 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante tres días. Después la reacción se enfrió y el precipitado se filtró, se lavó con dioxano, agua y dietiléter.

Rendimiento:	1,4 g
Espectro de masas IEN:	m/z = 491 (M+H)+
Tiempo de retención HPLC:	3,36 min
Procedimiento HPLC:	A_4

10 1.2 Ácido 4-(2-(1-terc-butoxicarbonilamino)propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

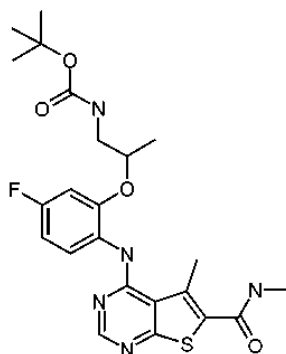


15 Se disolvió 4-(2-(1-terc-butoxicarbonilamino)propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (700 mg) y NaOH (1 M; 3,6 ml) en una mezcla de metanol y THF (1:1; 20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió HCl acuoso (1 M; 3,6 ml) y se evaporó el disolvente orgánico. El residuo se trituró con agua y se filtró. El residuo se lavó con agua, metanol y Et₂O y se secó a 60 °C.

Rendimiento:	0,63 g
Espectro de masas IEN:	m/z = 477 (M+H)+
Tiempo de retención HPLC:	1,96 min
Procedimiento HPLC:	A_9

20

1.3. 2-(5-fluoro-2-(5-metil-6-(metilcarbamoyl)tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenoxi)propilcarbamato de terc-butilo



ES 2 562 959 T3

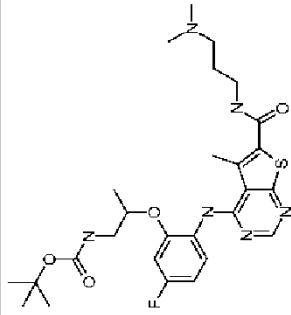
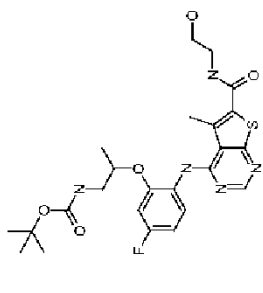
5 A una solución de ácido 4-(2-(1-(terc-butoxicarbonilamino)propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (80 mg) en DMF (1 ml) se añadieron TBTU (54 mg) y trietilamina (60 μ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se añadió metilamina en THF (2 M; 420 μ l) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó directamente por medio de cromatografía-RP (agua con ácido trifluoroacético al 2 %/metanol 72-100 %) para proporcionar el compuesto del título.

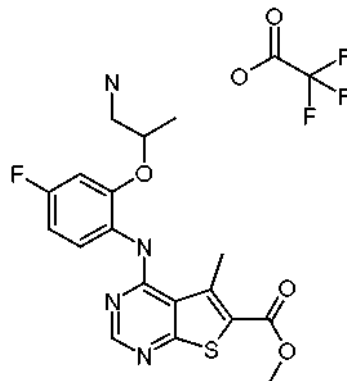
10 Rendimiento: 38 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 490 (M+H)+
Tiempo de retención HPLC: 1,86 min
Procedimiento HPLC: A_9

Análogos adicionales de 1:

15 Los compuestos listados de la tabla 1 se sintetizaron de forma análoga al ejemplo 1.3 usando ácido 4-(2-(1-(terc-butoxicarbonilamino)propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y la correspondiente amina.

Tabla 1:

	Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC
1.4		2-(2-(6-(3-(dimetiminopropilcarbamoil)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluorofenoxi)propil-carbamato de terc-butilo	35 mg	561	1,41	A_9
1.5		2-(5-fluoro-2-(6-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenoxi)propil-carbamato de terc-butilo	35 mg	520	1,74	A_9

Compuesto 22.1. Trifluoroacetato de 4-(2-(1-aminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

5 Se disolvió 4-(2-(1-ter-butoxicarbonilamino)propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (500 mg) en una solución de ácido trifluoroacético al 25 % en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h y después se concentró a vacío.

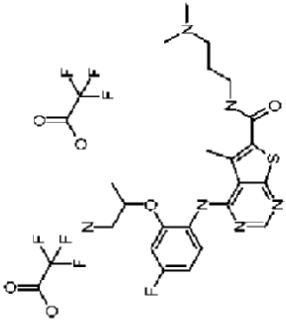
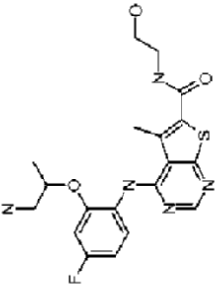
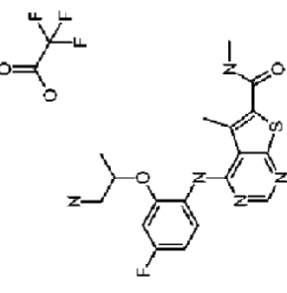
10 Rendimiento: 460 mg
 Espectro de masas IEN: m/z = 391 (M+H)⁺
 Tiempo de retención HPLC: 1,31 min
 Procedimiento HPLC: A_9

Análogos adicionales de 2:

Los compuestos listados de la tabla 2 se sintetizaron de forma análoga al ejemplo 2.1 usando los correspondientes derivados protegidos BOC que se muestran en la Tabla 1.

15

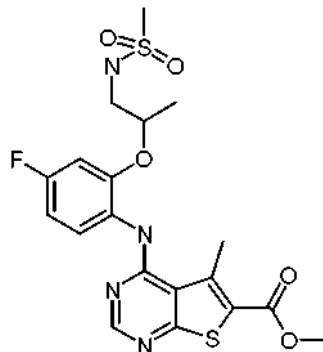
Tabla 2.

	Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC
2.2		Bis(trifluoroacetato) de 4-(2-(1-Amino-propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N-(3-(dimetil- amino)propil)-5-metiltien[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida	35 mg	461	1,03	A_9
2.3		4-(2-(1-Amino-propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-5- metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida	13 mg	420	1,16	A_9
2.4		Trifluoroacetato de 4-(2-(1-Amino-propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N,5-dimetil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida	24 mg	390	1,16	A_9

Compuesto 3

4-(4-Fluoro-2-(1-(metilsulfonamido)propan-2-iloxi)fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

3.1. 4-(4-Fluoro-2-(1-(metilsulfonamido)propan-2-iloxi)fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



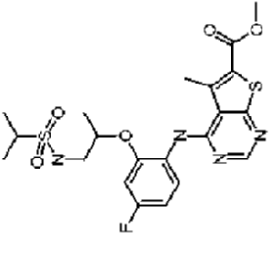

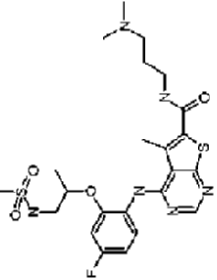

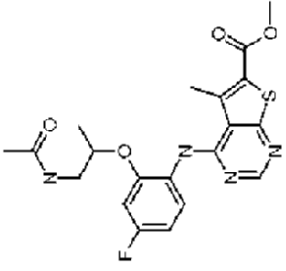

5 A una solución de trifluoroacetato de 4-(2-(1-aminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (80 mg) y trietilamina (55 μ l) en diclorometano (1,5 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (16 μ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la reacción se interrumpió con agua y metanol. La fase orgánica se separó y se concentró a vacío.

10 Rendimiento: 68 mg
 Espectro de masas IEN: m/z = 469 (M+H)⁺
 Tiempo de retención HPLC: 1,99 min
 Procedimiento HPLC: A_9

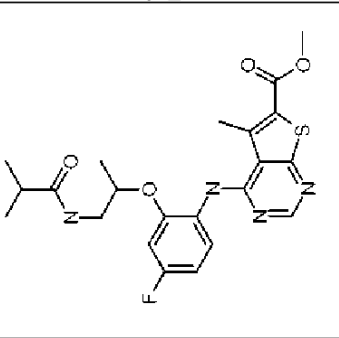
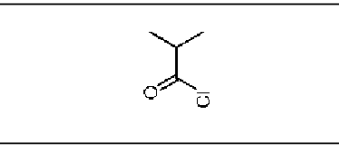
Análogos adicionales del compuesto 3:

15 Los compuestos listados en la tabla 3 se sintetizaron de forma análoga al ejemplo 3.1 usando la amina apropiada y el correspondiente cloruro.

Tabla 3:

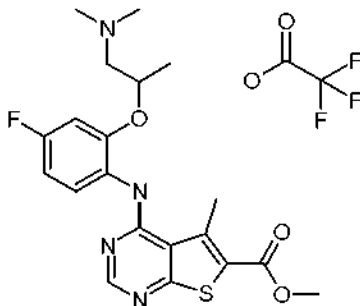
	Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC	Cloruro
3.2		4-(4-Fluoro-2-(1-(1-metiletilsulfon-amido)propan-2iloxi)-fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6- carboxilato de metilo	28 mg	497	1,99	A_9	
3.3		N-(3-(Dimetilamino)propil)-4-(4-fluoro-2-(1-metil-sulfonamido)propan-2-iloxi)fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida	5,1 mg	539	1,28	A_9	
3.4		4-(2-(1-acetamidopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	64 mg	433	1,82	A_AL CMS2 _9	

(continuación)

	Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC	Cloruro
3.5		4-(4-fluoro-2-(1-isobutiramidopropan-2-iloxy)fenilamino)-5-metilfieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	58 mg	461	1,99	A_AL CMS2 _9	

Compuesto 4

Tri-fluoroacetato de 4-(2-(1-dimetilamino)propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

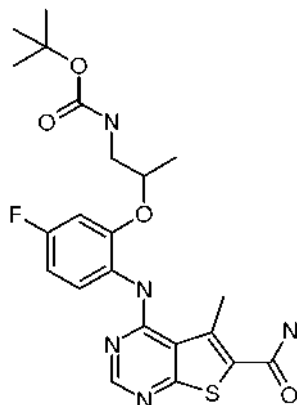


- 5 Se disolvió trifluoroacetato de 4-(2-(1-aminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (100 mg) en THF (2,5 ml). Se añadió NaOH (4 M; 55 µl) y formaldehído al 37 % en agua (55 µl). La mezcla se agitó unos pocos minutos. Después se añadió triacetoxiborohidrato de sodio (220 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después la mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con NaOH acuoso (1 M). La fase orgánica se separó y se concentró a vacío. El producto se purificó por medio de cromatografía-RP (agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %/metanol 72-100 %) para obtener el compuesto del título.

10		
15	Rendimiento:	83 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 419 (M+H) ⁺
	Tiempo de retención HPLC:	1,32 min
	Procedimiento HPLC:	A_9

Compuesto 5

2-(2-(6-Carbamoil-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluorofenoxi)propilcarbamato de terc-butilo



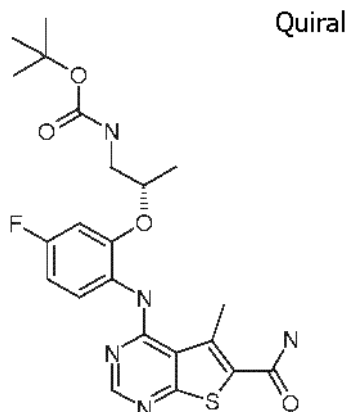
- 20 Se disolvió ácido 4-(2-(1-terc-butoxicarbonilamino)propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (250 mg) y TBTU (170 mg) en DMF (3 ml) y se añadió trietilamina (190 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, después se añadieron 0,5 ml de amoníaco concentrado. La reacción se agitó durante 2 h. Después la mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por medio de cromatografía-RP (agua con ácido trifluoroacético al 2 %/metanol 72-100 %) para proporcionar el compuesto del título.

25	Rendimiento:	55 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 476 (M+H) ⁺
	Tiempo de retención HPLC:	1,80 min
	Procedimiento HPLC:	A_9

Compuesto 6

30 Trifluoroacetato de (R) y (S)-4-(2-(1-aminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

6.1. 2-(2-(6-Carbamoil-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluorofenoxi)propilcarbamato de (R) y (S)-terc-butilo



El racemato del ejemplo 5 se separó por medio de HPLC para permitir la obtención de dos enantiómeros. La configuración se asignó de forma arbitraria.

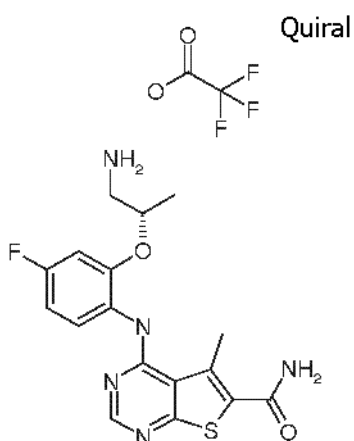
Enantiómero A:

5	Rendimiento:	10 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 476 (M+H) ⁺
	Tiempo de retención HPLC:	1,80 min
	Procedimiento HPLC:	A_9

Enantiómero B:

10	Rendimiento:	14,2 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 476 (M+H) ⁺
	Tiempo de retención HPLC:	1,80 min
	Procedimiento HPLC:	A_9

15 6.2. Trifluoroacetato de (R) y (S)-4-(2-(1-aminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



Se prepara de forma análoga al ejemplo 2.1 a partir de 2-(2-(6-carbamoil-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluorofenoxi)propilcarbamato de (S)-terc-butilo y el enantiómero, respectivamente.

La configuración se asignó de forma arbitraria.

20 Enantiómero A

	Rendimiento:	7 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 376 (M+H) ⁺
	Tiempo de retención HPLC:	1,16 min
	Procedimiento HPLC:	A_9

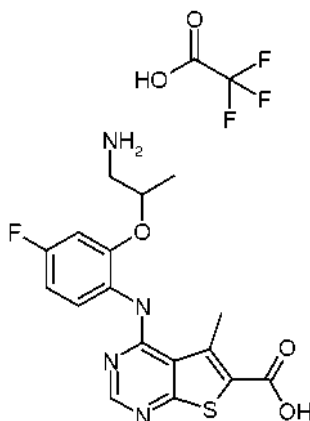
Enantiómero B

Rendimiento: 11 mg
 Espectro de masas IEN: m/z = 376 (M+H)⁺
 Tiempo de retención HPLC: 1,16 min
 Procedimiento HPLC: A_9

5

Compuesto 7

Trifluoroacetato de ácido 4-(2-(1-aminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



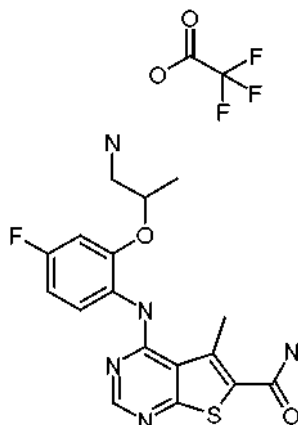
10 Sintetizado de forma análoga al ejemplo 2-1 a partir de ácido 4-(2-(1-terc-butoxicarbonil-amino)propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Rendimiento: 89 mg
 Espectro de masas IEN: m/z = 377 (M+H)⁺
 Tiempo de retención HPLC: 1,26 min
 Procedimiento HPLC: A_9

15 Compuesto 8

4-(4-Fluoro-2-(1-(3,3,3-trifluoropropilamino)propan-2-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

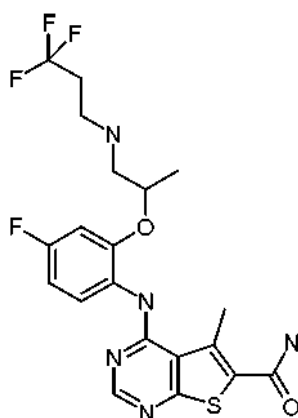
8.1. Trifluoroacetato de 4-(2-(1-aminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



20 Se disolvió 2-(2-(6-carbamoil-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluorofenoxi)propilcarbamato de terc-butilo (740 mg) en diclorometano (20 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 667 mg
 Espectro de masas IEN: m/z = 376 (M+H)⁺

8.2. 4-(4-Fluoro-2-(1-(3,3,3-trifluoropropilamino)propan-2-iloxi)fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



Se disolvió 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(2-(1-Aminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (200 mg) en THF (20 ml) y se añadieron tampón a pH 5 (2 ml), 3,3,3-trifluoropropanal (50,4 mg) y cianoborohidruro de sodio (30,8 mg).

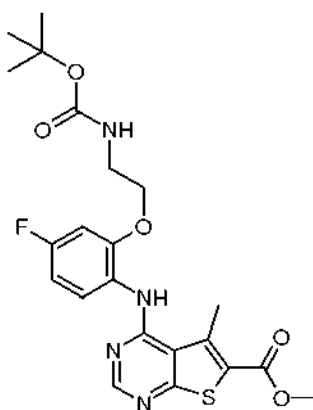
- 5 La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El residuo se diluyó con 10 ml de agua, después el disolvente orgánico se evaporó. La fracción acuosa residual se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró a vacío.

10	Rendimiento:	190 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 472 (M+H) ⁺
	Tiempo de retención HPLC:	1,38 min
	Procedimiento HPLC:	A_10

Compuesto 9

Clorhidrato de 4-(2-(2-aminoetoxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

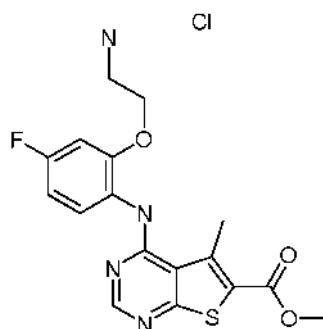
9.1. 4-(2-(2-(Terc-butoxicarbonilamino)etoxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



- 15 Se suspendieron 4-(4-fluoro-2-hidroxifenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (80,0 mg), Boc-amino-etanol (50,0 mg) y trifenilfosfina ligada a polímero (240,0 mg) en THF (3,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Después se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (165,0 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta reacción se añadió celite, la mezcla resultante se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía-RP (agua con ácido trifluoro-acético al 0,2 %/metanol 59-100 %)

20	Rendimiento:	25,0 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 477 (M+H) ⁺
	Tiempo de retención HPLC:	2,12 min
25	Procedimiento HPLC:	A_9

9.2 Clorhidrato de 4-(2-(2-aminoetoxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



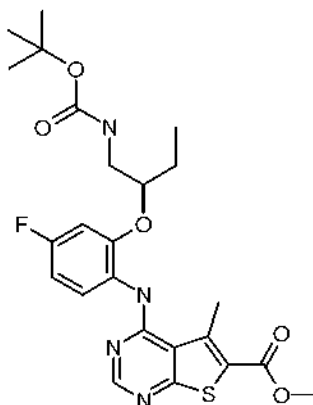
5 Se disolvió 4-(2-(2-terc-butoxicarbonilamino)etoxi)4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (20 mg) en una solución al 25 % de ácido trifluoroacético en diclorometano (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se concentró a vacío y el residuo se disolvió en metanol y se trituró con HCl en metanol.

Rendimiento:	15 mg
Espectro de masas IEN:	m/z = 377 (M+H)+
Tiempo de retención HPLC:	1,28 min
Procedimiento HPLC:	A_9

10 Compuesto 10

Clorhidrato de 4-(2-(1-aminobutan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

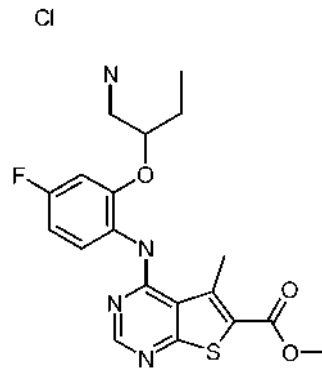
10.1 4-(2-(1-(Terc-butoxicarbonilamino)butan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



15 Sintetizado de forma análoga al ejemplo 9.1 usando 4-(4-fluoro-2-hidroxifenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo e 2-hidroxibutilcarbamato de terc-butilo.

15	Rendimiento:	36 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 505 (M+H)+
	Tiempo de retención HPLC:	2,24 min
20	Procedimiento HPLC:	A_9

10.2 Clorhidrato de 4-(2-(1-aminobutan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



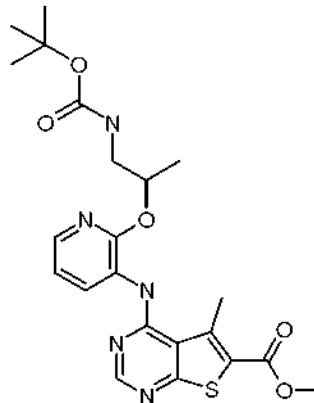
Sintetizado de forma análoga al ejemplo 9.2 usando 4-(2-(1-(terc-butoxicarbonilamino)butan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo.

5	Rendimiento:	21 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 405 (M+H) ⁺
	Tiempo de retención HPLC:	1,38 min
	Procedimiento HPLC:	A_9

Compuesto 11

Clorhidrato de 4-(2-(1-aminopropan-2-iloxi)-piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

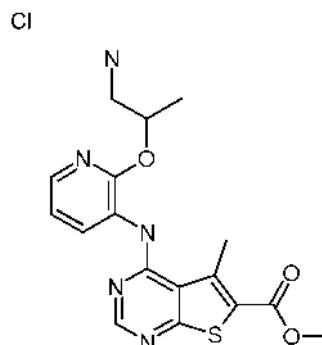
10 11.1 4-(2-(1-Terc-butoxicarbonilamino)propan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 9.1 usando 4-(2-hidroxipiridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo y N-(2-hidroxipropil)-carbamato de terc-butilo.

15	Rendimiento:	65 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 474 (M+H) ⁺
	Tiempo de retención HPLC:	1,97 min
	Procedimiento HPLC:	A_9

11.2 Clorhidrato de 4-(2-(1-aminopropan-2-iloxi)-piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



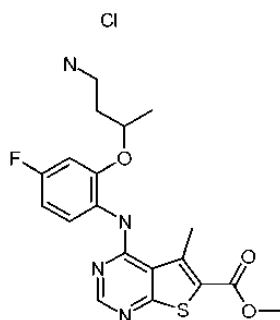
20

Preparado de forma análoga al ejemplo 9.2 usando 4-(2-(1-terc-butoxicarbonil-amino)-propan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo.

5	Rendimiento:	14 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 374 (M+H) ⁺
	Tiempo de retención HPLC:	1,29 min
	Procedimiento HPLC:	A_9

Compuesto 12

Clorhidrato de 4-(2-(4-aminobutan-2iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

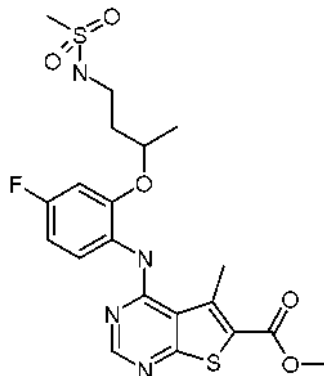


- 10 Se disolvió éster metílico de ácido 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (1,25 g), 3-(2-amino-5-fluorofenoxi)butilcarbamato de terc-butilo (1,7 g) y ácido p-tolilsulfónico (175 mg) en dioxano (30 ml) y la solución se calentó a reflujo durante la noche. Después la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se trató con ácido trifluoroacético al 25 % en diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se concentró a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró a vacío. El residuo se trituró con Et₂O y el precipitado se filtró.

15	Rendimiento:	2,14 g
	Espectro de masas IEN:	m/z = 405 (M+H) ⁺
	Tiempo de retención HPLC:	1,36 min
	Procedimiento HPLC:	A_9

20 Compuesto 13

4-(4-Fluoro-2-(4-(metilsulfonamido)butan-2iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

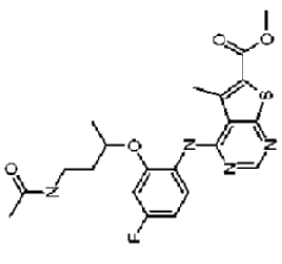

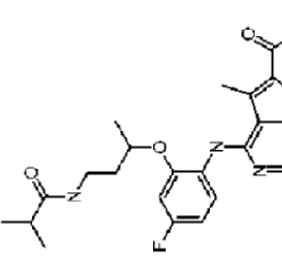

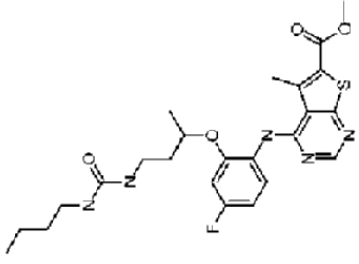
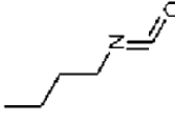


- 25 Se disolvieron clorhidrato de 4-(2-(4-aminobutan-2iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (80 mg) y trietilamina (65 µl) en diclorometano (1,5 ml) y se añadió cloruro de metanosulfonilo (18 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla se diluyó con agua y algo de etanol. La fase orgánica se separó y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía-RP (agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %/metanol 59-100 %).

30	Rendimiento:	33 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 483 (M+H) ⁺
	Tiempo de retención HPLC:	1,94 min
	Procedimiento HPLC:	A_9

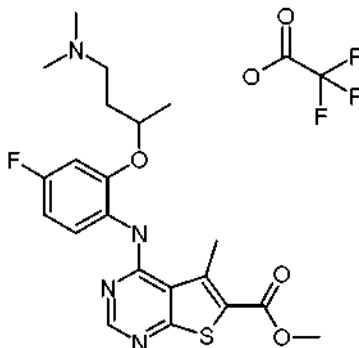
Análogos adicionales del compuesto 13:

Los compuestos listados en la tabla 4 se sintetizaron de forma análoga al ejemplo 13 usando la amina apropiada y los correspondientes cloruros o isocianato.

	Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC	Cloruro/ Isocianatos
13.2		4-(2-(4-(4-Acetamidobutan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	11 mg	447	1,86	A_9	
13.3		4-(2-(4-(4-Isobutramidobutan-2-iloxi)-fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	26 mg	475	2,0	A_9	
13.4		4-(2-(4-(3-butilureido)-butan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	57 mg	504	2,05	A_9	

Compuesto 14

Trifluoroacetato de 4-(2-(dimetilamino)butan-1-ilo)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



5 Preparado de forma análoga al ejemplo 4.1 usando clorhidrato de 4-(2-(4-aminobutan-2-ilo)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo.

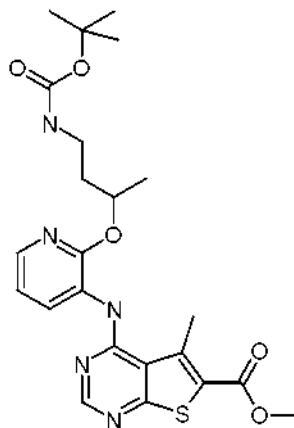
Rendimiento:	53 mg
Espectro de masas IEN:	m/z = 433 (M+H) ⁺
Tiempo de retención HPLC:	1,38 min
Procedimiento HPLC:	A_9

10

Compuesto 15

Trifluoroacetato de 4-(2-((4-aminobutan-2-ilo)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

15.1 4-(2-((4-((Terc-butoxicarbonil)amino)butan-2-ilo)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



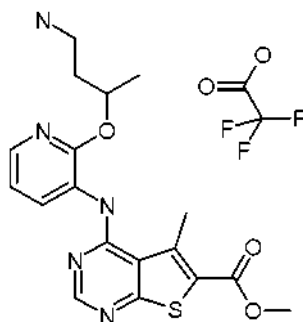
15

Preparado de forma análoga al ejemplo 1.1 usando éster metílico de ácido 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 3-(3-aminopiridin-2-ilo)butilcarbomato de terc-butilo.

Rendimiento:	1 g
Espectro de masas IEN:	m/z = 488 (M+H) ⁺

20

15.2 Trifluoroacetato de 4-(2-((4-aminobutan-2-ilo)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



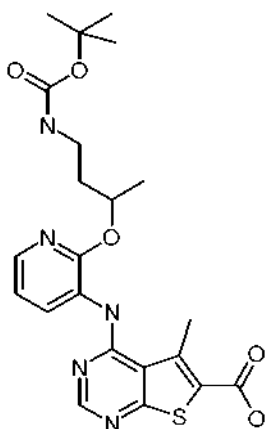
Preparado de forma análoga al ejemplo 1.2 a partir de trifluoroacetato de 4-(2-((4-aminobutan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo.

5	Rendimiento:	100 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 388 (M+H) ⁺
	Tiempo de retención HPLC:	1,26 min
	Procedimiento HPLC:	A_10

Compuesto 16

10 Bis-trifluoroacetato de 4-(2-(4-aminobutan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-N-(3-dimetilamino)propil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

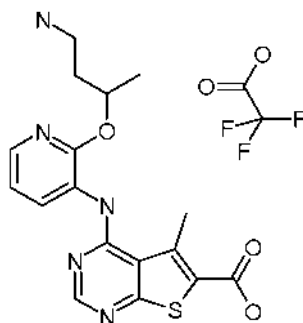
16.1 Ácido 4-(2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)butan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



15 Se disolvió 4-(2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)butan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (600 mg) en metanol (10 ml) y se añadió NaOH (1 M; 2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos. Después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl (1 M; 2,5 ml). El metanol se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano. La mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío. El residuo se trituró con Et₂O.

	Rendimiento:	390 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 474 (M+H) ⁺

20 16.2 Trifluoroacetato de ácido 4-(2-(4-aminobutan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

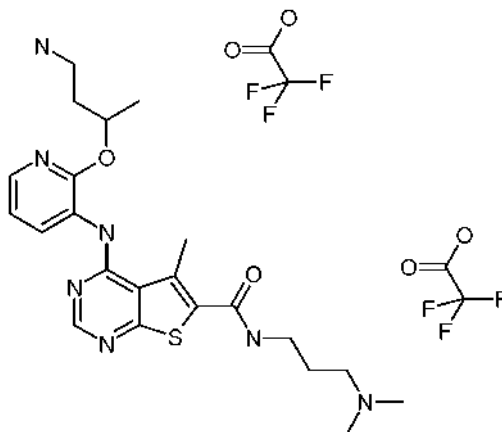


Preparado de forma análoga al ejemplo 1.2 a partir de ácido 4-(2-(4-terc-butoxicarbonilamino)butan-2iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

5

Rendimiento: 100 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 374 (M+H)⁺
Tiempo de retención HPLC: 1,12 min
Procedimiento HPLC: A_10

16.3 Bis (2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(2-(4-aminobutan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-N-(3-(dimetilamino)propil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



- 10 Se disolvió ácido 4-(2-(4-(t-butoxicarbonilamino)butan-2iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (200 mg) y base de Hünig (160 µl) en THF (10 ml) y se añadió TBTU (148 mg). A esta mezcla se añadió N,N-dimetilpropandiamina (58 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se añadieron 3 ml de TFA conc. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío y el producto se purificó por medio de cromatografía-RP (Procedimiento amsolpolar 1).
- 15

Rendimiento: 190 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 458 (M+H)⁺
Tiempo de retención HPLC: 0,86 min
Procedimiento HPLC: A_10

20 Compuesto 16.4:

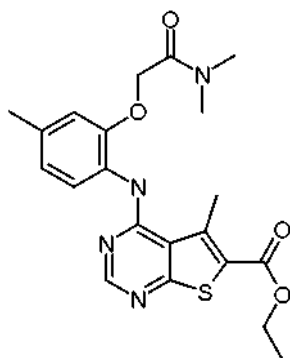
Preparado de forma análoga al ejemplo 16.3 usando ácido 4-(2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)butan-2iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y amoniaco.

Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento de HPLC
	2,2,2,-Trifluoroacetato de 4-(2-(4-aminobutan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida	130 mg	373	1,2	A_10

25 Compuesto 17

Ácido 4-(2-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)-4-metilfenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

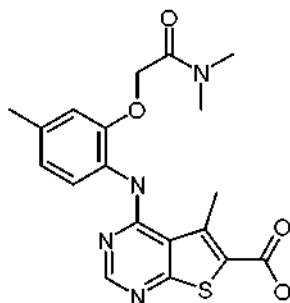
17.1 4(2-(2-Dimetilamino)-2-oxoetoxi)-4-metilfenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



5 Se disolvieron 2-(2-amino-5-metilfenoxi)-N,N-dimetilacetamida (300 mg) y 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (447 mg) en dioxano (5 ml) y se añadió ácido p-toluensulfónico monohidratado (44 mg). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el residuo se disolvió en diclorometano y se extrajo con agua. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía (sílice/diclorometano: metanol 100-95:5).

Rendimiento: 114 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 377 (M+H)+

17.2 Ácido 4-(2-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)-4-metilfenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



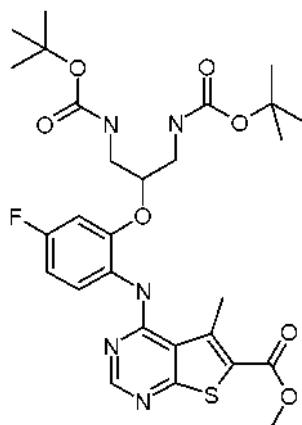
10 Se disolvió 4-(2-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)-4-metilfenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (114 mg) en metanol (5 ml) y se añadió NaOH acuoso (2 M; 0,66 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Después, la mezcla de reacción se concentró a vacío y se neutralizó con HCl acuoso (2 M; 5 ml). El precipitado se filtró y el residuo se disolvió en DMF y se purificó por medio de cromatografía-RP (agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %/metanol 72-100 %).

Rendimiento: 26 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 401 (M+H)+
Tiempo de retención HPLC: 1,69 min
Procedimiento HPLC: A_10

20 Compuesto 18

Bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(2-(1,3-diaminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

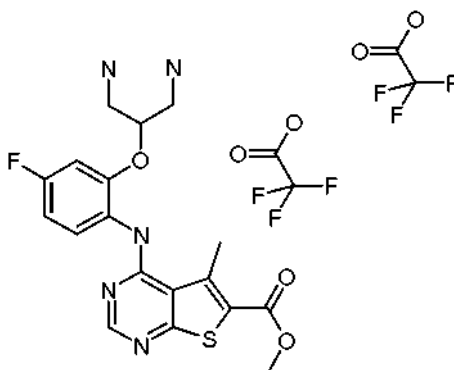
18.1 Éster metílico de ácido 4-{2-[2-terc-butoxicarbonilamino-1-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-etoxi]-4-fluorofenilamino}-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5 Se disolvieron éster metílico de ácido 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (2 g) y ácido [2-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-3-terc-butoxicarbonilamino-propil]-carbámico t-butilo (3,3 g) en 20 ml de isopropanol y se añadieron 4,3 ml de base de Hünig. La reacción se calentó a 140 °C bajo irradiación con microondas durante 45 min. La mezcla de reacción se dejó reposar durante el fin de semana y el precipitado resultante se filtró. La torta filtrante se purificó por medio de cromatografía (sílice/diclorometano:metanol 50:1).

10 Rendimiento: 2 g
 Espectro de masas IEN: m/z = 606 (M+H)⁺
 Tiempo de retención HPLC: 2,34 min
 Procedimiento HPLC: A_10

18.2 Bis (trifluoroacetato) de 4-(2-(1,3-diaminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



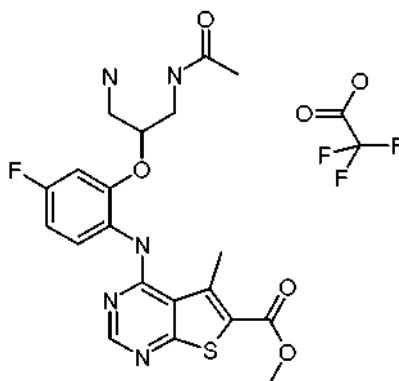
15 Preparado de forma análoga al ejemplo 2.1 usando éster metílico de ácido 4-{2-[2-terc-butoxicarbonilamino-1-(terc-butoxicarbonilaminometil)-etoxi]-4-fluoro-fenilamino}-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Rendimiento: 2 g
 Espectro de masas IEN: m/z = 406 (M+H)⁺
 Tiempo de retención HPLC: 0,87 min
 Procedimiento HPLC: A_10

20 Compuesto 19

4-(2-(1-Acetamido-3-aminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (trifluoroacetato)

19.1 Trifluoroacetato de 4-(2-(1-acetamido-3-aminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



5 Se disolvieron bis(trifluoroacetato) de 4-(2-(1,3-diaminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato (150 mg) y trietilamina (0,1 ml) en diclorometano y se añadió cloruro de acetilo (15 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con diclorometano y metanol y después se extrajo con HCl acuoso (1 M). La fase orgánica se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía. Las fracciones se recogieron, se concentraron a vacío y se trituraron con Et₂O.

10 Rendimiento: 22 mg
 Espectro de masas IEN: m/z = 448 (M+H)⁺
 Tiempo de retención HPLC: 1,35 min
 Procedimiento HPLC: A_10

Análogos adicionales del compuesto 19:

Los compuestos listados en la tabla 5 se sintetizaron de forma análoga al ejemplo 19.1 usando las aminas apropiadas y los correspondientes cloruros.

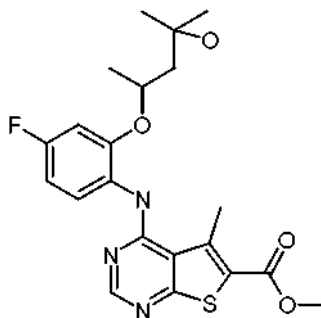
Tabla 5:

	Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC	Cloruros
19.2		Trifluoroacetato de 4-(2-(1-amino-3-(metil-sulfonamido)propan-2-iloxi)-4-fluoro-fenilamino)-5-metilmetitieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	50 mg	484	1,22	A_10	
19.3		4-(2-(1,3-diacetamidopropan-2-iloxi)-4-fluoro-fenilamino)-5-metilmetitieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	11 mg	490	1,51	A_10	

Compuesto 20

Trifluoroacetato de N-(3-(dimetilamino)propil)-4-(4-fluoro-2-(4-hidroxi-4-metilpentan-2-iloxi)fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

20.1 4-(4-Fluoro-2-(4-hidroxi-4-metilpentan-2-iloxi)fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



5

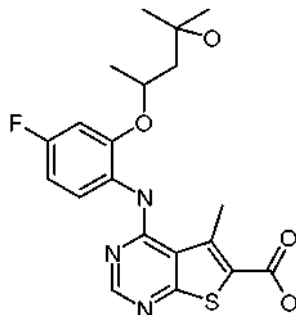
Se disolvieron éster metílico de ácido 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (540 mg) y 4-(2-amino-5-fluorofenoxi)-2-metilpentan-2-ol (500 mg) en dioxano (20 ml) y se añadió ácido p-toluensulfónico monohidratado (70 mg). La reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se trituroó con metanol y el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto deseado.

10

Rendimiento:	710 mg
Espectro de masas IEN:	m/z = 434 (M+H)+
Tiempo de retención HPLC:	2,02 min
Procedimiento HPLC:	A_9

15

20.2 Ácido 4-(4-fluoro-2-(4-hidroxi-4-metilpentan-2-iloxi)fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



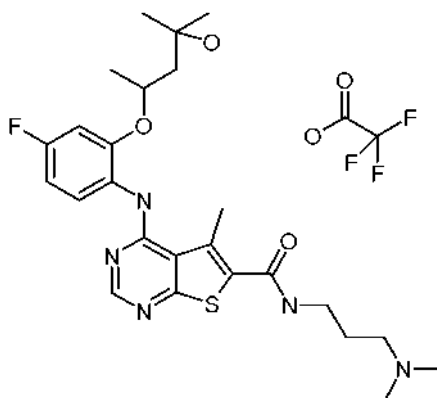
20

Se disolvió 4-(4-fluoro-2-(4-hidroxi-4-metilpentan-2-iloxi)fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (710 mg) en metanol (50 ml) y se añadió NaOH acuoso (4 M ; 5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se calentó a 60 °C durante 2h. Finalmente, la solución se neutralizó y se concentró a vacío. El residuo se trituroó con agua. El precipitado resultante se filtró y se secó.

25

Rendimiento:	600 mg
Espectro de masas IEN:	m/z = 420 (M+H)+
Tiempo de retención HPLC:	1,75 min
Procedimiento HPLC:	A_9

20.3 Trifluoroacetato de N-(3-(dimetilamino)propil)-4-(4-fluoro-2-(4-hidroxi-4-metilpentan-2-iloxi)fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



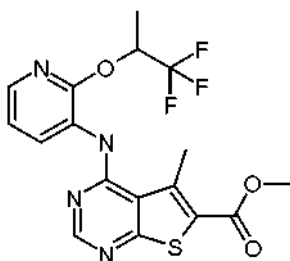
5 Se disolvió ácido 4-(4-fluoro-2-(4-hidroxi-4-metilpentan-2-iloxi)fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (100 mg) en DMF (5 ml) y se añadió trietilamina (75 μ l). Después se añadió TBTU (80 mg) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Seguido de N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (35 μ l) la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Se añadió una alícuota adicional de N,N-dimetil-1,3-propanodiamina y TBTU (40 mg). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 2h. Después la reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con solución de sosa. La fase orgánica se purificó por medio de cromatografía-RP (agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %/metanol 72-100 %).

10 Rendimiento: 132 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 504 (M+H)⁺
Tiempo de retención HPLC: 1,18 min
Procedimiento HPLC: A_9

Compuesto 21

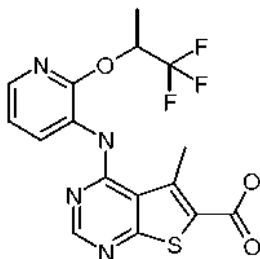
5-Metil-4-(2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

15 21.1 5-Metil-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



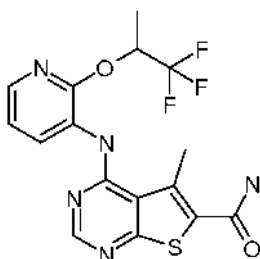
Preparado de forma análoga al ejemplo 1.1 por medio de calentamiento bajo irradiación de microondas a 110 °C usando éster metílico de ácido 2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-amina y 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

20 Rendimiento: 270 mg
Espectro de IEN: m/z = 413 (M+H)⁺
Tiempo de retención HPLC: 3,37 min
Procedimiento HPLC: AC1

21.2 Ácido 5-metil-4-(2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Preparado de forma análoga al ejemplo 1.2 usando 5-metil-4-(2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

5	Rendimiento:	278 mg
	Espectro de IEN:	m/z = 399 (M+H)+
	Tiempo de retención HPLC:	3,25 min
	Procedimiento HPLC:	AC 1

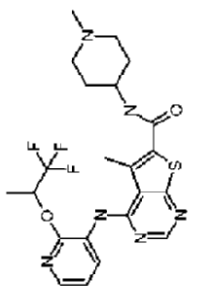
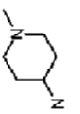
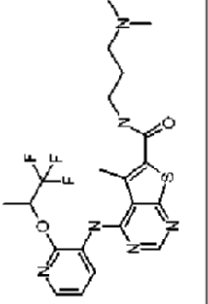
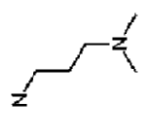
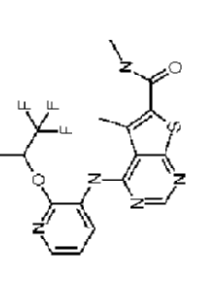

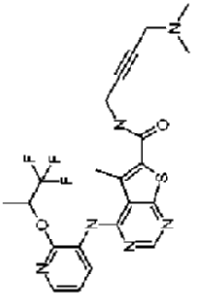
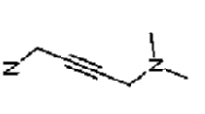
21.3 5-Metil-4-(2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

10 Se disolvieron 5-metil-4-(2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (278 mg), HATU (320 mg) y base de Hünig (144 µl) en DMF (6,5 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió NH₃ en dioxano (0,5 M; 5,3 ml). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró a vacío. El residuo se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (sílice/diclorometano: metanol: NH₃ 90:10:1).

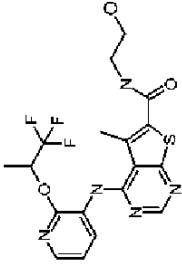

15	Rendimiento:	124 mg
	Espectro de IEN:	m/z = 398 (M+H)+
	Tiempo de retención HPLC:	3,93 min
20	Procedimiento HPLC:	AC 1

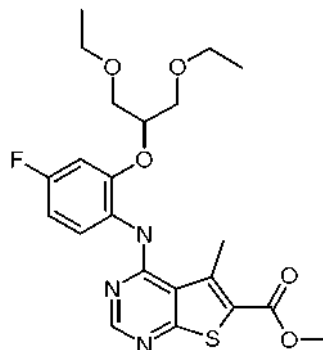
Análogos adicionales del ejemplo 21:

Preparados de forma análoga al ejemplo 21.3 usando ácido 5-metil-4-(2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y la correspondiente amina.

	Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC	Amina
21. 4		5-Metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida	134 mg	495	2,23	A_1	
21. 5		N-(3-(Dimetil-amino)propil)-5-metil-4-(2-(1,1,1-trifluoro- propan-2-iloxi)-piridin-3-il-amino)tieno[2,3-d]pirimidin-6- carboxamida	100 mg	483	2,25	A_1	
21. 6		N-Metil-5-metil-4-(2-(1,1,1-trifluoro-propan-2-iloxi)-piridin-3-il-amino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-N-metilcarboxamida	150 mg	412	3,05	A_1	
21. 7		(4-Dimetilamino-but-inil)-amida de ácido 5-metil-4-(2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-3-il-amino)-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilico	207 mg	493	2,25	AC1	

(Continuación)

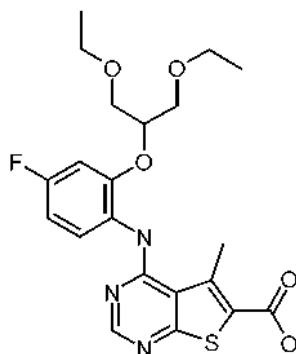
	Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC	Amina
21.8		(4-Hidroxi-etil)-amida de ácido 5-metil-4-[2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-ethoxy)-piridin-3-ilamino]-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilico	150 mg	442	2,78	AC 1	

Compuesto 224-(2-(1,3-Dietoxipropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida22.1 4-(2-(1,3-Dietoxipropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

- 5 Preparado de forma análoga al ejemplo 18 usando éster metílico de ácido 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 2-(1,3-dietoxipropan-2-iloxi)-4-fluoroanilina.

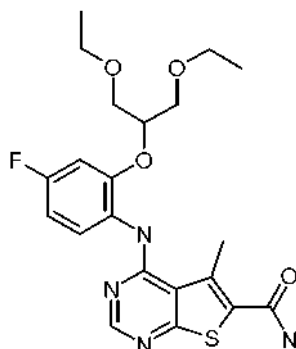
El disolvente dioxano se usó en lugar de isopropanol y se añadió ácido-toluensulfónico monohidratado.

10	Rendimiento:	590 mg
	Espectro de IEN:	m/z = 464 (M+H)+
	Tiempo de retención HPLC:	3,75 min
	Procedimiento HPLC:	A_10

22.2 Ácido 4-(2-(1,3-dietoxipropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

- 15 Preparado de forma análoga al ejemplo 1.2 usando ácido 4-(2-(1,3-dietoxipropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico. La reacción se llevó a cabo a 80 °C.

20	Rendimiento:	390 mg
	Espectro de IEN:	m/z = 450 (M+H)+
	Tiempo de retención HPLC:	1,91 min
	Procedimiento HPLC:	A_10

20 22.3 4-(2-(1,3-Dietoxipropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

Se disolvieron ácido 4-(2-(1,3-dietoxipropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (150 mg), TBTU (107,2 mg) y base de Hünig (122 µl) en THF (10 ml), amoníaco (0,5 M; 700 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano. La mezcla se extrajo con agua y NaOH acuoso (0,5 M). La fase orgánica se secó y se concentró a vacío. El residuo se trituró con Et₂O y unas pocas gotas de etanol.

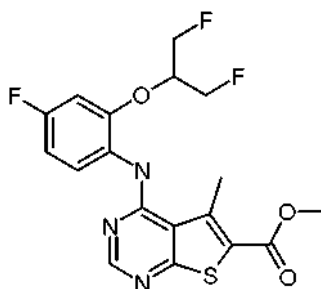
5

Rendimiento:	105 mg
Espectro de IEN:	m/z = 449 (M+H) ⁺
Tiempo de retención HPLC:	2,02 min
Procedimiento HPLC:	A_10

10 Compuesto 23

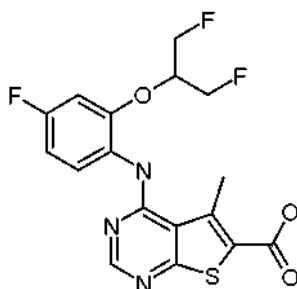
4-(2-(1,3-Difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

23.1 4-(2-(1,3-Difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



15 Preparado de forma análoga al ejemplo 21.1 usando éster metílico de ácido 2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluoroanilina y 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

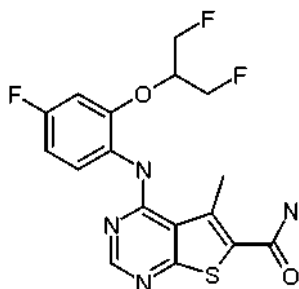
Rendimiento:	3,7 g
Espectro de IEN:	m/z = 412 (M+H) ⁺
Tiempo de retención HPLC:	3,37 min
Procedimiento HPLC:	AC 1

20 23.2 Ácido 4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Preparado de forma análoga al ejemplo 1.2 usando 4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo.

25	Rendimiento:	1,93 g
	Espectro de IEN:	m/z = 398 (M+H) ⁺
	Tiempo de retención HPLC:	2,93 min
	Procedimiento HPLC:	AC 1

23.3 4-(2-(1,3-Difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



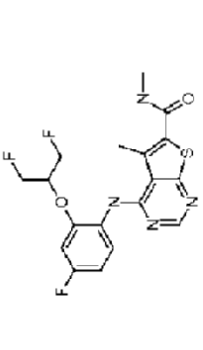
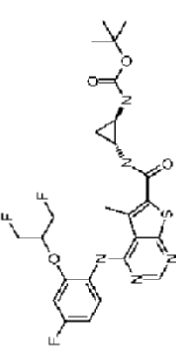
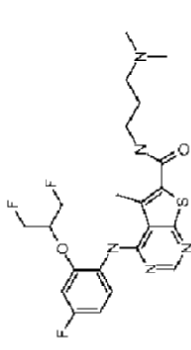
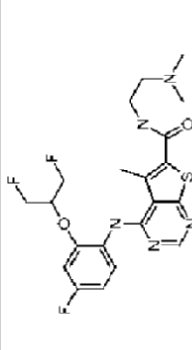
Preparado de forma análoga al ejemplo 21.3 usando ácido 4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

5	Rendimiento:	180 mg
	Espectro de IEN:	m/z = 397 (M+H) ⁺
	Tiempo de retención HPLC:	2,70 min
	Procedimiento HPLC:	AC 1

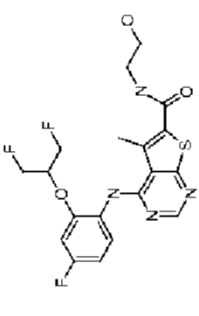
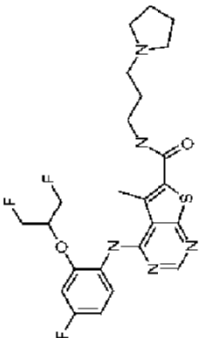
Análogos adicionales del compuesto 23:

10 Los compuestos listados en la Tabla 6 se sintetizaron de forma análoga al ejemplo 23.3 usando ácido 4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y la correspondiente amina.

Tabla 6:

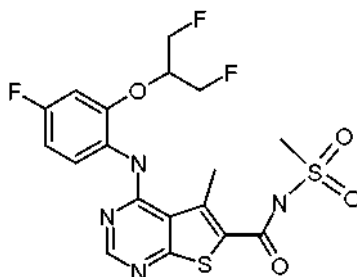
	Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC
23.4		4-(2-(1,3-Difluoro-propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N,5-dimetiltieno [2,3-d]pirimidin-6-carboxamida	50 mg	411	2,77	AC1
23.5		(1R,2R)-2-(4-(2-(1,3-Difluoro-propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-6-carboxamido)ciclopropil carbamato de terc-butilo	134 mg	522	3,05	AC1
23.6		4-(2-(1,3-Difluoro-propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N-(3-(dimetilamino)-propil)-5-metil-tieno[2,3-d]-pirimidin-6-carboxamida	78 mg	482	2,10	AC1
23.7		4-(2-(1,3-Difluoro-propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N-(2-(dimetilamino)-etil)-5-metil-tieno[2,3-d]-pirimidin-6-carboxamida	102 mg	468	2,14	AC1

(Continuación)

	Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC
23.8		4-(2-(1,3-Difluoro-propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N-(2-(hidroxietil)-5-metilfieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida	75 mg	441	2,60	AC1
23.9		4-(2-(1,3-Difluoro-propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N-(4-(dimetilamino)-but-2(1n))-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida	56 mg	492	2,16	AC1
23.10		4-(2-(1,3-Difluoro-propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida	92 mg	508	2,17	AC1

Compuesto 24

4-(2-(1,3-Difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-N-(metilsulfonyl)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

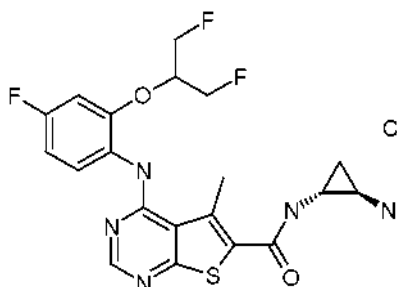


5 Se disolvió ácido 4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (197 mg), 4-dimetilaminopiridina (76 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (125 mg) en diclorometano (20 ml). Se añadió metanosulfonamida (59,5 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24h. La mezcla se lavó con solución de KHSO₄. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía (diclorometano:metanol:NH₃ 80:20:1). Las fracciones se recogieron y se trituraron con éter diisopropílico.

10 Rendimiento: 57 mg
Espectro de IEN: m/z = 475 (M+H)⁺
Tiempo de retención HPLC: 3,11 min
Procedimiento HPLC: AC 1

Compuesto 25

15 Clorhidrato de N-((trans)-2-aminociclopropil)-4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



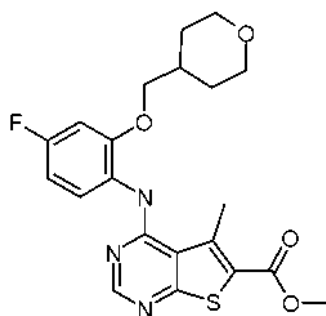
20 Se disolvió (trans)-2-(4-(2-(1,3-difluoropropan[2,3-d]pirimidin-6-carboxamido)ciclopropil) carbamato de terc-butilo (130 mg) en dioxano (8 ml) y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 1,34 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió éter dietílico y el precipitado se filtró y se lavó con Et₂O para proporcionar el compuesto del título.

25 Rendimiento: 97 mg
Espectro de IEN: m/z = 452 (M+H)⁺
Tiempo de retención HPLC: 2,10 min
Procedimiento HPLC: AC 1

Compuesto 26

N-(3-(Dimetilamino)propil)-4-(4-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

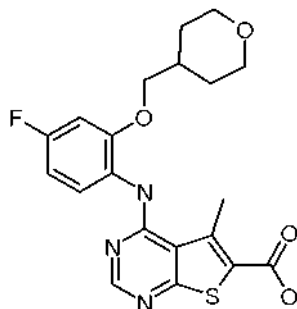
26.1 Metil-4-(4-fluoro-2-((tetrahidro-2-H-piran-4-il)metoxi)fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato



- 5 Se disolvió 4-(4-fluoro-2-hidroxifenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (100 mg) en DMF (2 ml). Se añadieron 4-bromometiltetrahidropirano (107 mg) y carbonato de potasio (83 mg). La reacción se agitó a 60 °C durante la noche. Después la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se trituró con Et₂O.

Rendimiento: 130 mg
Espectro de IEN: m/z = 432 (M+H)⁺

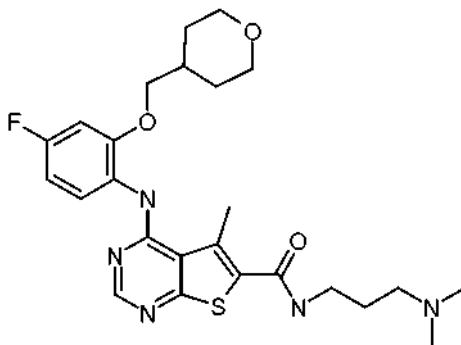
26.2 Ácido 4-(4-fluoro-2-((tetrahydro-2-H-piran-4-il)metoxi)fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



- 10 Se disolvió metil-4-(4-fluoro-2-((tetrahydro-2-H-piran-4-il)metoxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato (82 mg) y NaOH (2 M; 0,5 ml) en etanol (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la reacción se diluyó con diclorometano y HCl (2 M). La suspensión se filtró, se lavó con salmuera y éter. El residuo se secó a vacío sobre P₂O₅.

Rendimiento: 41 mg

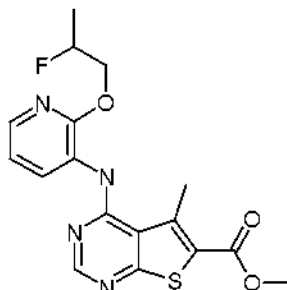
- 15 26.3 N-(3-(Dimetilamino)propil)-4-(4-fluoro-2-((tetrahydro-2-H-piran-4-il)metoxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



- 20 Se añadió HATU (36 mg) a una solución de ácido 4-(4-fluoro-2-((tetrahydro-2-H-piran-4-il)metoxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (36 mg) y DIPEA (17 µl) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. Después se añadió 3-(dimetilamino)propilamina (49 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se suspendió en Et₂O, se filtró y se secó.

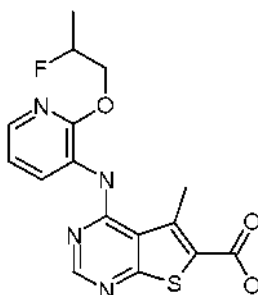
Rendimiento: 40 mg
Espectro masas IEN: m/z = 502 (M+H)⁺

Ejemplo 27

4-(2-(2-Fluoropropoxi)piridin-3-ilamino)-N-(2-hidroxietyl)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida27.1 Metil-4-(2-(2-fluoropropoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato

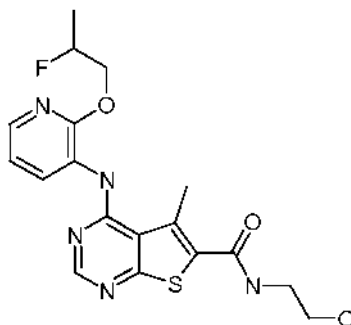
5 Se disolvió 2-(2-fluoropropoxi)piridin-3-amina (153 mg) en dioxano (30 ml). Se añadió éster metílico de ácido 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (174,54 mg) y se añadió HCl en dioxano (4 M; 25 µl). La reacción se agitó a 60 °C durante tres días. La reacción se concentró a vacío.

10 Rendimiento: 333 mg
 Tiempo de retención HPLC: 2,37 min
 Procedimiento HPLC: 002_CC_ZQ4

27.2 Ácido 4-(2-(2-fluoropropoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

15 A una solución de metil-4-(2-(2-fluoropropoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato (333 mg) en THF (10 ml) se añadió hidróxido de litio (1 M; 8 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con HCl (1 M; 8 ml) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía.

20 Rendimiento: 196 mg
 Espectro de masas IEN: m/z = 363 (M+H)⁺
 Tiempo de retención HPLC: 1,91 min
 Procedimiento HPLC: 003_CC_ZQ7

27.3. 4-(2-(2-Fluoropropoxi)piridin-3-ilamino)-N-(2-hidroxietyl)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

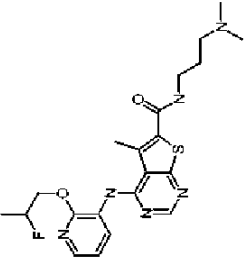

25 Se disolvieron ácido 4-(2-(2-fluoropropoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (36,2 mg), HATU (42 mg) y base de Hünig (34 µl) en DMF (2 ml) y se añadió etanolamina (9 µl). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se purificó directamente por medio de cromatografía.

ES 2 562 959 T3

Rendimiento:	31 mg
Espectro de masas IEN:	m/z = 406 (M+H) ⁺
Tiempo de retención HPLC:	2,09 min
Procedimiento HPLC:	004_CC_ZQ6

5 Compuesto 77.4:

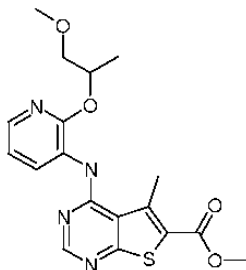
Preparado de forma análoga al ejemplo 27.3 usando ácido 4-(2-(2-fluoropropoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y la correspondiente amina.

Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC	amina
	<p>Clorhidrato de N-(3-(dimetilamino)-propil)-4-(2-(2-fluoropropoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida</p>	26 mg	447	1,75	004_C C_ZG6	

Compuesto 28

4-(2-(2-Metoxipropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

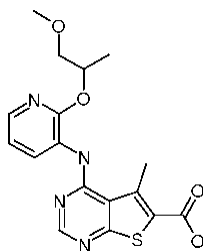
28.1 Metil-4-(2-(1-metoxipropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato



5 Preparado de forma análoga al ejemplo 27.1.

Rendimiento:	344 mg
Tiempo de retención HPLC:	2,40 min
Procedimiento HPLC:	002_CC_ZQ4

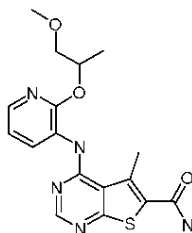
28.2 Ácido 4-(2-(1-metoxipropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



10 Preparado de forma análoga al ejemplo 27.2 usando metil-4-(2-(1-metoxipropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato

15	Rendimiento:	119 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 375 (M+H)+
	Tiempo de retención HPLC:	1,90 min
	Procedimiento HPLC:	003_CC_ZQ7

28.3 4-(2-(1-Metoxipropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

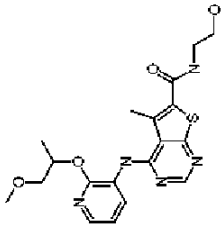

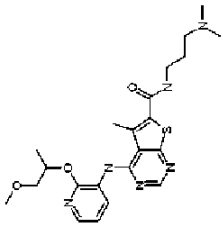
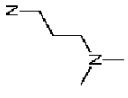


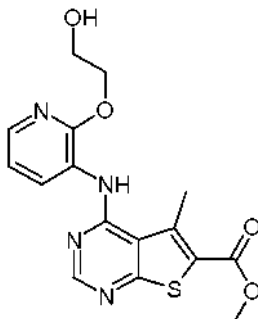
20 Preparado de forma análoga al ejemplo 27.3 usando ácido 4-(2-(1-metoxipropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (37 mg) y amoníaco en dioxano (0,5 M; 2 ml).

	Rendimiento:	23 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 374 (M+H)+
	Tiempo de retención HPLC:	2,13 min
	Procedimiento HPLC:	004_CC_ZQ6

25 Análogos adicionales de 28:

Preparados de forma análoga al ejemplo 29.3 usando ácido 4-(2-(1-metoxipropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y la correspondiente amina.

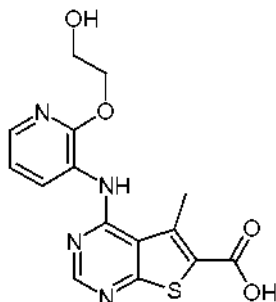
	Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de Retención	Procedimiento HPLC	Amina
28. 4		N-(2-hidroxi-etil)-4-(2-(1-metoxi-propan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metilieno-[2,3-d]-pirimidin-6-carbox-amida	16 mg	418	2,11	004_C C_ZQ6	
28. 5		Clorhidrato de N-(3-(di-metilamino)propil)-4-(2-(1-metoxi-propan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metilieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida	30 mg	459	1,75	004_C C_ZQ6	

Compuesto 294-(2-(2-Hidroxietoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida29.1 Metil-4-(2-(2-hidroxietoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato

- 5 Preparado de forma análoga al ejemplo 28.1 a partir de 2-(3-aminopiridin-2-iloxi)etanol (175 mg) y éster metílico de ácido cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (121 mg).

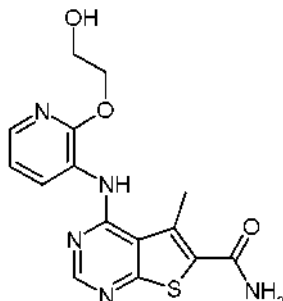
Rendimiento:	475 mg
Tiempo de retención HPLC:	2,18 min
Procedimiento HPLC:	002_CC_ZQ4

- 10 29.2 Ácido 4-(2-(2-hidroxietoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparado de forma análoga al ejemplo 28.1 a partir de metil-4-(2-(2-hidroxietoxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato.

- 15
- | | |
|---------------------------|------------|
| Rendimiento: | 61 mg |
| Tiempo de retención HPLC: | 2,14 min |
| Procedimiento HPLC: | 003_CC_ZQ7 |

29.3 4-(2-(2-Hidroxietoxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

- 20 Preparado de forma análoga al ejemplo 28.3 usando ácido 4-(2-(2-hidroxietoxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (30,5 mg) y amoníaco en dioxano (0,5 M; 1,6 ml).

Rendimiento:	13 mg
Espectro de masas IEN:	m/z = 346 (M+H)+
Tiempo de retención HPLC:	1,87 min
Procedimiento HPLC:	004_CC_ZQ6

Compuesto 29.4:

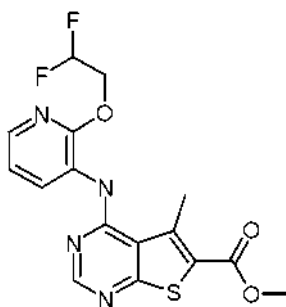
Preparado de forma análoga al ejemplo 29.3 usando ácido 4-(2-(2-hidroxietoxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y la correspondiente amina.

Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de Retención	Procedimiento HPLC	Amina
	Clorhidrato de N-(3-(dimetil-amino)propil)-4-(2-(2-hydroxi-etoxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida	26 mg	431	1,54	004_CC_ZQ6	

5 Compuesto 30

4-(2-(2,2-Difluoroetoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida.

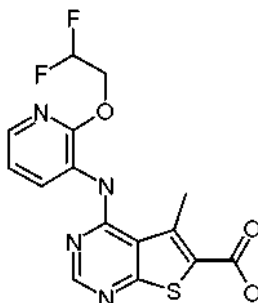
30.1 Metil-4-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato



10 Preparado de forma análoga al ejemplo 28.1 a partir de 2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-amina (171 mg) y éster metílico de ácido cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (190 mg).

Rendimiento: 376 mg
 Tiempo de retención HPLC: 2,35 min
 Procedimiento HPLC: 002_CC_ZQ4

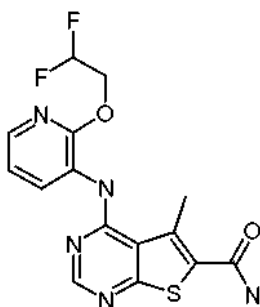
30.2 Ácido 4-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



15 Preparado de forma análoga al ejemplo 28.2 a partir de metil-4-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato (376 mg).

20 Rendimiento: 220 mg
 Espectro de masas IEN: m/z = 367 (M+H)+
 Tiempo de retención HPLC: 1,91 min
 Procedimiento HPLC: 007_CC_ZQ7

30.4 4-(2-(2,2-Difluoroetoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

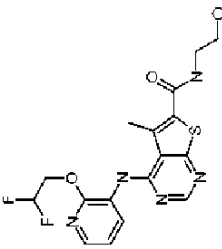
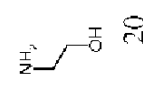
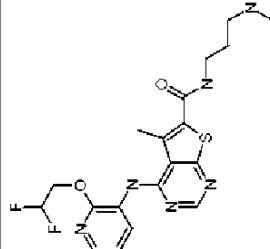



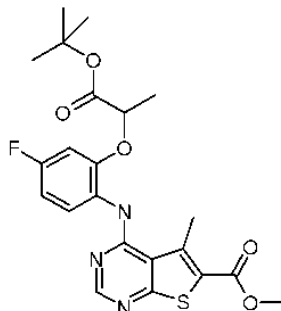
Preparado de forma análoga al ejemplo 28.3 a partir de ácido 4-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (36,6 mg) y amoníaco en dioxano (0,5 M; 2 ml).

5	Rendimiento:	18 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 366 (M+H) ⁺
	Tiempo de retención HPLC:	2,09 min
	Procedimiento HPLC:	004_CC_ZQ6

Análogos adicionales de 30:

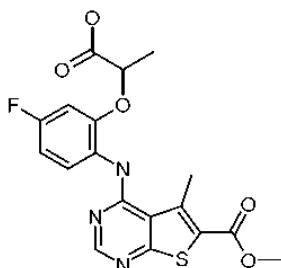
10 Preparados de forma análoga al ejemplo 30.3 a partir de ácido 4-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y la correspondiente amina.

	Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de Retención	Procedimiento HPLC	Amina
30.4		4-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida	29 mg	410	2,06	004_C C_ZQ6	
30.5		Clorhidrato de 4-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilamino)-N-(3-amino)propil)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida	12 mg	451	1,71	004_C C_ZQ6	

Compuesto 314-(2-(1-Etilamino)-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida31.1 Metil-4-(2-(1-terc-butoxi-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato

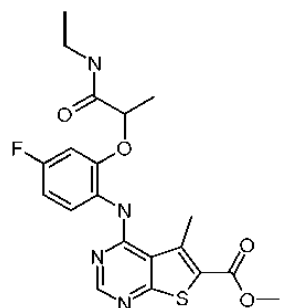
- 5 Se disolvió 4-(4-fluoro-2-hidroxifenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (100 mg) y carbonato de cesio (240 mg) en acetonitrilo (2 ml) y se añadió éster terc-butílico de ácido 2-bromopropiónico. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2h. Después la reacción se inactivó con agua y el precipitado se recogió por medio de filtración. La torta residual se lavó con agua y unas pocas gotas de metanol.

10 Rendimiento: 103 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 462 (M+H)+

31.2 Ácido 2-(5-fluoro-2-(6-(metoxicarbonil)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenoxi)propanoico

Preparado de forma análoga al ejemplo 8.1 usando metil-4-(2-(1-terc-butoxi-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato (2,1 g) y ácido trifluoroacético al 50 % en diclorometano (20 ml).

15 Rendimiento: 1,9 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 406 (M+H)+
Tiempo de retención HPLC: 1,96 min
Procedimiento HPLC: A_9

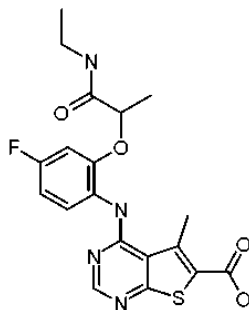
31.3 Metil-4-(2-(1-etilamino)-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato

- 20 A una solución de ácido 2-(5-fluoro-2-(6-(metoxicarbonil)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenoxi)propanoico (500 mg) y TBTU (400 mg) en acetonitrilo (10 ml) se añadió trietilamina (430 µl). La mezcla se agitó durante 20 min. Después se añadió etilamina (2 M; 1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por medio de cromatografía.

25 Rendimiento: 360 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 433 (M+H)+

Tiempo de retención HPLC: 1,89 min
 Procedimiento HPLC: A_9

31.4 Ácido 4-(2-(1-(etilamino)-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

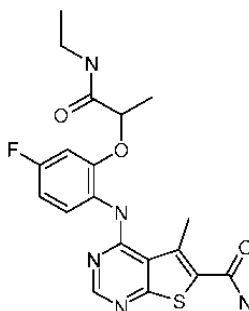


- 5 Preparado de forma análoga al ejemplo 1.2 a partir de 4-(2-(1-(etilamino)-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (360 mg).

La reacción se agitó a 50 °C durante la noche.

10 Rendimiento: 299 mg
 Espectro de masas IEN: m/z = 419 (M+H)+
 Tiempo de retención HPLC: 2,65 min
 Procedimiento HPLC: A_4

31.5 4-(2-(1-(Etilamino)-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



- 15 Preparado de forma análoga al ejemplo 3.1 usando ácido 4-(2-(1-(etilamino)-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (60 mg) y amoníaco en THF (0,5 M; 600 µl).

Rendimiento: 25 mg
 Espectro de masas IEN: m/z = 418 (M+H)+
 Tiempo de retención HPLC: 1,41 min
 Procedimiento HPLC: A_9

- 20 Análogos adicionales a 31:

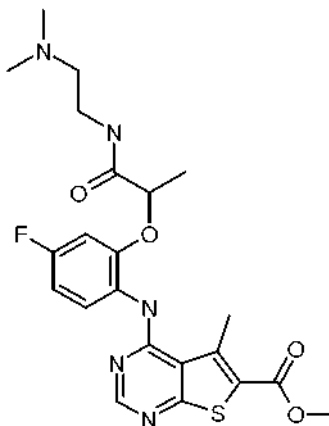
Preparados de forma análoga al ejemplo 32.5 a partir de la amina correspondiente y ácido 4-(2-(1-(etilamino)-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

	Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de Retención	Procedimiento HPLC	Amina
31.6		4-(2-(1-(etilamino)-1-oxo-propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N,5-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida	30 mg	432	1,65	A_9	
31.7		Clorhidrato de N-(3-(dimetilamino)propil)-4-(2-(1-(etilamino)-1-oxo-propan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6- carboxamida	32 mg	503	1,97	A_9	

Compuesto 32

4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etilamino)-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

5 32.1 4-(2-(1-(2-(Dimetilamino)etilamino)-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 32.3 a partir de ácido 2-(5-fluoro-2-(6-(metoxicarbonil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenoxi)propanoico (200 mg) y 2-dimetilaminoetilamina (70 µl).

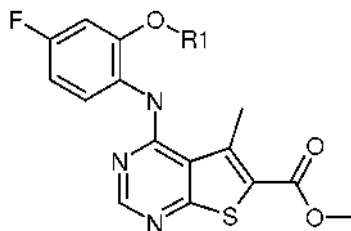
10 Rendimiento: 136 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 476 (M+H)⁺
Tiempo de retención HPLC: 2,17 min
Procedimiento HPLC: A_4

Compuestos 32.2 -32.35:

Etapa 1

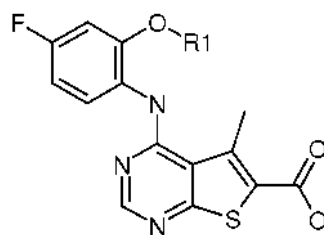
15 Se disolvieron 4-(4-fluoro-2-hidroxifenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (667 mg) y el correspondiente alcohol (por ejemplo, etilenglicol 3 eq = 372 mg) en THF (30 ml). Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron trifenilfosfina (1,1 g) y azodicarboxilato de diisopropilo (844 µl) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días. Se añadió una alícuota adicional del alcohol, azodicarboxilato de diisopropilo y trifenilfosfina y la reacción se agitó durante la noche. Después la mezcla de reacción se filtró y se lavó con diclorometano:metanol 9:1. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía para proporcionar los ésteres intermedios.

20



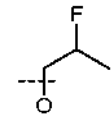
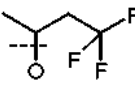
Etapa 2:

25 Los ésteres intermedios (etapa 1) se disolvieron en una mezcla de metanol (10 ml)/THF (5 ml) y se añadió NaOH (1 M; 5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días. El disolvente se concentró a vacío y el residuo se neutralizó con HCl (1 M; 5 ml) y el precipitado se recogió por medio de filtración. La torta filtrante se secó, se suspendió en acetonitrilo, se acidificó con HCl y se concentró a vacío para proporcionar los ácidos intermedios (a-l).



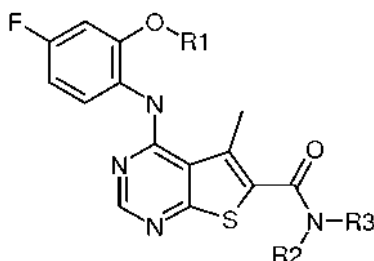
Compuesto final	Producto intermedio	R1	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC
32.2	a		2,69	004_CC_ZQ7
32.3	b		2,42	004_CC_ZQ6
32.4	c		2,76	004_CC_ZQ7
32.5	d		2,47	004_CC_ZQ7
32.6	e		2,8	004_CC_ZQ7
32.7	f		2,82	004_CC_ZQ7
32.8	g		2,55	004_CC_ZQ7
32.9	h		2,62	004_CC_ZQ7
32.10	i		2,86	004_CC_ZQ7
32.11	j		2,79	004_CC_ZQ7

(Continuación)

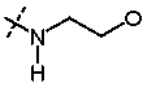
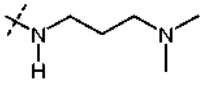
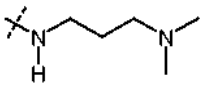

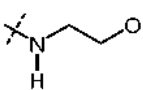
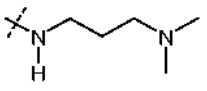
Compuesto final	Producto intermedio	R1	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC
32.12	k		2,82	004_CC_ZQ7
32.13	l		2,68	003_CC_ZQ7

Etapa 3

- 5 Se disolvió el ácido y una base de Hünig (25 μ l) en DMF (3 ml). Tras unos pocos minutos se añadió HATU (42 mg). A esta mezcla se añadió N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (19 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó por medio de cromatografía para proporcionar el compuesto 35.



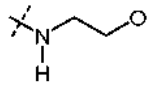
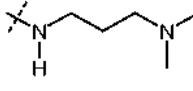
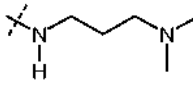
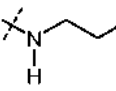

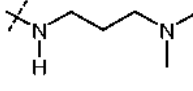
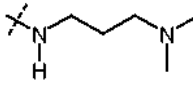
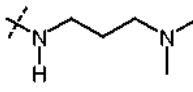
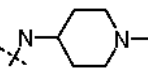
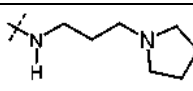
Los siguientes compuestos se sintetizaron de la siguiente manera:

Compuesto final	Producto intermedio	NR2R3	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC
32.14	a		456	1,98	002_CC_ZQ4
32.15	a		497	1,76	002_CC_ZQ4
32.16	b		486	1,78	002_CC_ZQ4
32.17	c		383	2,01	002_CC_ZQ4
32.18	c		427	2,00	002_CC_ZQ4
32.19	c		468	1,77	002_CC_ZQ4

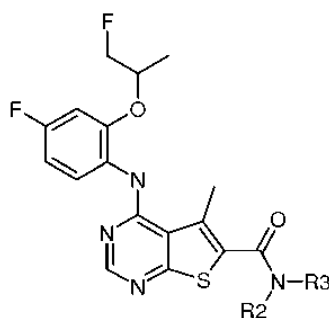
(Continuación)

Compuesto final	Producto intermedio	NR2R3	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC
32.20	d		453	2,07	002_CC_ZQ4
32.21	d		409	2,07	002_CC_ZQ4
32.22	d		494	1,82	002_CC_ZQ4
32.23	e		453	2,02	002_CC_ZQ4
32.24	e		494	1,79	002_CC_ZQ4
32.25	e		408	2,04	002_CC_ZQ4
32.26	f		464	1,80	002_CC_ZQ4
32.27	f		422	2,03	002_CC_ZQ4
32.28	f		378	2,05	002_CC_ZQ4
32.29	g		451	1,87	002_CC_ZQ4
32.30	g		407	1,89	002_CC_ZQ4
32.31	g		492	1,67	002_CC_ZQ4
32.32	h		363	1,97	002_CC_ZQ4

(Continuación)

Compuesto final	Producto intermedio	NR2R3	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC
32.33	h		407	1,96	002_CC_ZQ4
32.34	h		448	1,73	002_CC_ZQ4
32.35	i		476	1,81	002_CC_ZQ4
32.36	i		435	2,06	002_CC_ZQ4
32.37	i		391	2,08	002_CC_ZQ4
32.38	j		500	1,80	002_CC_ZQ4
32.39	k		464	1,8	002_CC_ZQ4
32.40	l		514	2,71	003_CC_ZQ7
32.41	l		526	2,68	003_CC_ZQ7
32.42	l		540	2,81	003_CC_ZQ7

El ácido f y la base de Hünig (15 µl) se disolvieron en DMF (2 ml). Tras unos pocos minutos se añadió TBTU (21,2 mg). A esta mezcla se añadió la amina (0,07 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó por medio de cromatografía.



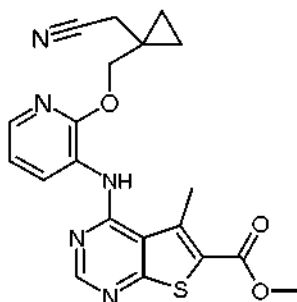
Los siguientes compuestos se sintetizaron de la siguiente manera:

Compuesto final	Producto intermedio	NR2R3	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC
32.43	f		490		
32.44	f		490		
32.45	f		490		

Compuesto 33

5 Clorhidrato de 4-(2-((1-(cianometil)ciclopropil)metoxi)piridin-3-ilamino)-N-(3-(dimetilamino)propil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

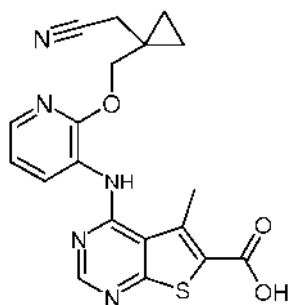
33.4 4-(2-((1-(Cianometil)ciclopropil)metoxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 32.1 usando 2-(1-((aminopiridin-2-iloxi)metil)ciclopropil)acetonitrilo (264 mg) y éster metílico de ácido cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (152 mg).

10 Tiempo de retención HPLC: 2,13 min
Procedimiento HPLC: 007_CC_ZQ5

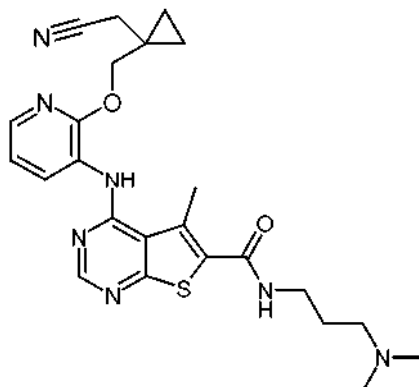
33.2 Ácido 4-(2-((1-(cianometil)ciclopropil)metoxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



15 Preparado de forma análoga al ejemplo 32 Etapa 2 usando 4-(2-((1-(cianometil)ciclopropil)metoxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo.

Rendimiento: 85 mg
Tiempo de retención HPLC: 2,23 min
Procedimiento HPLC: 003_CC_ZQ6

33.3 Clorhidrato de 4-(2-((1-cianometil)ciclopropil)metoxi)piridin-3-ilamino)-N-(3-(dimetilamino)propil)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



5 Preparado de forma análoga al ejemplo 32.3 usando ácido 4-(2-((1-(cianometil)ciclopropil)metoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (42,5 mg) y N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (17 mg).

Rendimiento: 42,7 mg
 Espectro de masas IEN: m/z = 480 (M+H)⁺
 Tiempo de retención HPLC: 1,69 min
 Procedimiento HPLC: 004_CC_ZQ6

10 Compuesto 33.4:

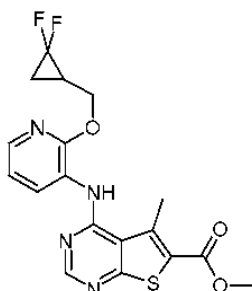
Preparado de forma análoga al ejemplo 32.3 usando ácido 4-(2-((1-(cianometil)ciclopropil)-metoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y amoníaco.

Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC
	4-(2-((1-(ciano-metil)ciclopropil)metoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida	18,5 mg	395	2,00	004_CC_ZQ6

15 Compuesto 34

Clorhidrato de 4-(2-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-3-ilamino)-N-(3-(dimetilamino)propil)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

34.1 4-(2-((2,2-Difluorociclopropil)metoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

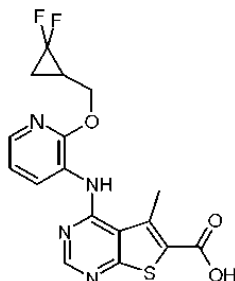


20 Preparado de forma análoga al ejemplo 32.1 usando 2-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-3-amina (200 mg) y

éster metílico de ácido cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (194 mg).

Rendimiento: 57 mg
 Tiempo de retención HPLC: 2,49 min
 Procedimiento HPLC: 004_CC_ZQ6

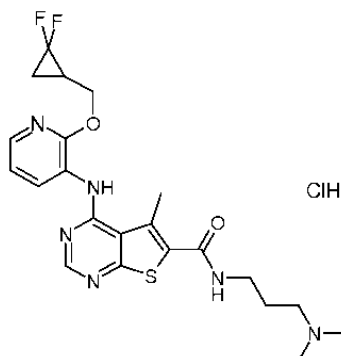
5 34.2 Ácido 4-(2-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparado de forma análoga al ejemplo 32 Etapa 2 usando 4-(2-(2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (56 mg).

10 Rendimiento: 110 mg
 Tiempo de retención HPLC: 2,37 min
 Procedimiento HPLC: 004_CC_ZQ6

34.3 Clorhidrato de 4-(2-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-3-ilamino)-N-(3-dimetilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida

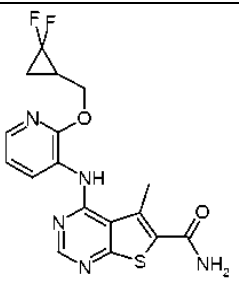


15 Preparado de forma análoga al ejemplo 32.3 a partir de ácido 4-(2-(2,2)difluorociclopropil)-metoxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (27 mg) y N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (11 mg).

20 Rendimiento: 8,6 mg
 Espectro de masas IEN: m/z = 477 (M+H)+
 Tiempo de retención HPLC: 1,83 min
 Procedimiento HPLC: 004_CC_ZQ6

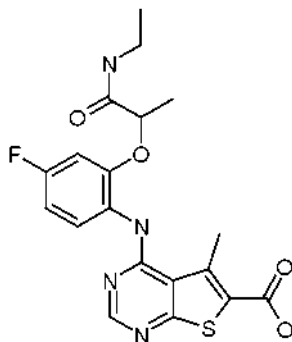
Compuesto 34.4:

Preparado de forma análoga al ejemplo 32.3 usando ácido 4-(2-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento o HPLC
	4-(2-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6- carboxamida	4 mg	392	2,19	004_CC_ZQ6

Compuesto 39

Ácido 4-[2-(1-etilcarbamoil-etoxi)-4-fluoro-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5

Al intermedio XVIII (0,36 g) en THF:metanol 1:1 (20 ml) se añadió hidróxido de sodio 1 M (2,00 ml) y se agitó a 50 °C durante la noche. Después la mezcla se acidificó por medio de la adición de ácido clorhídrico y se concentró. El residuo se diluyó con agua, se filtró y el sólido se lavó con dietiléter.

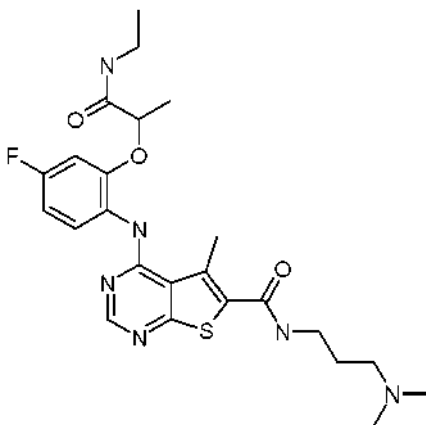
10

Rendimiento: 0,30 g
 Espectro de masas IEN: m/z = 419 (M+H)⁺
 Tiempo de retención HPLC: 2,65 min
 Procedimiento HPLC: A_4

Compuesto 40

15

(3-Dimetil-amino-propil)-amida de ácido 4-[2(1-etilcarbamoil-etoxi)-4-fluoro-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Preparado de forma análoga al ejemplo 5 usando ácido 4-[2-(1-etilcarbamoil-etoxi)-4-fluoro-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (60 mg) y N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (24 µl).

Rendimiento: 0,32 g
 Espectro de masas IEN: m/z = 503 (M+H)⁺
 Tiempo de retención HPLC: 1,97 min
 Procedimiento HPLC: A_4

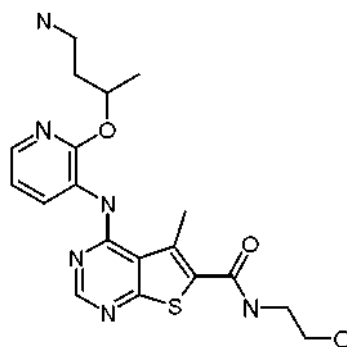
5 Compuesto 41

El compuesto listado en la tabla siguiente se sintetizó de forma análoga al ejemplo 40 usando ácido 4-[2-(1-etilcarbamoil-etoxi)-4-fluoro-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 39) y etanolamina.

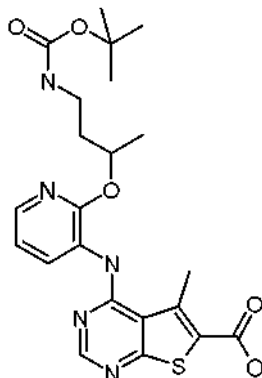
Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento HPLC
	(2-hidroxi-etil)-amida de ácido 4-[2-(1-Etilcarbamoil-etoxi)-4-fluoro-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico	25 mg	462	2,33	A_4

Compuesto 42

10 (2-Hidroxi-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-amino-1-metil-propoxi)-piridin-3-ilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



42.1 Ácido 4-[2-(3-terc-butoxicarbonilamino-1-metil-propoxi)-piridin-3-ilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



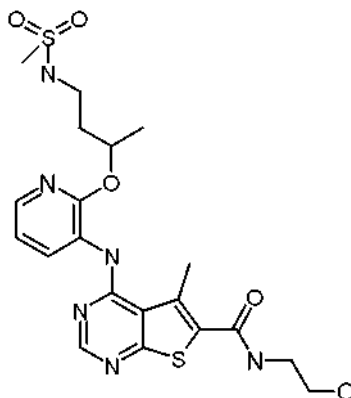
15 Al producto de 16.1 (0,20 g) en DMF (5 ml) se añadió CDI (75 mg) y se agitó durante 2 horas a 70 °C. Después se añadió 2-amino-etanol (28,8 µl) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. La purificación se logró por medio de cromatografía.

Rendimiento: 0,16 g

Espectro de masas IEN: m/z = 417 (M+H)⁺
 Tiempo de retención HPLC: 2,18 min
 Procedimiento HPLC: A_10

Compuesto 43

5 (2-Hidroxi-etil)-amida de ácido 4-[2-(3-metanosulfonilamino-1-metil-propoxi)-piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

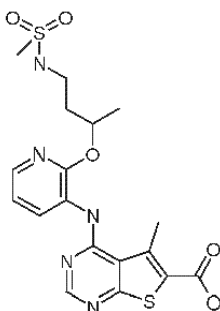


10 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (19 µl) a una mezcla del producto del ejemplo 42 (0,11 g), DCM (5 ml) y DBU (75 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y después se purificó por medio de cromatografía.

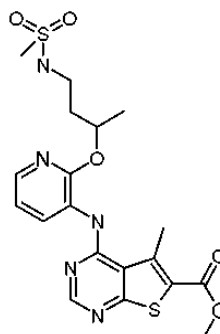
Rendimiento: 9,8 mg
 Espectro de masas IEN: m/z = 495 (M+H)⁺
 Tiempo de retención HPLC: 2,38 min.
 Procedimiento HPLC: AC 1

15 Compuesto 44

Ácido 4-[2-(3-metanosulfonilamino-1-metil-propoxi)-piridin-3-ilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



44.1 Éster metílico de ácido 4-[2-(3-metanosulfonilamino-1-metil-propoxi)-piridin-3-ilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

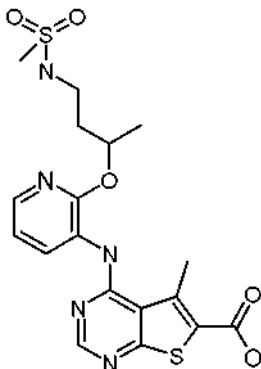


20

Preparado de forma análoga al ejemplo 43 usando el producto de 15.2.

Rendimiento: 330,0 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 466 (M+H)+

44.2 Ácido 4-[2-(3-metanosulfonilamino-1-metil-propoxi)-piridin-3-ilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

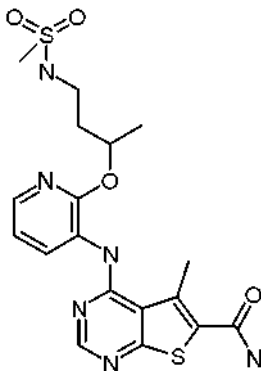


- 5 Se añadió hidróxido de sodio 1 M (3 ml) a una mezcla del producto del ejemplo 44.1 (0,27 g) y MeOH (5 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (3 ml) y se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico, se secó y se concentró.

10 Rendimiento: 210,0 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 452 (M+H)+
Tiempo de retención HPLC: 1,62 min
Procedimiento HPLC: A_10

Compuesto 45

- 15 Amida de ácido 4-[2-(3-metanosulfonilamino-1-metil-propoxi)-piridin-3-ilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

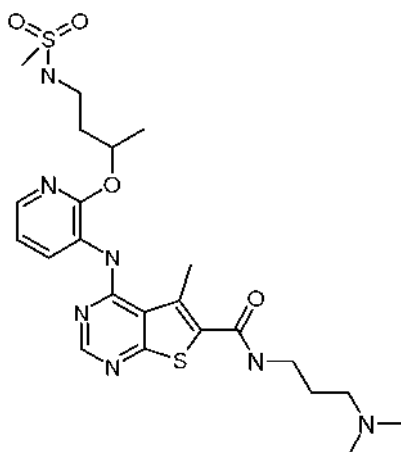


Se agitó una mezcla de reacción del producto del ejemplo 44.2 (50 mg), TBTU (36 mg), DIPEA (39 µl), amoníaco 0,5 M en THF (22s µl), THF (3 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después la mezcla se concentró y después se purificó por medio de cromatografía.

20 Rendimiento: 18,0 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 451 (M+H)+
Tiempo de retención HPLC: 1,46 min
Procedimiento HPLC: A_10

Compuesto 46

- 25 (3-Dimetilamino-propil)-amida de ácido 4-[2-(3-metanosulfonilamino-1-metil-propoxi)-piridin-3-ilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

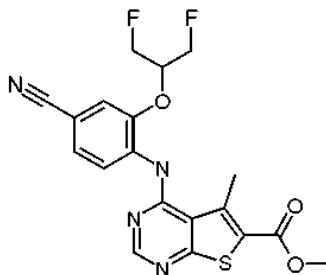


Preparado de forma análoga al ejemplo 45 usando el producto de 44.2.

5	Rendimiento:	62,0 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 536 (M+H)+
	Tiempo de retención HPLC:	1,14 min
	Procedimiento HPLC:	A_10

Compuesto 47

4-[4-Ciano-2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

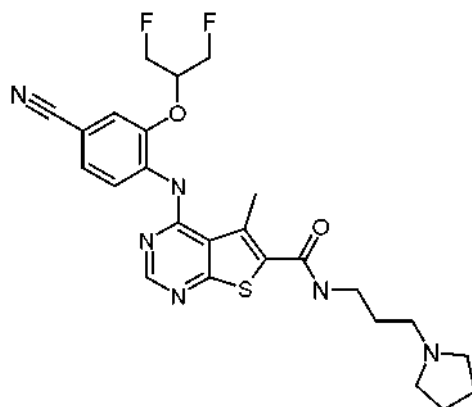


10 Se agitaron éster metílico de ácido 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0,2 g), 4-amino-3-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-benzonitrilo (0,17 g), ácido p-toluensulfónico monohidratado (0,16 g) e isopropanol (3,0 ml) a 90 °C durante 2 horas. Después, se vertió la mezcla en agua y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó en un horno a 70 °C.

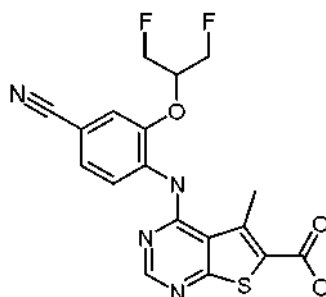
15	Rendimiento:	160,0 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 419 (M+H)+
	Tiempo de retención HPLC:	2,05 min
	Procedimiento HPLC:	AC1

Compuesto 48

20 (3-Pirrolidin-1-il-propil)-amida de ácido 4-[4-ciano-2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



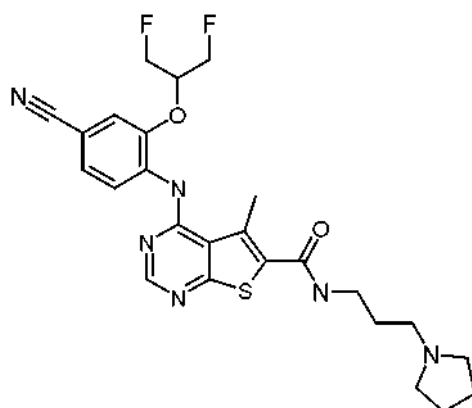
48.1 Ácido 4-[4-ciano-2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5 Se disolvió el producto del ejemplo 47 (1,4 g) en THF (200 ml). Se añadieron 10 ml de agua y LiOH (0,48 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Después se acidificó la mezcla con ácido cítrico al 10 % y se concentró. El residuo se secó en un horno a 70 °C.

Rendimiento: 950,0 mg

48.2 (3-Pirrolidin-1-il-propil)-amida de ácido 4-[4-ciano-2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



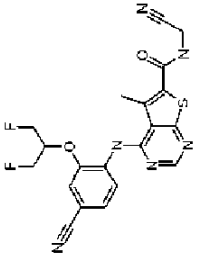

10 Se disolvieron ácido 4-[4-ciano-2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (100 mg), HATU (114 mg) y TEA (52 µl) en DMF (4 ml). Se añadió N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (31 µl). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después la mezcla se vertió en agua y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó en un horno a 70 °C.

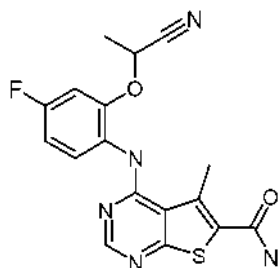
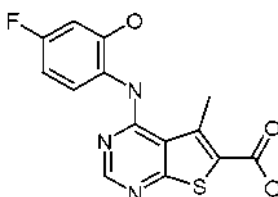
15 Rendimiento: 75,0 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 515 (M+H)+
Tiempo de retención HPLC: 1,95 min
Procedimiento HPLC: AC 1

20 Se prepararon los siguientes compuestos de forma análoga al ejemplo 48.2 usando ácido 4-[4-ciano-2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y la correspondiente amina.

	Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de Retención	Procedimiento HPLC	Amina
49		(3-Dimetilaminopropil)-amida de ácido 4-(4-ciano-2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico	30 mg	489	1,9	AC 1	
50		(1-Metil-piperidin-4-il)-amida de ácido 4-(4-ciano-2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico	40 mg	501	1,95	AC 1	
51		(2-Hidroxi-etil)-amida de ácido 4-(4-ciano-2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico	60 mg	448	2,21	AC 1	
52		(4-Dimetilamino-but-2-inil)-amida de ácido 4-(4-ciano-2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico	50 mg	499	1,87	AC 1	

(Continuación)

	Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de Retención	Procedimiento HPLC	Amina
53		Cianometil-amida de ácido 4-(4-ciano-2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico	35 mg	443	1,99	AC 1	

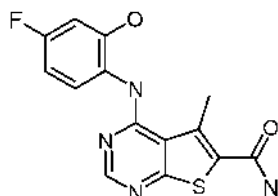
Compuesto 54Amida de ácido 4-[2-ciano-metil-metoxi]-4-fluoro-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico54.1 Ácido 4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

5

Se agitaron 4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (Intermedio III) (1,0 g), hidróxido de sodio 1 M (10 ml), metanol (20 ml) y THF (20 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se diluyó con EE y agua. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico y se filtró.

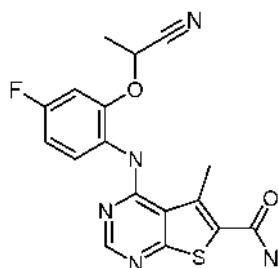
10

Rendimiento:	800 mg
Espectro de masas IEN:	m/z = 320 (M+H) ⁺
Tiempo de retención HPLC:	2,22 min
Procedimiento HPLC:	004_CC_ZQ6

54.2 Amida de ácido 4(4-fluoro-2-hidroxi-fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

15 Preparado de forma análoga al ejemplo 21.3 usando el producto de 66.1.

Rendimiento:	30 mg
Espectro de masas IEN:	m/z = 319 (M+H) ⁺
Tiempo de retención HPLC:	1,9 min
Procedimiento HPLC:	004_CC_ZQ6

54.3 Amida de ácido 4-[2-ciano-metil-metoxi]-4-fluoro-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Se agitaron el producto de 54.2 (30 mg), 2-bromopropionitrilo (13 mg), carbonato de cesio (40 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con DMF. Se añadió agua al filtrado. El sólido se aisló por medio de filtración. Los sólidos combinados se secaron por congelación.

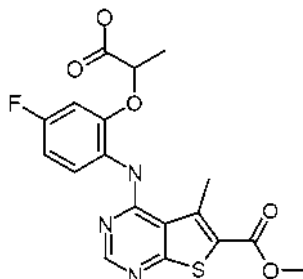
25

Rendimiento:	14 mg
--------------	-------

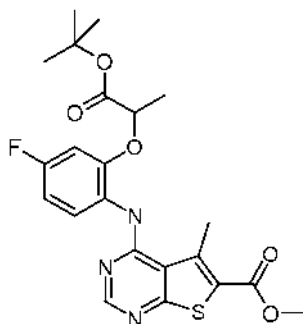
Espectro de masas IEN: m/z = 372 (M+H)+
 Tiempo de retención HPLC: 1,92 min
 Procedimiento HPLC: 004_CC_ZQ6

Compuesto 55

5 Éster metílico de ácido 4-[2-(1-carboxi-etoxi)-4-fluoro-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



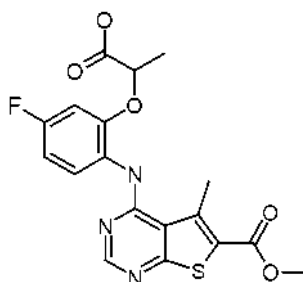
55.1 Éster metílico de ácido 4-[2-(1-terc-butoxicarbonil-etoxi)-4-fluoro-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



10 Se añadió éster terc-butílico de ácido 2-bromopropiónico (1,4 g) a 4-(4-fluoro-2-hidroxifenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (Intermedio III) (2,00 g) y carbonato de cesio (4,8 g) en ACN (50 ml) y se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua, se filtró y se lavó con agua.

15 Rendimiento: 2,1 g
 Espectro de masas IEN: m/z = 462 (M+H)+
 Tiempo de retención HPLC: 2,12 min
 Procedimiento HPLC: A_9

55.2 Éster metílico de ácido 4-[2-(1-carboxi-etoxi)-4-fluoro-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



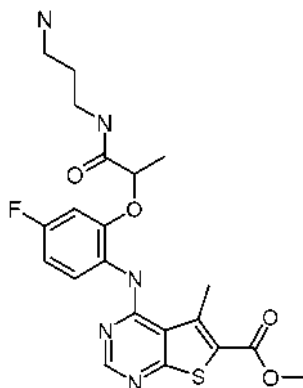
20 Se agitó una mezcla del producto a partir de 55.1 (2,1 g) y ácido trifluoroacético al 50 % en DCM a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se concentró y el residuo se trituró con dietiléter.

Rendimiento: 1,9 g
 Espectro de masas IEN: m/z = 406 (M+H)+
 Tiempo de retención HPLC: 1,96 min
 Procedimiento HPLC: A_9

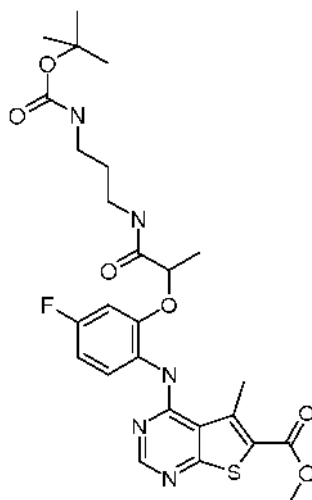
25 Compuesto 56

Éster metílico de ácido 4-[2-[1-(3-amino-propilcarbamoil)-etoxi]-4-fluoro-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-

carboxílico



56.1 Éster metílico de ácido 4-{2-[1-(3-terc-butoxicarbonilamino-propilcarbamoi)-etoxi]-4-fluoro-fenilamino}-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5

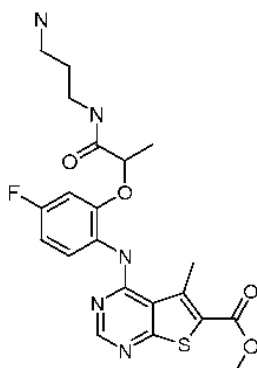
Se disolvió el producto de 55 (170 mg) y TBTU (150 mg) en ACN (5 ml). Se añadió TEA (150 µl) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió N-(3-aminopropil)carbamato de terc-butilo (200 mg). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 días. Posteriormente la mezcla se diluyó con agua y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó en un horno.

10

Rendimiento:	176 mg
Espectro de masas IEN:	m/z = 562 (M+H) ⁺
Tiempo de retención HPLC:	2,21 min
Procedimiento HPLC:	A_9

15

56.2 Éster metílico de ácido 4-{2-[1-(3-amino-propilcarbamoi)-etoxi]-4-fluoro-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



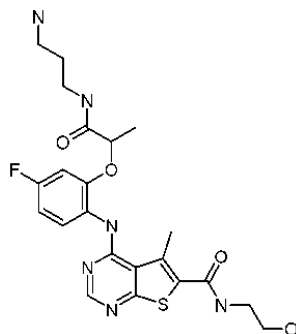
Se agitó una mezcla del producto de 56.1 (30 mg) y ácido trifluoroacético al 25 % en DCM (2 ml) a temperatura

ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró.

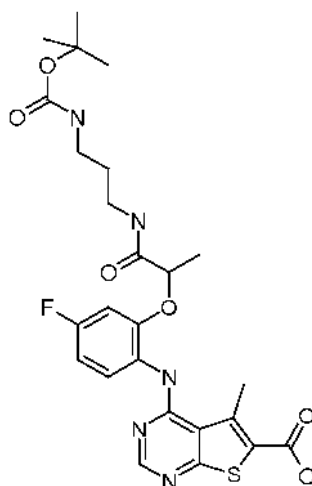
5	Rendimiento:	25 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 462 (M+H) ⁺
	Tiempo de retención HPLC:	1,96 min
	Procedimiento HPLC:	A_9

Compuesto 57

(2-Hidroxi-etil)-amida de ácido 4-{2-[1-(3-amino-propilcarbamoil)-etoxi]-4-fluoro-fenilamino}-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



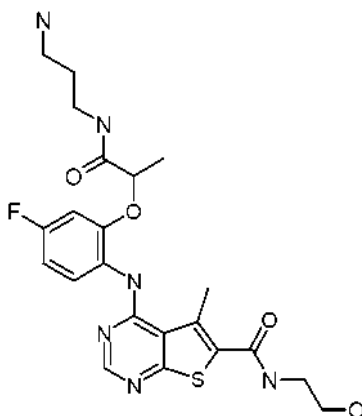
10 57.1 Ácido 4-{2-[1-(3-terc-butoxicarbonilamino-propilcarbamoil)-etoxi]-4-fluoro-fenilamino}-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



15 Al producto de 55 (130 mg) en THF:MeOH = 1:1 (5 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico 1 M (580 µl) y se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico 1 M (580 ml). Después el metanol se concentró y el residuo se diluyó con DCM. La fase orgánica se separó por medio de un cartucho y se concentró. El residuo se trituroó con dietiléter.

Rendimiento: 113 mg

57.2 (2-Hidroxi-etil)-amida de ácido 4-{2-[1-(3-amino-propilcarbamoil)-etoxi]-4-fluoro-fenilamino}-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

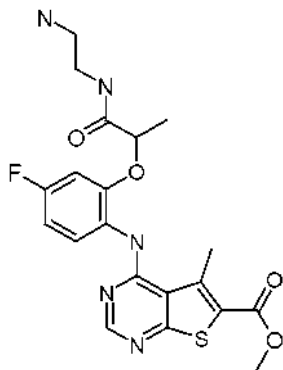


5 El producto de 57.1 (115 mg) y TBTU (70 mg) se disolvieron en DMF (1,5 ml). Se añadió TEA (75 μ l) y la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió etanolamina (20 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la mezcla se diluyó con metanol. La purificación se logró por medio de cromatografía. Las fracciones combinadas se concentraron. Un mezcla de DCM:TFA = 50:50 se añadió al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después la mezcla se concentró. Una solución de ácido clorhídrico se añadió y la mezcla se concentró.

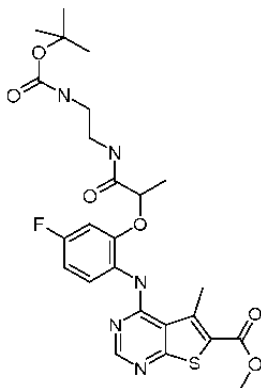
10 Rendimiento: 70 mg
 Espectro de masas IEN: m/z = 491 (M+H)⁺
 Tiempo de retención HPLC: 1,92 min
 Procedimiento HPLC: A_9

Compuesto 58

Éster metílico de ácido 4-{2-[1-(2-amino-etilcarbamoyl)-etoxi]-4-fluoro-fenilamino}-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



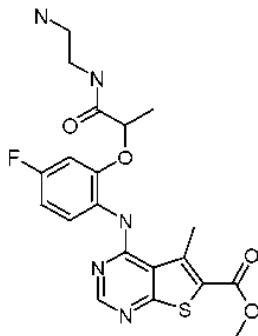
15 58.1 Éster metílico de ácido 4-{2-[1-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilcarbamoyl)-etoxi]-4-fluoro-fenilamino}-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



20 Preparado de forma análoga al ejemplo 56.1 usando el producto de 55 (170 mg) y N-(2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (90 μ l).

Rendimiento: 135 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 548 (M+H)+

58.2. Éster metílico de ácido 4-{2-[1-(2-amino-etilcarbamoil)-etoxi]-4-fluoro-fenilamino}-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5

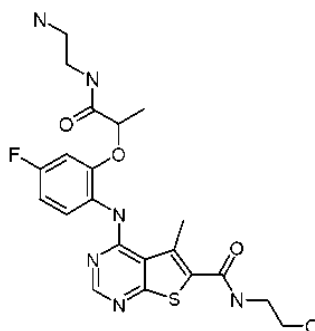
Preparado de forma análoga al ejemplo 56.2 usando el producto de 57.3 (170 mg).

Rendimiento: 28 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 448 (M+H)+
Tiempo de retención HPLC: 1,83 min
Procedimiento HPLC: A_9

10

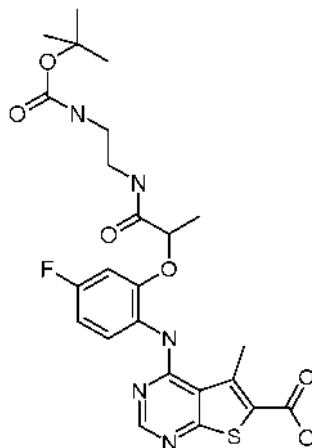
Compuesto 59

(2-Hidroxi-etil)amida de ácido 4-{2-[1-(2-amino-etilcarbamoil)-etoxi]-4-fluoro-fenilamino}-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



15

59.1 Ácido 4-{2-[1-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilcarbamoil)-etoxi]-4-fluoro-fenilamino}-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

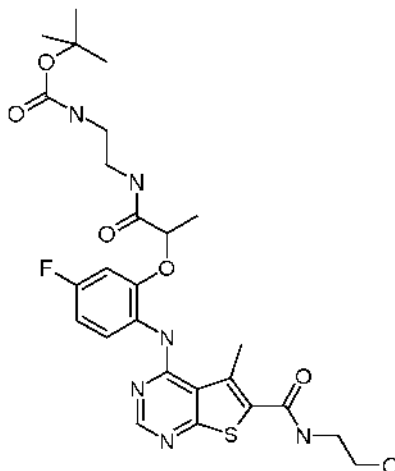


Preparado de forma análoga al ejemplo 57.1 usando el producto de 58 (90 mg).

Rendimiento: 73 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 534 (M+H)+

20

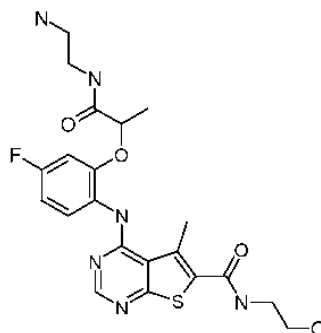
59.2 Éster terc-butílico de ácido [2-(-{5-fluoro-2-[6-(-hidroxi-etilcarbamoil)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-propionilamino-etil)-carbámico



5 El producto de 59.1 (73 mg) y TBTU (48 mg) se disolvió en DMF (1 ml). Se añadió TEA (48 μ l) y la mezcla se agitó durante 5 min. a temperatura ambiente antes de añadir etanolamina (11 μ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla se diluyó con metanol. La purificación se logró por medio de cromatografía.

10 Rendimiento: 40 mg
 Espectro de masas IEN: m/z = 577 (M+H)⁺
 Tiempo de retención HPLC: 1,56 min
 Procedimiento HPLC: A_9

59.3 (2-Hidroxi-etil)amida de ácido 4-{2-[1-(2-amino-etilcarbamoil)-etoxi]-4-fluoro-fenilamino}-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

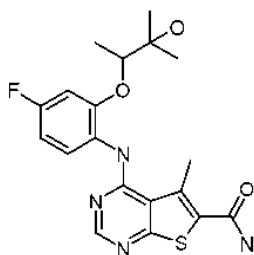


15 Se agitó una mezcla del producto de 59.2 (40 mg) y ácido trifluoroacético al 25 % en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron metanol y una solución de ácido clorhídrico en metanol. Después la mezcla se concentró.

20 Rendimiento: 7 mg
 Espectro de masas IEN: m/z = 462 (M+H)⁺
 Tiempo de retención HPLC: 1,96 min
 Procedimiento HPLC: A_9

Compuesto 60

Amida de ácido 4-[4-fluoro-2-(2-hidroxi-1,2-dimetil-propoxi)-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

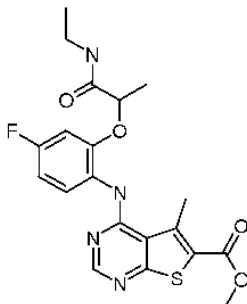


Se agitaron amida de ácido 4-cloro-5-metil-tieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (intermedio XXIV) (100 mg), intermedio XXVI (120 mg) y ácido p-toluensulfónico (5 mg) en dioxano (2 ml) a 100 °C durante 6 horas. Después, la mezcla se filtró. El sólido se lavó con metanol.

5	Rendimiento:	145 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 405 (M+H)+
	Tiempo de retención HPLC:	1,245 min
	Procedimiento HPLC:	M2-SB-C18

Compuesto 61

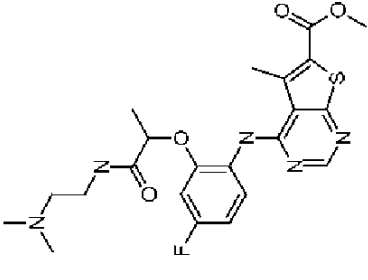

10 Éster metílico de ácido 4-[2-(1-etilcarbamoil-etoxi)-4-fluoro-fenilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

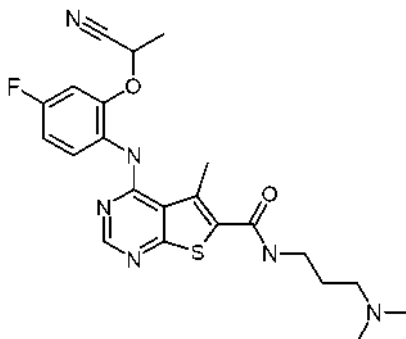
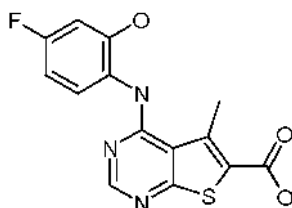


15 Se disolvieron el producto de 55 (500 mg) y TBTU (400 mg) en ACN (10 ml). Se añadió TEA (430 µl) y la mezcla se agitó durante 20 min. a temperatura ambiente antes de añadir etilamina (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla se diluyó con metanol. La purificación se logró por medio de cromatografía.

	Rendimiento:	360 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 433 (M+H)+
	Tiempo de retención HPLC:	1,89 min
	Procedimiento HPLC:	A_9

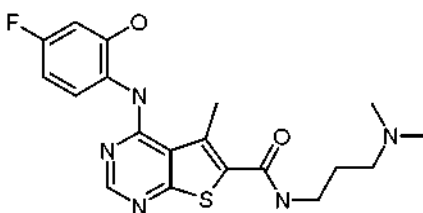
20 Se preparó el siguiente compuesto de forma análoga al ejemplo 61 usando el producto de 55 y la correspondiente amina.

	Estructura	Nombre	Rendimiento	Masa	Tiempo de Retención	Procedimiento HPLC	Amina
62		<p>Éster metílico de ácido 4-((2-(2-dimetilamino-etilcabamoi)-etoxi]-4-fluoro-fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico</p>	136 mg	476	2,17	A-4	

Compuesto 63(2-Dimetilamino-propil)-amida de ácido 4-[2-ciano-metil-metoxi-4-fluoro-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico5 63.1 Ácido 4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

Se agitaron el intermedio III (333 mg) y una solución de hidróxido sódico 1 M (5 ml) en 10 ml de metanol y 10 ml de THF a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico y se filtró.

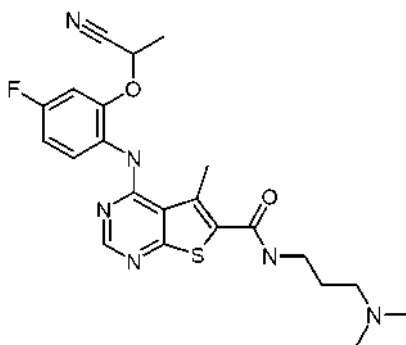
10	Rendimiento:	256 mg
	Espectro de masas IEN:	m/z = 320 (M+H)+
	Tiempo de retención HPLC:	2,22 min
	Procedimiento HPLC:	004_CC_ZQ6

63.2 (3-Dimetilamino-propil)-amida de ácido 4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

15 Preparado de forma análoga al ejemplo 21.1 usando el producto de 63.1 (150 mg) y N,N-dimetil-1,3-propano-diamina (90 µl)

20	Rendimiento:	157 mg
	Espectro de masas IEN: m/z =	404 (M+H)+
	Tiempo de retención HPLC:	1,62 min
	Procedimiento HPLC:	004_CC_ZQ6

63.3 (2-Dimetilamino-propil)-amida de ácido 4-[2-ciano-metil-metoxi]-4-fluoro-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Al producto de 63.2 (157 mg) en DMF (4 ml) se añadió carbonato de cesio (165 mg). Después de 5 min., se añadió 2-bromopropionitrilo (37 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se concentró y se diluyó con DCM y agua. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró.

5 Rendimiento: 130 mg
Espectro de masas IEN: m/z = 457 (M+H)⁺

Inhibición de MNK₂

Ensayos de polarización de fluorescencia de quinasa

10 **Principio del ensayo:** La potencia inhibidora de compuestos contra Mnk1, Mnk2 y otras quinastas se evaluó con ensayos basados en un formato conocido para los expertos en la materia como polarización de fluorescencia indirecta (competitiva). El sistema de detección del ensayo comprende un pequeño fosfopéptido marcado con fluoróforo (llamado ligando) unido a un anticuerpo fosfo-específico. El producto generado por la reacción de quinasa compite con el ligando por la unión al anticuerpo. En base al volumen molecular más grande del ligando unido, que provoca una menor tasa de rotación en solución, su luz emitida tiene un grado mayor de polarización que la del ligando libre.

Descripción del ensayo homogéneo específico de quinasa

Ejemplo 2a. Ensayo de quinasa *in vitro* de Mnk1 y Mnk2a

20 Como fuente de enzima, se expresaron Mnk1 humana y Mnk2a humana como proteínas de fusión con GST en *E. coli*, se purificaron hasta >80 % de homogeneidad por cromatografía de afinidad con glutatión y se activaron *in vitro* con ERK2 pre-activada. En resumen, se amplificaron las fases de lectura abierta de Mnk1 y Mnk2a humanas a partir del ADNc usando los pares de cebadores directos/inversos

25 SEC ID N.º 1 5'TTTAGGATCCGTATCTTCTCAAAAGTTGG /
SEC ID N.º 2 5'CTGGGTCGACTCAGAGTGCTGTGGGCGG y
SEC ID N.º 3 5'ACAGGGATCCGTGCAGAAGAAACCAGCC /
SEC ID N.º 4 5'GATGGTCGACTCAGGCGTGGTCTCCCACC

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

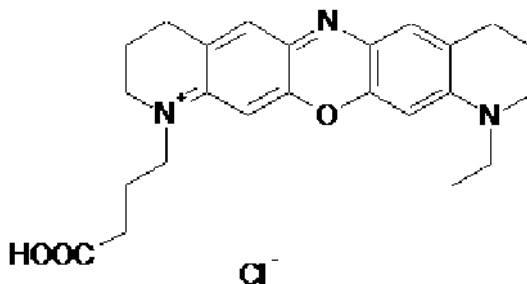
45 El lisado se aplicó a una columna GSTPrep FF 16/10 (Amersham, Suecia, cat. n.º 17-5234-01) equilibrada con tampón de lisis. La retirada del material no unido fue 3 volúmenes de columna (VC) de tampón de lisis. La elución fue con 2 VC de tampón de elución (Tris/HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 300 mM, glicerol al 5 % (p/v), glutatión 20 mM (Sigma, Alemania, cat. n.º G4251)). Las fracciones de pico se combinaron y la proteína se transfirió a tampón de almacenamiento (Tris/HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 200 mM, ácido etilenglicol-bis(2-aminoetileter)-N,N,N',N' tetraacético 0,1 mM (EGTA, Aldrich, Alemania, cat. n.º 23,453-2), DTT 1 mM, glicerol al 10 % (p/v), sacarosa 0,5 M (Sigma,

Alemania, cat. n.º S0389) por filtración en gel en una columna de desalación PD10 (Amersham, Suecia, cat. n.º 17-0851-01). Se congelaron de golpe alícuotas en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C.

La activación de Mnk1 y Mnk2a fue a una concentración de 2,5 µM de GST-Mnk1 o GST-Mnk2a purificada por incubación con NHis-ERK2 pre-activada 150 nM (véase el ensayo de ERK2 para la preparación) y adenosina trifosfato 50 µM (ATP, Sigma, cat. n.º A2699) en un tampón que comprendía ácido N-(2-hidroxi-etil) piperazina-N'-(2-etanosulfónico) 20 mM (HEPES, Fluka, Alemania, cat. n.º 54459)/hidróxido potásico (KOH, Roth, Alemania, cat. no 6751.1) pH 7,4, cloruro de magnesio 10 mM (MgCl₂, Sigma, Alemania, cat. n.º M2670), DTT 0,25 mM, polioxietileno 20 estearil éter al 0,05 % (p/v) (Brij 78, Sigma, Alemania, cat. n.º P4019) (tampón HMDB) durante 45 min a 30 °C. Después de la incubación, la preparación se dividió en alícuotas en muestras de un único uso, se congelaron de golpe en nitrógeno líquido, se almacenaron a -80 °C y se utilizaron para ensayos de quinasa de Mnk1 o Mnk2a como se detalla a continuación. La presencia de quinasa activadora se ha ensayado para no interferir con el ensayo de actividad Mnk.

SUSTRATO: Un péptido de 12 monómeros amidado carboxi-terminal con la secuencia SEC ID N.º 5 TATKSGSTTKNR, derivada de la secuencia de aminoácidos alrededor de la serina 209 del factor eucariota de inicio de la traducción 4E (eIF4E) se ha sintetizado y purificado por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) hasta >95 % (Thermo, Alemania). El resto de serina fosforilado por las quinasas Mnk está subrayado.

LIGANDO: El péptido TATKSG-pS-TTKNR, que contenía un extremo carboxi-terminal amidado y conjugado al extremo amino-terminal con el fluoróforo derivado de oxazina representado a continuación se sintetizó y usó como ligando.



ANTICUERPO: Se han inmunizado conejos blancos de Nueva Zelanda SPF 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 del suero de animales reforzados por técnicas conocidas en la técnica. En resumen, el suero se sometió a cromatografía de afinidad de proteína A. El material eluido se precipitó en sulfato de amonio saturado frío al 50 %, los sedimentos se disolvieron y se desalaron. El material resultante fue apropiado para su uso en el siguiente ensayo descrito sin purificación adicional específica de antígeno.

CONFIGURACIÓN DEL ENSAYO: La inhibición de la actividad quinasa de Mnk1 y Mnk2a se evaluó con el mismo sistema de ensayo, usando GST-Mnk1 o GST-Mnk2a pre-activadas, respectivamente. La reacción de quinasa contiene péptido sustrato 30 µM, ATP 20 µM, ligando 60 nM y uno de cualquiera de Mnk1 pre-activada 25 nM o Mnk2a pre-activada 2,5 nM. Las condiciones del tampón de reacción son HEPES/KOH 16 mM pH 7,4, MgCl₂ 8 mM, DTT 0,4 mM, albumina sérica bovina al 0,08 % (p/v) (BSA, Sigma, Alemania, cat. n.º A3059), Pluronic F127 al 0,008 % (p/v) (Sigma, Alemania, cat. n.º P2443), DMSO al 3 % (v/v) (Applichem, Alemania, cat. n.º A3006). La reacción de quinasa es a 30 °C durante 40 min. La reacción de quinasa se termina mediante la adición de 0,67 volúmenes de reacción de anticuerpo 1 µM en HEPES/KOH 20 mM pH 7,4, ácido etilenediaminatetraacético 50 mM, sal disódica (EDTA, Sigma, Alemania, cat. n.º E5134), DTT 0,5 mM, monolaurato de polioxietileno-sorbitán al 0,05 % (p/v) (Tween 20, Sigma, Alemania, cat. n.º P7949). Después de 1 h de tiempo de equilibrio a temperatura ambiente, las muestras se someten a medición de polarización de fluorescencia. La lectura de polarización de 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.º XF2035), un filtro paso banda 630AF50 (Omega Optical, Brattleboro, VT, EE.UU., cat. n.º XF1069) en el lado de excitación y un filtro paso banda 695AF55 en el lado de emisión (Omega Optical, Brattleboro, VT, EE.UU., cat. n.º XF3076).

La actividad de proteínas Mnk puede ensayarse también por otros formatos de ensayo de quinasa in vitro. Por ejemplo, se han descritos ensayos de quinasa adecuados en la bibliografía en Knauf y col., Mol Cell Biol. 2001 Agosto; 21(16):5500-11 o en Scheper y col., Mol Cell Biol. 2001 Feb; 21(3):743-54. En general, pueden realizarse ensayos de quinasa Mnk de modo que un sustrato de Mnk tal como una proteína o un péptido, que puede incluir o no modificaciones como se describe adicionalmente a continuación, u otras se fosforilan por proteínas Mnk que tienen actividad enzimática in vitro. La actividad de un agente candidato puede entonces determinarse mediante su capacidad de disminuir la actividad enzimática de la proteína Mnk. La actividad quinasa puede detectarse por cambios de las propiedades químicas, físicas o inmunológicas del sustrato debido a fosforilación.

5 En un ejemplo, el sustrato de quinasa puede tener elementos, diseñados o endógenos, para facilitar su unión o detección para generar una señal que sea adecuada para el análisis del estado de fosforilación de los sustratos. Estos elementos pueden ser, aunque sin limitación, una molécula de biotina o derivado de la misma, un resto de glutatión-S-transferasa, un resto de seis o más restos consecutivos de histidina, una secuencia de aminoácidos o hapteno para que funcione como marca epitópica, un fluorocromo, una enzima o fragmento enzimático. El sustrato de quinasa puede ligarse a estos u otros elementos con un brazo espaciador molecular para evitar la impedancia estérica.

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

En otro ejemplo más, se usa gama-ATP radiactiva en la reacción de quinasa, y el efecto del agente de ensayo sobre la incorporación de fosfato radiactivo en el sustrato de ensayo se determina respecto a condiciones de control.

15 Se ha demostrado que los compuestos de la invención muestran bajos valores de CI_{50} en ensayos de selección biológica *in vitro* como se describe en el ejemplo 2a para la inhibición de la actividad quinasa de Mnk 1 y/o Mnk 2. La siguiente tabla contiene los resultados de ensayo para compuestos ejemplares.

Ejemplo	CI_{50} de MNK2 [nM]	Ejemplo	CI_{50} de MNK2 [nM]
1-2	52	20-2	25
1-3	342	20-3	59
1-4	294	21-2	15
1-5	459	21-3	11
2-1	70	21-4	54
2-2	41	21-5	42
2-3	50	21-6	12
2-4	23	21-7	24
3-1	41	21-8	20
3-2	204	22-3	296
3-3	18	23-1	78
3-4	261	23-2	6
3-5	443	23-3	4
4	3144	23-4	8
5	230	23-5	13
6-1	164	23-6	10
6-2	90	23-7	17
7	14	23-8	8
8-1	-	23-9	7
8-2	64	23-10	7
9-2	577	24	7

ES 2 562 959 T3

(Continuación)

Ejemplo	CI₅₀ de MNK2 [nM]	Ejemplo	CI₅₀ de MNK2 [nM]
10-2	229	25	12
11-2	418	26-3	790
12	52	27-2	33
13	90	27-3	58
13-2	471	27-4	73
13-3	677	28-3	26
13-4	898	28-4	78
14	1017	28-5	93
15-2	174	29-3	86
16-2	8	29-4	288
16-3	74	30-2	20
16-4	44	30-3	18
17	-	30-4	48
18-2	691	30-5	57
19-1	1526	31-3	77
19-2	1166	31-4	19
20-1	142	31-5	11
31-6	13	33	47
31-7	20	33-4	16
32-1	267	34	54
32-2	19	34-4	15
32-3	-	39	19
32-4	13	40	20
32-5	8	41	31
32-6	23	42	70
32-7	5	43	62
32-8	-	44	24
32-9	13	45	20
32-10	18	46	84
32-11	14	47	125
32-12	12	48	12
32-13	-	49	8
32-14	65	50	13

ES 2 562 959 T3

(Continuación)

Ejemplo	CI₅₀ de MNK2 [nM]	Ejemplo	CI₅₀ de MNK2 [nM]
32-15	78	51	10
32-16	66	52	25
32-17	16	53	7
32-18	30	54	11
32-19	23	55	5403
32-20	19	56	314
32-21	8	57	110
32-22	36	58	119
32-23	26	59	29
32-24	25	60	37
32-25	13	61	77
32-26	7	62	267
32-27	7	63	17
32-28	3		
32-29	170		
32-30	56		
32-31	146		
32-32	27		
32-33	65		
32-34	69		
32-35	35		
32-36	25		
32-37	8		
32-38	26		
32-39	35		
32-40	13		
32-41	25		
32-42	12		
32-43	12		
32-44	6		
32-45	11		

Procedimientos de HPLC:

Procedimiento A_10

Waters ZQ 2000; bomba Waters 1515; detector Waters PDA 996; inyector Waters 2747
DAD 200-420 nm

5 fases móviles:

A: Agua con ácido fórmico al 0,10 %
B: Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,10 %

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

Fase estacionaria: X-terra EM C18; 4,6 x 30 mm * 2,5 µm

10 **Procedimiento AC1**

Waters ZQ 2000; bomba Waters 1515; detector Waters PDA 996; inyector Waters 2747
DAD 210-420 nm

fases móviles:

15 A: Agua con ácido fórmico al 0,10 %
B: Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,10 %

tiempo en minutos	% A	% B	caudal en ml/min
0,00	95	5	1,00
0,10	95	5	1,00
3,10	2	98	1,00
4,50	2	98	1,00
5,00	95	5	1,00

Fase estacionaria: X-terra EM C18; 4,6x30mm*2,5 µm

Procedimiento A_9

(procedimiento de conmutación pos/neg)

20 Waters ZQ 2000; bomba Waters 1515; detector Waters PDA 996; inyector Waters 2747
DAD 200-420 nm

fases móviles:

A: Agua con ácido fórmico al 0,10 %
B: Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,10 %

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

Fase estacionaria: X-terra EM C18; 4,6x30mm*2,5 pm

Procedimiento C_SF_TFA_MeOH_P30V#004_CC_ZQ1

Los análisis de EM RP-HPLC se han realizado en un espectrómetro de masas Waters ZQ2000, HP1100 HPLC + DAD (intervalo de longitud de onda (nm): 210 a 500) y toma-muestras automático Gilson 215.

5 Fases móviles:

A: Agua con TFA al 0,10 %
B: MeOH

tiempo en minutos	% A	% B	caudal en ml/min
0,00	80	20	2,00
1,7	0	100	2,00
2,50	0	100	2,00
2,60	80	20	2,00

10 Fase estacionaria: Waters, Sunfire, C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm.
Temperatura de columna: 60 °C.
Detección de serie de diodo es al intervalo de longitud de onda de 210-500 nm.

Procedimiento A_4

Waters ZQ 2000; bomba Waters 1515; detector Waters PDA 996; inyector Waters 2747

DAD 200-420 nm

15 Fases móviles:

A: Agua con ácido fórmico al 0,10 %
B: Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,10 %

tiempo en minutos	% A	% B	caudal en ml/min
0,00	95	5	1,00
0,10	95	5	1,00
3,10	2	98	1,00
4,50	2	95	1,00
5,00	95	5	1,00

Fase estacionaria: X-terra EM C18; 4,6 x 30 mm * 2,5 µm

20 **Procedimiento amslstandard:**

ZQ 2000MS; PDA Waters 2996 (210-600 nm); bomba Waters 2525; bomba manual Waters 515; inyector/colector de fracciones Waters 2767, columnas Waters y organizador de fluidos (CFO)
fases móviles:

25 A: Agua con ácido trifluoroacético al 20 %
B: Metanol

tiempo en minutos	% A	% B	caudal en ml/min
0,00	72	18	55,00
2,00	72	18	55,00
2,50	62	38	55,00

ES 2 562 959 T3

tiempo en minutos	(continuación)		caudal en ml/min
	% A	% B	
9,50	18	72	55,00
10,00	0	100	55,00
12,00	0	100	55,00
12,50	0	100	

Fase estacionaria: X-terra EM C18; 30 x 100 mm * 5 µm
Temperatura 25 °C

5 Procedimiento amslunpolarl:

ZQ 2000MS; PDA Waters 2996 (210-600 nm); bomba Waters 2525; bomba manual Waters 515; inyector/colector de fracciones Waters 2767, columnas y organizador de fluidos (CFO)
Fases móviles:

- 10 A: Agua con ácido trifluoroacético al 20 %
 B: Metanol

tiempo en minutos	% A	% B	caudal en ml/min
0,00	59	41	55,00
2,00	59	41	55,00
2,50	49	51	55,00
9,50	5	95	55,00
10,00	0	100	55,00
12,00	0	100	55,00
12,50	0	100	

Fase estacionaria: X-terra EM C18; 30 x 100 mm * 5 µm
Temperatura 25 °C

Procedimiento 002_CC_ZQ4

- 15 Los análisis de EM RP-HPLC se han realizado en un espectrómetro de masas Waters ZQ2000, HP1100 HPLC + DAD (intervalo de longitud de onda (nm): 210 a 500) y toma-muestras automático Gilson 215.
Fases móviles:

- A: Agua con TFA al 0,10 %
 B: MeOH

tiempo en minutos	% A	% B	caudal en ml/min
0,00	95	5	1,50
1,3	0	100	1,50
2,50	0	100	1,50
2,60	95	5	1,50

20

Fase estacionaria: Waters, Sunfire, C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm.
Temperatura de columna: constante a 40 °C.
Detección de serie de diodo es al intervalo de longitud de onda de 210-500 nm.

Procedimiento 003_CC_ZQ6

Los análisis de EM RP-HPLC se han realizado en un espectrómetro de masas Waters ZQ2000, Alliance 2695, PDA2996 HP1100 HPLC + DAD (intervalo de longitud de onda (nm): 210 a 500) y As 2700

Fases móviles:

- 5 A: Agua con TFA al 0,10 %
B: MeOH

tiempo en minutos	% A	% B	caudal en ml/min
0,00	95	5	1,50
1,3	0	100	1,50
3,00	0	100	1,50
3,40	95	5	1,50

Fase estacionaria: Waters, Sunfire, C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm.

Temperatura de columna: constante a 40 °C.

- 10 Detección de serie de diodo es al intervalo de longitud de onda de 210-500 nm.

Procedimiento 004_CC_ZQ6

Los análisis de EM RP-HPLC se han realizado en un espectrómetro de masas Waters ZQ2000, Alliance 2695, PDA2996 HP1100 HPLC + DAD (intervalo de longitud de onda (nm): 210 a 500) y 2700 As

Fases móviles:

- 15 A: Agua con TFA al 0,1 %
B: MeOH

tiempo en minutos	% A	% B	caudal en ml/min
0,00	80	20	2
1,7	0	100	2
2,5	0	100	2
2,6	80	20	2

Fase estacionaria: Waters, Sunfire, C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm.

Temperatura de columna: 60 °C.

- 20 Detección de serie de diodo es al intervalo de longitud de onda de 210-500 nm.

Procedimiento 004_CC_ZQ7

Los análisis de EM RP-HPLC se han realizado en un espectrómetro de masas Waters ZQ2000, Alliance 2695, PDA2996 HP1100 HPLC + DAD (intervalo de longitud de onda (nm): 210 a 500) y 2700 As

Fases móviles:

- 25 A: Agua con TFA al 0,15 %
B: MeOH

tiempo en minutos	% A	% B	caudal en ml/min
0,00	95	5	1,5
1,5	95	5	1,5
2,0	0	100	1,5

Fase estacionaria: Waters, Sunfire, C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm.

Temperatura de columna: 40 °C.

Detección de serie de diodo es al intervalo de longitud de onda de 210-500 nm.

Procedimiento 003_CC_ZQ7

Los análisis de EM RP-HPLC se han realizado en un espectrómetro de masas Waters ZQ2000, Alliance 2695, PDA2996 HP1100 HPLC + DAD (intervalo de longitud de onda (nm): 210 a 500) y 2700 As

5 Fases móviles:

A: Agua con NH4OH al 0,032 %
B: MeOH

tiempo en minutos	% A	% B	caudal en ml/min
0,00	95	5	1,5
1,5	95	5	1,5
2,0	0	100	1,5

10 Fase estacionaria: Waters, Sunfire, C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm.
Temperatura de columna: 40 °C.
Detección de serie de diodo es al intervalo de longitud de onda de 210-500 nm.

Procedimiento 007_CC_ZQ5

Los análisis de EM RP-HPLC se han realizado en un espectrómetro de masas Waters ZQ2000, Alliance 2695, PDA2996 HP1100 HPLC + DAD (intervalo de longitud de onda (nm): 210 a 500) y 2700 As

15 Fases móviles:

A: Agua con TFA al 0,1 %
B: MeOH

tiempo en minutos	% A	% B	caudal en ml/min
0,00	80	20	2
1,7	0	100	2
2,5	0	100	2
2,6	80	20	2

20 Fase estacionaria: Waters, Sunfire, C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm.
Temperatura de columna: 60 °C.
Detección de serie de diodo es al intervalo de longitud de onda de 210-500 nm.

Procedimiento 007_CC_ZQ7

25 Los análisis de EM RP-HPLC se han realizado en un espectrómetro de masas Waters ZQ2000, Alliance 2695, PDA2996 HP1100 HPLC + DAD (intervalo de longitud de onda (nm): 210 a 500) y 2700 As

Fases móviles:

A: Agua con TFA al 0,1 %
B: MeOH

tiempo en minutos	% A	% B	caudal en ml/min
0,00	80	20	2
1,7	0	100	2
2,5	0	100	2
2,6	80	20	2

30 Fase estacionaria: Waters, Sunfire, C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm.

ES 2 562 959 T3

Temperatura de columna: 60 °C.

Detección de serie de diodo es al intervalo de longitud de onda de 210-500 nm.

Procedimiento M2-SB-C18

- 5 Los análisis de EM RP-HPLC se han realizado en un Agilent 1200, EM G6140A, bomba binaria, DAD 190-400 nm
Fases móviles:

A: Agua con TFA al 0,1 %

B: MeOH

tiempo en minutos	% A	% B	caudal en ml/min
0,00	90	10	3
1,8	0	100	3
2,0	0	100	3
2,15	90	10	3
2,35	90	10	3

- 10 Fase estacionaria: Agilent, Stable Bond SB-C18, 1,8 µm, 4,6 x 30 mm.
Detección de serie de diodo es al intervalo de longitud de onda de 190-400 nm.

Procedimiento W001_001

columna:			XBridge C18, 4,6 x 30 mm, 2,5 µm	
Proveedor			Waters	
tiempo [min]	% Sol [H2O, TFA al 0,1 %]	% Sol [Metanol, TFA al 0,1 %]	Flujo [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	95	5	4	60
0,05	95	5	3	60
2,05	0	100	3	60
2,10	0	100	4	60
2,35	0	100	4	60

Lista de secuencias

- <110> Boehringer Ingelheim International GmbH
- 15 <120> Tienopirimidinas que contienen un grupo alquilo sustituido para composiciones farmacéuticas
<130> P01-2600/EP/1
<160>7
<170> PatentIn versión 3.5
- 20 <210> 1
<211> 29
<212> ADN
<213> Homo sapiens
- <400> 1
ttaggatcc gtatcttctc aaaagttgg 29
- 25 <210>2
<211> 28

<212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400>2
 ctgggtcgac tcagagtgtc gtgggcgg 28

5 <210>3
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 3
 10 acagggatcc gtcagaaga aaccagcc 28

<210>4
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

15 <400> 4
 gatggtcgac tcaggcgtgg tctcccacc 29

<211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <221 > fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido"

<400>5

Thr	Ala	Thr	Lys	Ser	Gly	Ser	Thr	Thr	Lys	Asn	Arg
1				5					10		

25 <210>6
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 30 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido"

<220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 35 <223> Ser está fosforilada

<400> 6

Thr	Ala	Thr	Lys	Ser	Gly	Ser	Thr	Thr	Lys	Asn	Arg
1				5					10		

<210>7
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido"

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)

ES 2 562 959 T3

<223> Ser está fosforilada

<400>7

Cys	Thr	Ala	Thr	Lys	Ser	Gly	Ser	Thr	Thr	Lys	Asn	Arg
1				5					10			

??

??

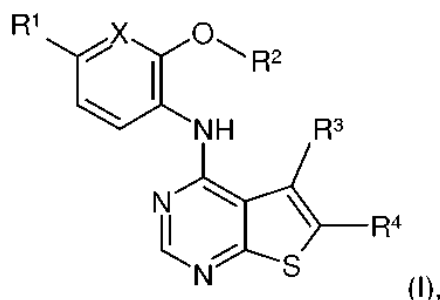
??

??

1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general



en la que

- 5 X es CH o N,
 R¹ es un átomo de hidrógeno o halógeno o CN o un alquilo C₁₋₃ o un grupo CONH₂,
 R² es un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada que está sustituido independientemente con uno o dos átomos de flúor, o uno o dos grupos trifluorometilo, tetrahidropiraniilo, ciclopropilo, H₂N-CO-, R⁵NHCO- o (R⁵)₂-N-CO-,
- 10 en la que el grupo ciclopropilo mencionado anteriormente puede estar sustituido con uno o dos F o -CH₂-CN, y en la que los dos grupos R⁵ junto con el átomo de N al cual están unidos pueden formar un anillo de 4 a 8 miembros, en el que un átomo de carbono puede estar remplazado por O, S, SO, SO₂ y/o que puede estar sustituido con OH, NH₂, N(alquilo C₁₋₃)₂, NH(alquilo C₁₋₃), CF₃ o alquilo C₁₋₃.
- 15 o un grupo alquilo C₂₋₆ de cadena lineal o ramificada que está independientemente sustituido en la posición 2 a 6 con uno o dos grupos hidroxí, alcoxi C₁₋₃, amino, CN, R⁵NH-, (R⁵)₂N-, R⁵OCONH-, R⁵CONH-, R⁵SO₂NH-, R⁵NHCONH-,

en los que R⁵ es un grupo alquilo C₁₋₅, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₄, más preferentemente Me, i-Pr o t-Bu, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂ o MeO-, y en los que los átomos de hidrógeno de cualquiera de los restos NH mencionados anteriormente pueden estar reemplazados por metilo,

- 20 R³ es un grupo alquilo C₁₋₂ y
 R⁴ es un grupo carboxi, alcoxi C₁₋₃-carbonilo, -CONH₂, -CONHR⁷, -CONH-OR⁷, -CONH-SO₂R⁷ o -CO-NH-L-R⁶,

en el que L es -(CH₂)_n-, -CH₂-C≡C-CH₂-, o



- 25 R⁶ es OH, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -NH-CO₂R⁷ o una amina cíclica de 3 a 6 miembros, tal como pirrolidina o piperidina,
 n es 2 o 3 y
 R⁷ es alquilo C₁₋₄, preferentemente metilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 30 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 de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 35 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 de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 40 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 de sus sales farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X, R¹, R³ y R⁴ se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y R² está seleccionado entre:

- 5 (dimetilamino)-carbonilmetilo,
2-amino-etilo, 1-(trifluorometil)-etilo;
isopropilo sustituido en la posición 2 con etoxicarbonilo, amino o terc-butiloxicarbonilamino;
2,2'-diamino-isopropilo, 2,2'-difluoro-isopropilo, 2,2'-di-(etoxi)-isopropilo, 2,2'-bis-(terc-butiloxicarbonilamino)-
isopropilo, 2-[2'-(trifluorometil)-etilamino]-isopropilo, 3-amino-1-metil-propilo, 3-(dimetilamino)-1-metil-propilo, 3-
10 hidroxil-1,3-dimetil-butilo, o
un residuo que contiene flúor tal como 1,3-difluoropropan-2-ilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo o 1,1-difluoroetilo,
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X, R¹, R³ y R⁴ se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y R² está seleccionado entre: isopropilo e isobutilo opcionalmente sustituido en la posición 2 o 3 con etoxicarbonilo, amino, terc-butiloxicarbonilamino o metilsulfonilamino o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que X, R¹ a R³ se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y R⁴ está seleccionado entre:

- 20 un grupo carboxi, alcoxi C₁₋₃-carbonilo, aminocarbonilo, N-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo o N,N-[di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo],
en el que el resto alquilo de los grupos N-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo y N,N-[di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo] mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente en posición terminal con un grupo hidroxil, amino, N(alquil C₁₋₃)-amino o N,N-[di-(alquil C₁₋₃)]-amino,
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que X, R¹ a R³ se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y R⁴ está seleccionado entre:

- 30 aminocarbonilo, N-metil-aminocarbonilo;
N-etil-aminocarbonilo sustituido en posición terminal en el resto etilo con hidroxil o N,N-dimetilamino;
N-(n-propil)-aminocarbonilo sustituido en posición terminal en el resto n-propilo con N,N-dimetilamino;
carboxi o metoxicarbonilo,
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

- 35 a) 4-(2-(1-aminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo,
b) 4-(2-(1-aminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
c) 4-(4-fluoro-(2-(1-metilsulfonamido)propan-2-iloxi)fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo,
d) 4-(2-(1-aminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
e) ácido 4-(2-(1-aminopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
40 f) 4-(2-(4-aminobutan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo,
g) 4-(4-fluoro-2-(4-(metilsulfonamido)butan-2-iloxi)fenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo,
h) ácido 4-(2-(4-aminobutan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
i) N-(3-(dimetilamino)propil)-4-(4-fluoro-2-(4-hidroxil-4-metilpentan-2-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-
carboxamida,
45 j) ácido 5-metil-4(2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
k) 5-metil-4-(2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
l) N-metil-5-metil-4-(2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-N-metilcarboxamida,
m) 4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
n) N-metil-4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
50 o) 4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N-(3-dimetilamino)propil)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-
carboxamida,
p) 4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N-(2-dimetilamino)etil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-
carboxamida,
q) 4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
55 r) 4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metil-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-
carboxamida,

- s) N-((trans)-2-aminociclopropil)-4-(2-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
- t) 4-(2-(2-fluoropropoxi)piridin-3-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
- u) ácido 4-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico
- v) 4-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
- w) 4-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilamino)-N-(3-(dimetilamino)propil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,
- x) 4-(2-(1-(etilamino)-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N,5-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida y
- y) 4-(2-(1-(etilamino)-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenilamino)-N,5-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 10 10. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 10 y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 12. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional.
- 13. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona entre un agente antidiabético, un agente que disminuye los niveles de lípidos, un agente cardiovascular, un agente antihipertensivo, un agente diurético, un inhibidor de la agregación de trombocitos, un agente antineoplásico o un agente anti-obesidad.
- 20 14. Compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en la inhibición de la actividad de la actividad quinasa de Mnk1 o Mnk2 (Mnk2a, Mnk2b) o variantes de las mismas.
- 25 15. Compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 10 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 consecuentes.
- 30 16. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en la profilaxis o terapia de enfermedades metabólicas del metabolismo de carbohidratos y/o lípidos y sus complicaciones y trastornos consecuentes.
- 17. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en la profilaxis o terapia de diabetes.
- 18. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17 para administración concomitante o secuencial a un paciente en combinación con un agente terapéutico adicional.
- 35 19. Compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con citoquinas.
- 20. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 para administración concomitante o secuencial a un paciente en combinación con un agente terapéutico adicional.
- 40 21. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el agente terapéutico adicional se selecciona entre un antagonista de histamina, un antagonista de bradiquina, antagonista de serotonina, leucotrieno, un antiasmático, un AINE, un antipirético, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un agente uricosúrico, agente quimioterapéutico, un agente anti-gota, un broncodilatador, un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un esteroide, un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un agente inmunosupresor, un antagonista de leucotrieno, un agente citostático, un agente antineoplásico, un inhibidor de mTor, un inhibidor de tirosina quinasa, anticuerpos o fragmentos de los mismos contra citoquinas y partes solubles (fragmentos) de receptores de citoquinas.
- 45