

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 382**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2013 E 13716241 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2834248**

54 Título: **Nuevos derivados de tienopirimidina, procedimientos para su preparación, y sus usos terapéuticos**

30 Prioridad:

**03.04.2012 FR 1253044**

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

**14.07.2016**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)  
54, rue La Boétie  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**CARRY, JEAN-CHRISTOPHE;  
CHATREAUX, FABIENNE;  
DEPRETS, STÉPHANIE;  
DUCLOS, OLIVIER;  
LEROY, VINCENT;  
MALLART, SERGIO;  
MELON-MANGUER, DOMINIQUE;  
MENDEZ-PEREZ, MARIA y  
VERGNE, FABRICE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 577 382 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

Nuevos derivados de tienopirimidina, procedimientos para su preparación, y sus usos terapéuticos

La presente invención se refiere a nuevos derivados de tienopirimidina, a procedimientos para su preparación, y también a sus usos terapéuticos, en particular como agentes anticancerosos mediante inhibición de la ALK cinasa.

- 5 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen estos derivados, que tienen actividad anticancerosa mediante modulación de la ALK cinasa.

Actualmente, la mayoría de los compuestos comerciales usados en quimioterapia son compuestos citotóxicos que plantean problemas considerables en cuanto a efectos secundarios y tolerancia por los pacientes. Estos efectos podrían limitarse en la medida en que las medicinas usadas actuasen selectivamente sobre las células cancerosas, excluyendo a las células sanas. Una de las soluciones para limitar los efectos adversos de la quimioterapia puede por tanto consistir en el uso de medicinas que actúen sobre rutas metabólicas o elementos constituyentes de estas rutas, expresados predominantemente en células cancerosas y que podrían expresarse poco o nada en todas en las células sanas. Las proteínas cinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilo de restos específicos de proteínas, tales como restos de tirosina, serina o treonina. Dichas fosforilaciones pueden modificar en gran medida la función de las proteínas: por tanto, las proteínas cinasas desempeñan una función importante en la regulación de una gran diversidad de procesos celulares, incluyendo en particular el metabolismo, la proliferación celular, la adhesión y motilidad celulares, la diferenciación celular o la supervivencia celular, algunas proteínas cinasas desempeñan una función central en el inicio, desarrollo y finalización de los acontecimientos del ciclo celular.

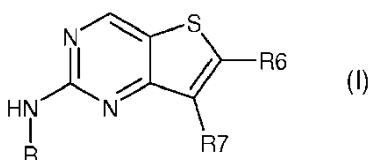
Entre las diversas funciones celulares en las que la actividad de una proteína cinasa está implicada, determinados procesos representan dianas atractivas para el tratamiento de determinadas enfermedades. Como un ejemplo, puede mencionarse particularmente la angiogénesis y control del ciclo celular, y también el control de la proliferación celular, procesos en los que las proteínas cinasas pueden desempeñar una función esencial. Estos procesos son, en particular, esenciales para el crecimiento de tumores sólidos y también otras enfermedades. En particular, moléculas que inhiben dichas cinasas son capaces de limitar proliferaciones celulares no deseadas tales como las observadas en cánceres, y pueden intervenir en la prevención, regulación o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer o incluso apoptosis neuronal.

La ALK cinasa (o cinasa del linfoma anaplásico) es un receptor de tirosina cinasa, que pertenece a la subfamilia de receptores de insulina. La AKL se expresa predominantemente en el cerebro de recién nacidos, lo que sugiere una posible función de la ALK en el desarrollo cerebral.

La ALK se identificó inicialmente en forma de una proteína de fusión oncogénica, constitutivamente activada, en linfomas anaplásicos de células grandes. Se ha demostrado en particular que la nucleofosmina proteína mutante (NMP)/ALK tiene un dominio de tirosina cinasa activo responsable de su actividad oncogénica (Falini, B. et al., Blood, 1999, 94, 3509-3515; Morris, S. W. et al., Brit. J. Haematol, 2001, 113, 275-295; Duyster et al.; Kutok & Aster). Recientemente, se han identificado proteínas de fusión de formas similares en otros tipos de cánceres humanos: linfoma difuso de células B grandes DLBCL, tumor miofibroblástico inflamatorio IMT, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer colorrectal, glioblastoma y también en carcinomas pulmonares no microcíticos (NSCLC). Los cánceres NSCLC son habituales y letales en seres humanos. Además, se han detectado amplificaciones génicas de ALK y también mutaciones activas en neuroblastomas. En adultos sanos, la expresión de ALK es baja y permanece confinada a tejidos neuronales. Por lo tanto, la ALK es una diana terapéutica en muchos tipos de cánceres (Cheng y Ott, Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 236-249).

El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que inhiban la ALK cinasa destinados al tratamiento del cáncer.

De este modo, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



45 en la que:

R6 es -CONH<sub>2</sub> o un grupo -C(R<sub>α</sub>)(R<sub>β</sub>)(OH) en el que R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o forman juntos, con el átomo de carbono que los porta, un carbociclo de 3 a 5 miembros;

50 R es un grupo fenilo o heteroarilo sustituido con R1, R'1, R2 y R3;

R1 es un átomo de hidrógeno o se selecciona de los siguientes grupos: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y arilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: amino, hidroxilo, tiol, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-tio, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, ariloxi, aril-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxilo y carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5

R'1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R2 se selecciona de:

- un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10

- un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquil-CH<sub>2</sub>- o heteroarilo;

en el que cada dicho grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquil-CH<sub>2</sub>- y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OR<sub>4</sub>;

15

estando dicho grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, NH<sub>2</sub> u OH; y

siendo cada R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heterocicloalquilo;

o también R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros;

- un grupo NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son, independientemente entre sí:

20

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo heterocicloalquilo, estando dicho grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o
- un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

25

siendo cada R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heterocicloalquilo;

o también R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30

en la que cuando R es un grupo fenilo, dos sustituyentes adyacentes en el grupo fenilo pueden formar juntos un anillo heterocicloalquílico condensado con el fenilo que los porta, estando este heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: un grupo oxo y un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35

R7 es un grupo arilo o un grupo heteroarilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR'<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'<sub>4</sub>, R<sub>8</sub> y OR<sub>8</sub>;

en el que:

R'<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

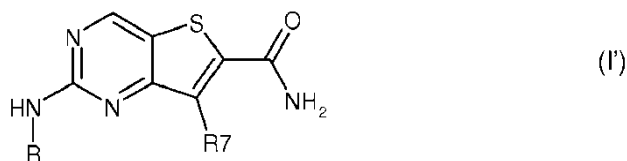
40

n es 1 o 2; y

R<sub>8</sub> es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En los compuestos de fórmula general (I), el átomo o átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente en forma oxidada (N-óxido).

La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I')



en la que:

R es un grupo fenilo o heteroarilo sustituido con R1, R'1, R2 y R3;

5 R1 es un átomo de hidrógeno o se selecciona de los siguientes grupos: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y arilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: amino, hidroxilo, tiol, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-tio, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, ariloxi, aril-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxilo y carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R'1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10 R2 se selecciona de:

- un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

- un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquil-CH<sub>2</sub>- o heteroarilo;

15 en el que cada dicho grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquil-CH<sub>2</sub>- y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OR<sub>4</sub>;

estando dicho grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, NH<sub>2</sub> u OH y

- un grupo NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son, independientemente entre sí:

20 

- un átomo de hidrógeno;

- un grupo heterocicloalquilo, estando dicho grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

25 

- un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>; siendo R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heterocicloalquilo;

o también R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30 en la que cuando R es un grupo fenilo, dos sustituyentes adyacentes en el grupo fenilo pueden formar juntos un anillo heterocicloalquílico condensado con el fenilo que los porta, estando este heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: un grupo oxo y un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35 R7 es un grupo arilo o heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR'<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'<sub>4</sub>, R8 y OR8;

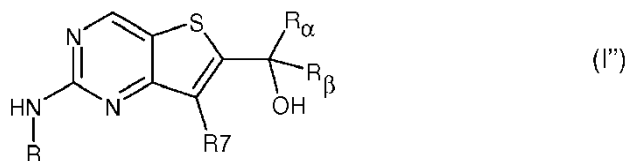
en el que:

R'<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo; estando dichos grupos alquilo o arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

n es 1 o 2;

40 R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I'')



en la que:

$R_\alpha$  y  $R_\beta$  son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ); o

$R_\alpha$  y  $R_\beta$  pueden formar juntos, con el átomo de carbono que los porta, un carbociclo de 3 a 5 miembros;

5  $R$  es un grupo fenilo o heteroarilo sustituido con  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ ;

$R_1$  es un átomo de hidrógeno o se selecciona de los siguientes grupos: alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) y arilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: amino, hidroxilo, tiol, halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-tio, alquil ( $C_1-C_6$ )-amino, ariloxi, aril-alcoxi ( $C_1-C_6$ ), ciano, halo-alquilo ( $C_1-C_6$ ), carboxilo y carboxi-alquilo ( $C_1-C_6$ );

10

$R'_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi ( $C_1-C_6$ );

$R_2$  se selecciona de:

- un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) o alcoxi ( $C_1-C_6$ );

15

- un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquil- $CH_2$ - o heteroarilo;

en el que cada dicho grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquil- $CH_2$ - y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), heterocicloalquilo, carboxi-alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $NR_4R_5$  y  $OR_4$ ;

20

estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi ( $C_1-C_6$ ), heterocicloalquilo,  $NH_2$  u  $OH$ ; y

- un grupo  $NR_aR_b$ , en el que  $R_a$  y  $R_b$  son, independientemente entre sí:

25

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo heterocicloalquilo, estando dicho grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ); o
- un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo  $NR_4R_5$ ; en el que:

$R_4$  y  $R_5$  son, cada uno independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ) o un grupo heterocicloalquilo;

30

o también  $R_4$  y  $R_5$  forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros;

$R_3$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ );

en la que cuando  $R$  es un grupo fenilo, dos sustituyentes adyacentes en el grupo fenilo pueden formar juntos un anillo heterocicloalquilico condensado con el fenilo que los porta, estando este heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: un grupo oxo y un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ );

35

$R_7$  es un grupo arilo o un grupo heteroarilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $OR'_4$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $S(O)_nR'_4$ ,  $R_8$  y  $OR_8$ ;

en el que:

40

$R'_4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo  $NH_2$  u  $OH$ ;

$n$  es 1 o 2;

R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

También dentro de la presente invención están los precursores (profármacos) de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I), (I') o (I'') pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Por tanto, pueden existir en forma de enantiómeros o de diaestereoisómeros. Estos enantiómeros y diaestereoisómeros, y también mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I), (I') o (I'') pueden existir en forma de bases o de sales de adición con ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I), (I') o (I'') pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables.

Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos que se usan, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de fórmula (I), (I') o (I'') también forman parte de la invención.

En el contexto de la presente invención:

- la expresión "C<sub>t</sub>-C<sub>z</sub> en el que t y z pueden tomar los valores de 1 a 7" significa una cadena a base de carbono que puede tener de t a z átomos de carbono; por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> significa una cadena a base de carbono que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;

- la expresión "un átomo de halógeno" significa: un flúor, un cloro, un bromo o un yodo;

- la expresión "un grupo alquilo" significa: un grupo alifático a base de hidrocarburo, lineal o ramificado, saturado, que comprende, a menos que se mencione de otro modo, de 1 a 12 átomos de carbono. A modo de ejemplos, puede hacerse mención a grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo o pentilo;

- la expresión "un grupo cicloalquilo" significa: un grupo cíclico a base de carbono que comprende, a menos que se mencione de otro modo, de 3 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplos, puede hacerse mención a grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.;

- la expresión "un grupo haloalquilo" significa: un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno. A modo de ejemplo, puede hacerse mención a fluoroalquilos, en particular CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>;

- la expresión "un grupo alcoxi" significa: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. A modo de ejemplos, puede hacerse mención a grupos -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en particular el grupo -O-metilo, el grupo -O-etilo como grupo -O-alquilo de C<sub>3</sub>, el grupo -O-propilo, el grupo -O-isopropilo, y como grupo -O-alquilo de C<sub>4</sub>, el grupo -O-butilo, -O-isobutilo o -O-ter-butilo;

- la expresión "grupo arilo" significa: un grupo aromático cíclico que comprende entre 6 y 10 átomos de carbono. A modo de ejemplos de grupos arilo, puede hacerse mención a grupos fenilo o naftilo;

- la expresión "un heteroarilo" significa: un grupo aromático, monocíclico o bicíclico, de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S o N. A modo de ejemplos, puede hacerse mención a grupos imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, isobenzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo;

a modo de un heteroarilo que comprende de 5 a 6 átomos, incluyendo 1 a 4 átomos de nitrógeno, puede hacerse mención en particular a los siguientes grupos representativos: pirrolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo y 1,2,3-triazinilo;

También puede hacerse mención, a modo de heteroarilo, a tiofenilo, oxazolilo, furazanilo, 1,2,4-tiadiazolilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[2,1-b]tiazolilo, cinolinilo, benzofurazanilo, azaindolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, tienopiridilo, tienopirimidinilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, benzoazaindól, 1,2,4-triazinilo, indolizínilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, carbazolilo, y también los grupos correspondientes resultantes de su fusión o de fusión con el núcleo de fenilo;

- la expresión "un heterocicloalquilo" significa: un grupo monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 10 miembros, que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, S o N; el grupo heterocicloalquilo puede estar unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o mediante un heteroátomo; la expresión heterocicloalquilo bicíclico incluye bicíclicos condensados y anillos de tipo espiro.

A modo de heterocicloalquilo saturado que comprende de 5 a 6 átomos, puede hacerse mención a oxetanilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, pirrolidinilo, azepinilo, oxazepinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, ditiolanilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, dioxanilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrotiopiranilo, ditianilo, tiomorfolinilo o isoxazolidinilo.

Entre los heterocicloalquilos, también puede hacerse mención, a modo de ejemplos, a grupos bicíclicos tales como grupos (8aR)-hexahidropirrollo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, octahidroindozilino, diazepamilo, dihidroimidazopirazinilo y diazabicycloheptanilo, o también anillos diazaespiro tales como 1,7-diazaespiro[4,4]non-7-ilo o 1-etil-1,7-diazaespiro[4,4]non-7-ilo.

- 5 Cuando el heterocicloalquilo está sustituido, la sustitución o sustituciones pueden estar en uno (o más) átomo o átomos de carbono y/o en el o los heteroátomos. Cuando el heterocicloalquilo comprende varios sustituyentes, estos pueden estar portados por uno y el mismo átomo o átomos diferentes. Los radicales "alquilo", "cicloalquilo", "arilo", "heteroarilo" y "heterocicloalquilo" mencionados anteriormente pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes. Entre estos sustituyentes, puede hacerse mención a los siguientes grupos: amino, hidroxilo, tiol, oxo, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, ariloxi, arilalcoxi, ciano, trifluorometilo, carboxi o carboxialquilo;
- 10
- la expresión "un alquiltio" significa: un grupo -S-alquilo, siendo el grupo alquilo como se ha definido anteriormente;
  - la expresión "un alquilamino" significa: un grupo -NH-alquilo, siendo el grupo alquilo como se ha definido anteriormente;
- 15
- la expresión "un ariloxi" significa: un grupo -O-arilo, siendo el grupo arilo como se ha definido anteriormente;
  - la expresión "un arilalcoxi" significa: un grupo aril-alcoxi-, siendo los grupos arilo y alcoxi como se han definido anteriormente;
  - la expresión "un carboxialquilo" significa: un grupo HOOC- alquilo-, siendo el grupo alquilo como se ha definido anteriormente. Como ejemplos de grupos carboxialquilo, puede hacerse mención particular a carboximetilo o carboxietilo;
- 20
- la expresión "un carboxilo" se refiere a: un grupo COOH;
  - la expresión "un oxo" se refiere a: "=O".

25 Cuando un radical alquilo está sustituido con un grupo arilo, se usa la expresión radical "arilalquilo" o "aralquilo". Los radicales "arilalquilo" o "aralquilo" son radicales aril-alquil-, siendo los grupos arilo y alquilo como se ha definido anteriormente. Entre los radicales arilalquilo, puede hacerse mención particular a los radicales bencilo o fenetilo.

El subgrupo 1 está definido por los compuestos de fórmula (I) para los que:

R<sub>6</sub> es -CONH<sub>2</sub> o un grupo -C(R<sub>α</sub>)(R<sub>β</sub>)(OH) en el que R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

El subgrupo 2 está definido por los compuestos de fórmula (I) para los que:

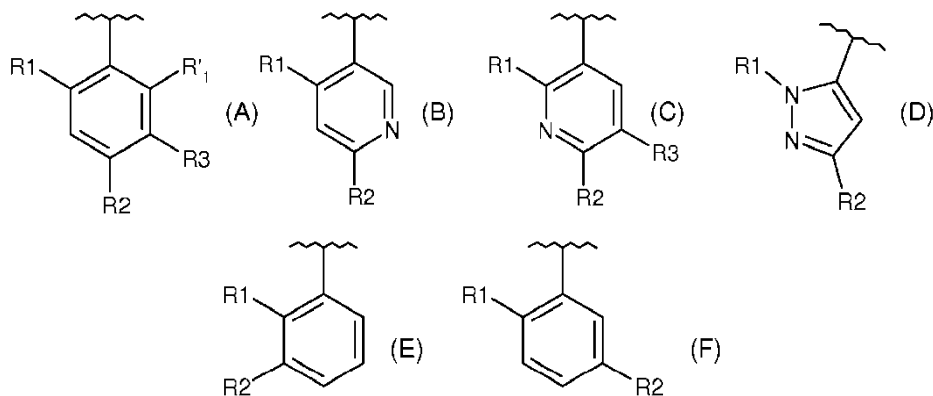
30 R<sub>6</sub> es -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

El subgrupo 3 está definido por los compuestos de fórmula (I) para los que:

R es un grupo fenilo, piridinilo o pirazolilo, sustituido con R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>; R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, siendo R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> como se definen en la fórmula (I).

El subgrupo 4 está definido por los compuestos de fórmula (I) para los que:

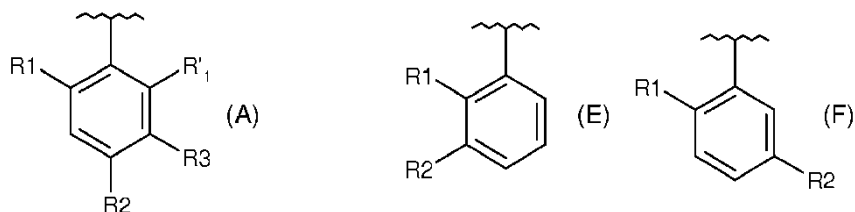
35 R se selecciona de los siguientes grupos:



siendo R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> como se definen en la fórmula (I).

El subgrupo 5 se define mediante los compuestos de fórmula (I) para los que:

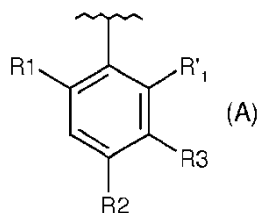
R es un grupo (A), (E) o (F)



siendo R1, R'1, R2 y R3 como se definen en la fórmula (I).

5 El subgrupo 6 se define mediante los compuestos de fórmula (I) para los que:

R es un grupo (A)



siendo R1, R'1, R2 y R3 como se definen en la fórmula (I).

El subgrupo 7 se define mediante los compuestos de fórmula (I) para los que:

- 10 R1 es un átomo de hidrógeno o se selecciona de los siguientes grupos: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o isopropilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi o isopropiloxi, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), tal como ciclobutilo, y arilo, tal como fenilo.

El subgrupo 8 se define mediante los compuestos de fórmula (I) para los que:

R1 es un grupo isopropiloxi.

15 El subgrupo 9 se define mediante los compuestos de fórmula (I) para los que:

R'1 es un átomo de hidrógeno o un grupo isopropiloxi.

El subgrupo 10 se define mediante los compuestos de fórmula (I) para los que:

R'1 es un átomo de hidrógeno.

El subgrupo 11 se define mediante los compuestos de fórmula (I) para los que:

20 R2 se selecciona de:

- un átomo de hidrógeno o de cloro, o un grupo metilo, ciclopropilo o metoxi;
- un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, 1,4-diazepan-1-ilo, diazabicycloheptanilo, (8aR)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, 1,7-diazaespiro[4.4]non-7-ilo, octahidroindolizínilo, dihidroimidazopirazinilo, piperazinil-CH<sub>2</sub>, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o piridinilo;

25 estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OR<sub>4</sub>;

estando dicho grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, NH<sub>2</sub> u OH; y

30 R4 y R5 son, cada uno independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o etilo, o un grupo heterocicloalquilo, tal como oxetanilo;

o también R4 y R5 forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros, tal como pirrolidinilo;



- un grupo NRaRb, en el que Ra y Rb son, independientemente entre sí:
  - un átomo de hidrógeno;
  - un grupo piperidinilo o un grupo tetrahidropiranilo, en el que cada uno de dichos grupos piperidinilo y tetrahidropiranilo está independientemente de forma opcional sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo; o
  - un grupo metilo o etilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con un grupo NR4R5;

en el que:

R4 y R5 es cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o etilo, o un grupo heterocicloalquilo, tal como oxetanilo;

o también R4 y R5 forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros, tal como pirrolidinilo;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, tal como un flúor, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como un metilo;

y cuando R corresponde a la fórmula (A), R2 y R3 pueden formar juntos un anillo azepinilo u oxazepinilo condensado con el fenilo que los porta, estando este azepinilo u oxazepinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: un grupo oxo y un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo.

El subgrupo 12 se define mediante los compuestos de fórmula (I) para los que:

R2 es un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, 1,4-diazepan-1-ilo, diazabicycloheptanilo, (8aR)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, 1,7-diazaespiro[4.4]non-7-ilo, octahidroindolizínico, dihidroimidazopirazinilo, piperazinil-CH<sub>2</sub>, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o piridinilo;

estando estos grupos opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo, etilo o isopropilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), tal como ciclopropilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi, heterocicloalquilo, tal como oxetanilo o pirrolidinilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como C(O)O(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, NR4R5 y OH;

estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi, u OH;

siendo R4 y R5, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o etilo, o un grupo heterocicloalquilo, tal como oxetanilo;

o también R4 y R5 forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros, tal como pirrolidinilo;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, tal como un flúor, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como un metilo.

El subgrupo 13 se define mediante los compuestos de fórmula (I) para los que:

R2 es un grupo piperidinilo o piperazinilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR4R5 y OR4;

estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, NH<sub>2</sub> u OH;

siendo R4 y R5 como se definen en la fórmula (I);

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, tal como un flúor, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como un metilo.

El subgrupo 14 se define mediante los compuestos de fórmula (I) para los que:

R2 es un grupo piperidinilo o piperazinilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado de: un grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, OH, oxetanilo, pirrolidinilo, C(O)O(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, NR4R5 y OR4;

estando dichos grupos metilo, etilo y isopropilo opcionalmente sustituidos con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi, o con un OH;

siendo R4 y R5, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo, o un grupo heterocicloalquilo, tal como oxetanilo;

R3 es un átomo de hidrógeno o de flúor o un metilo.

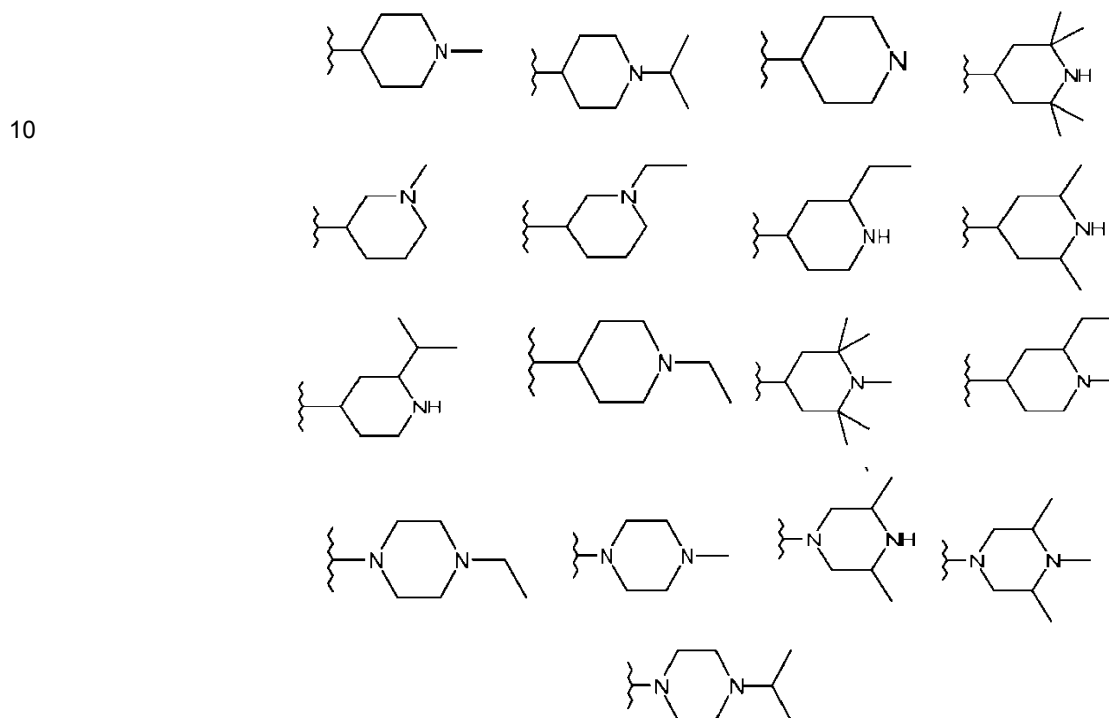
El subgrupo 15 se define mediante los compuestos de fórmula (I) para los que:

5 R2 es un grupo piperidinilo o piperazinilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado de: un grupo metilo, etilo o isopropilo:

R3 es un átomo de hidrógeno o de flúor o un metilo.

El subgrupo 16 se define mediante los compuestos de fórmula (I) para los que:

R2 es un grupo seleccionado de los siguientes grupos:



15 R3 es un átomo de hidrógeno o de flúor o un metilo.

El subgrupo 17 se define mediante los compuestos de fórmula (I) para los que:

R7 es un grupo fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, pirazolilo o pirolilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR'<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'<sup>4</sup>, R8 y OR8;

20 en el que :

R'<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

n es 1 o 2;

R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

25 El subgrupo 18 se define mediante los compuestos de fórmula (I) para los que:

R7 es un grupo fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, pirazolilo o pirolilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: ciano, halógeno, tal como cloro o flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo, OR'<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'<sup>4</sup> y OR8;

en el que:

30 R'<sup>4</sup> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o etilo;

n es 1;

## ES 2 577 382 T3

R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>.

El subgrupo 19 se define mediante los compuestos de fórmula (I) para los que R, R6 y R7 se definen en uno de los subgrupos 1 a 18 anteriores.

El subgrupo 20 se define mediante los compuestos de fórmula (I) para los que:

5 R6 es -CONH<sub>2</sub> o un grupo -C(R<sub>α</sub>)(R<sub>β</sub>)(OH) en el que R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R es un grupo fenilo, piridinilo o pirazolilo sustituido con R1, R'1, R2 y R3;

10 R1 es un átomo de hidrógeno o se selecciona de los siguientes grupos: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o isopropilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi o isopropiloxi, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), tal como ciclobutilo, y arilo, tal como fenilo;

R'1 es un átomo de hidrógeno o un grupo isopropiloxi;

R2 se selecciona de:

- un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo, ciclopropilo o metoxi;
- un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, 1,4-diazepan-1-ilo, diazabicycloheptanilo, (8aR)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, 1,7-diazaespiro[4.4]non-7-ilo, octahidroindolizino, dihidroimidazopirazinilo, piperazinil-CH<sub>2</sub>, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o piridinilo;

estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OR<sub>4</sub>;

20 estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, NH<sub>2</sub> u OH; y

- un grupo NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son, independientemente entre sí:
  - un átomo de hidrógeno;
  - un grupo piperidinilo o tetrahidropirano, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo; o
  - un grupo metilo o etilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con un grupo NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

siendo R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o etilo, o un grupo heterocicloalquilo, tal como oxetanilo;

30 o también R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros, tal como un pirrolidinilo;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, tal como un flúor, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como un metilo;

35 en la que cuando R corresponde a la fórmula (A), R2 y R3 pueden formar juntos un anillo azepinilo u oxazepinilo condensado con el fenilo que los porta, estando dicho anillo azepinilo u oxazepinilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de: un grupo oxo y un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R7 es un grupo fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, pirazolilo o pirolilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR'<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'<sub>4</sub>, R8 y OR8;

40 en el que:

R'<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

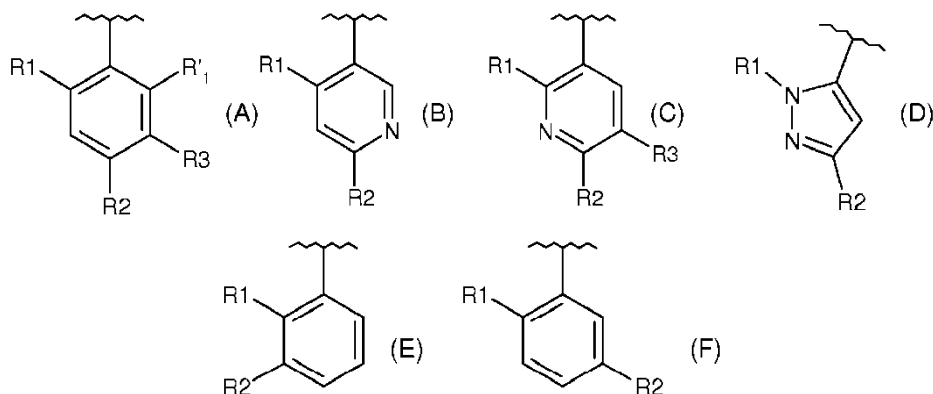
n es 1 o 2; y

R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

45 El subgrupo 21 se define mediante los compuestos de fórmula (I) para los que:

R6 es -CONH<sub>2</sub> o un grupo -C(R<sub>α</sub>)(R<sub>β</sub>)(OH) en el que R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R se selecciona de los siguientes grupos:



5

R1 es un átomo de hidrógeno o se selecciona de los siguientes grupos: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o isopropilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi o isopropiloxi, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), tal como ciclobutilo, y arilo, tal como fenilo;

R'1 es un átomo de hidrógeno o un grupo isopropiloxi;

10 R2 es un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, 1,4-diazepan-1-ilo, diazabicycloheptanilo, (8aR)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, 1,7-diazaespiro[4.4]non-7-ilo, octahidroindolizino, dihidroimidazopirazinilo, piperazinil-CH<sub>2</sub>, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o piridinilo; estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo, etilo o isopropilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), tal como ciclopropilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi, heterocicloalquilo, tal como oxetanilo o pirrolidinilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como C(O)O(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OH;

15

estando dicho grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi, u OH;

en el que:

20 R4 y R5 son, cada uno independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heterocicloalquilo;

o también R4 y R5 forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, tal como un flúor, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como un metilo;

25 R7 es un grupo fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, pirazolilo o pirolilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR'<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'<sub>4</sub>, R8 y OR8;

el que:

30 R'<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

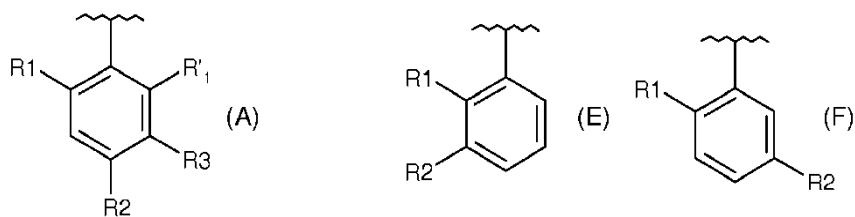
n 1 o 2; y

R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

El subgrupo 22 se define mediante los compuestos de fórmula (I) para los que:

35 R6 es -CONH<sub>2</sub> o un grupo -C(R<sub>α</sub>)(R<sub>β</sub>)(OH) en el que R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R es un grupo (A), (E) o (F)



R1 es un grupo isopropiloxi;

R'1 es un átomo de hidrógeno;

5 R2 es un grupo piperidinilo o piperazinilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: un grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, OH, oxetanilo, pirrolidinilo, C(O)O(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OR<sub>4</sub>;

estando dichos grupos metilo, etilo y isopropilo opcionalmente sustituidos con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi, o con un OH;

10 en el que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo, o un grupo heterocicloalquilo, tal como oxetanilo;

R3 es un átomo de hidrógeno o de flúor o un metilo;

R7 es un grupo fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, pirazolilo o pirolilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, tal como cloro o flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo, OR'<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'<sub>4</sub> y OR<sub>8</sub>;

15 en el que:

R'<sub>4</sub> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o etilo;

n es 1; y

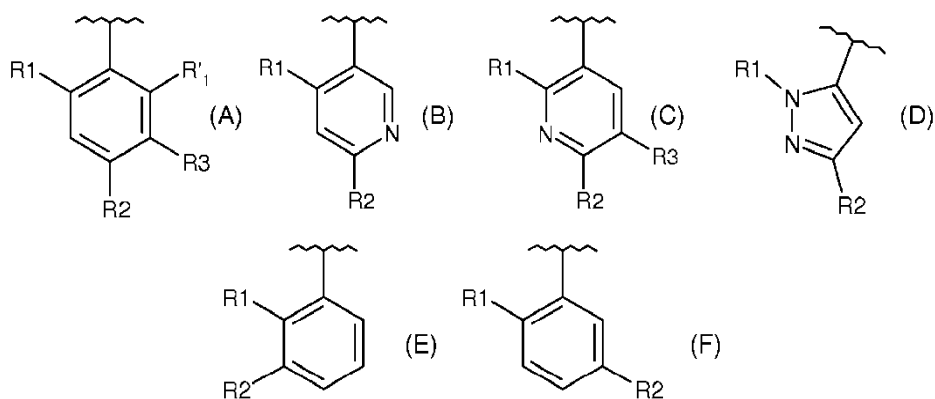
R<sub>8</sub> es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>,

El subgrupo 23 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

20 R es un grupo fenilo, piridinilo o pirazolilo sustituido con R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>; R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, siendo R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> como se definen en la fórmula (I').

El subgrupo 24 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

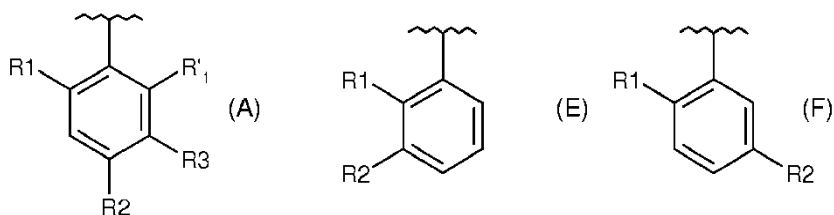
R se selecciona de los siguientes grupos:



25 siendo R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> como se definen en la fórmula (I').

El subgrupo 25 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

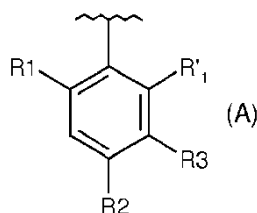
R es un grupo (A), (E) o (F)



siendo R1, R'1, R2 y R3 como se definen en la fórmula (I').

El subgrupo 26 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

R es un grupo (A)



5

siendo R1, R'1, R2 y R3 como se definen en la fórmula (I').

El subgrupo 27 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

10 R1 es un átomo de hidrógeno o se selecciona de los siguientes grupos: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o isopropilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi o isopropiloxi, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), tal como ciclobutilo, y arilo, tal como fenilo.

El subgrupo 28 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

R1 es un grupo isopropiloxi.

El subgrupo 29 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

R'1 es un átomo de hidrógeno o un grupo isopropiloxi.

15 El subgrupo 30 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

R'1 es un átomo de hidrógeno.

El subgrupo 31 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

R2 se selecciona de:

- un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, ciclopropilo o metoxi;
- un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, 1,4-diazepan-1-ilo, diazabicycloheptanilo, (8aR)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, 1,7-diazaespiro[4.4]non-7-ilo, octahidroindolizinilo, dihidroimidazopirazinilo, piperazinil-CH<sub>2</sub>, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o piridinilo;

25 estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OR<sub>4</sub>;

estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, NH<sub>2</sub> u OH; y

- un grupo NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son, independientemente entre sí:
  - un átomo de hidrógeno;
  - un grupo piperidinilo o tetrahidropirranilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo; o
  - un grupo metilo o etilo, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

30

siendo R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o etilo, o un grupo heterocicloalquilo, tal como oxetanilo;

o también R4 y R5 forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros, tal como un pirrolidinilo;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, tal como un flúor, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como un metilo;

- 5 y cuando R corresponde a la fórmula (A), R2 y R3 pueden formar juntos un anillo azepinilo u oxazepinilo, condensado con el fenilo que los porta, estando este anillo azepinilo u oxazepinilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de: un grupo oxo y un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo.

El subgrupo 32 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

- 10 R2 es un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, 1,4-diazepan-1-ilo, diazabicycloheptanilo, (8aR)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, 1,7-diazaespiro[4.4]non-7-ilo, octahidroindolizínico, dihidroimidazopirazinilo, piperazinil-CH<sub>2</sub>, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o piridinilo;

- 15 estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo, etilo o isopropilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), tal como ciclopropilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi, heterocicloalquilo, tal como oxetanilo o pirrolidinilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como C(O)O(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OH;

estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi, u OH;

siendo R4 y R5, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o etilo, o un grupo heterocicloalquilo, tal como oxetanilo;

- 20 o también R4 y R5 forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros, tal como un pirrolidinilo;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, tal como un flúor, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como un metilo.

El subgrupo 33 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

- 25 R2 es un grupo piperidinilo o piperazinilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OR<sub>4</sub>;

estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, NH<sub>2</sub> u OH;

siendo R4 y R5 como se definen en la fórmula (I);

- 30 R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, tal como un flúor, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como un metilo.

El subgrupo 34 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

- 35 R2 representa un grupo piperidinilo o piperazinilo, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente de: un grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, OH, oxetanilo, pirrolidinilo, C(O)O(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OR<sub>4</sub>;

estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi, o con un OH;

siendo R4 y R5, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo, o un grupo heterocicloalquilo, tal como oxetanilo;

- 40 R3 es un átomo de hidrógeno o de flúor o un metilo.

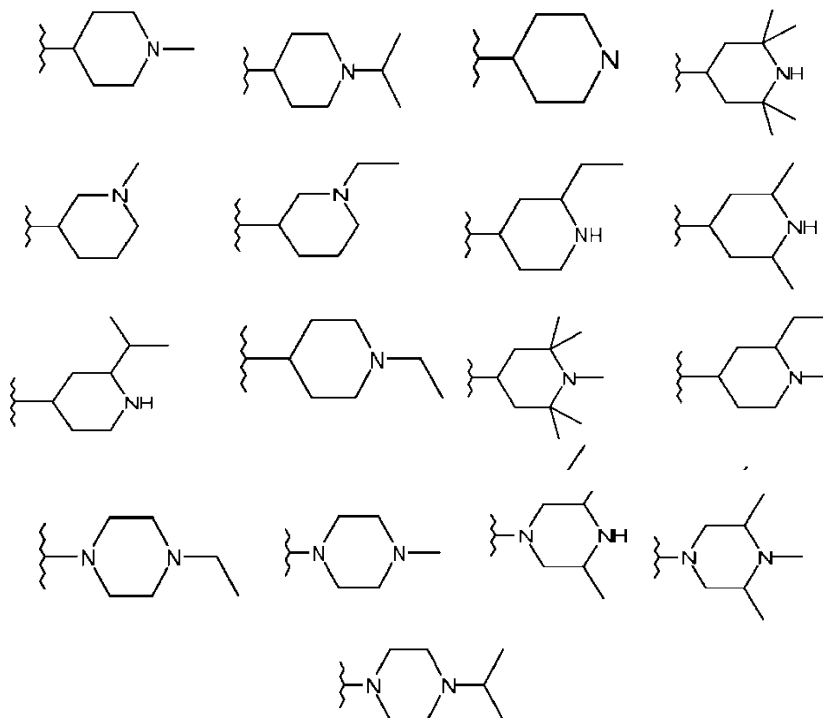
El subgrupo 35 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

R2 es un grupo piperidinilo o piperazinilo, estando estos grupos piperidinilo o piperazinilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: un grupo metilo, etilo o isopropilo;

- 45 R3 es un átomo de hidrógeno o de flúor o un metilo.

El subgrupo 36 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

R2 es un grupo seleccionado de los siguientes grupos:



5

R3 es un átomo de hidrógeno o de flúor o un metilo.

El subgrupo 37 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

10

R7 es un grupo fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, pirazolilo o pirolilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>, R8 y OR8;

en el que:

R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

n es 1 o 2; y

15

R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

El subgrupo 38 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

20

R7 es un grupo fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, pirazolilo o pirolilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, tal como cloro o flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo, OR<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>4</sup> y OR8;

en el que:

R<sup>4</sup> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o etilo;

n es 1;

R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>.

25

El subgrupo 39 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que R y R7 se definen en uno de los subgrupos 23 a 38 anteriores.

El subgrupo 40 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

30

R es un grupo fenilo, piridinilo o pirazolilo sustituido con R1, R<sup>1</sup>, R2 y R3;

R1 es un átomo de hidrógeno o se selecciona de los siguientes grupos: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o isopropilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi o isopropiloxi, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), tal como ciclobutilo, y arilo, tal como fenilo;

R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo isopropiloxi;



R2 se selecciona de:

- un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, ciclopropilo o metoxi;
- un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidropiraniilo, 1,4-diazepan-1-ilo, diazabicycloheptanilo, (8aR)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, 1,7-diazaespiro[4.4]non-7-ilo, octahidroindolizinilo, dihidroimidazopirazinilo, piperazinil-CH<sub>2</sub>, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o piridinilo;

estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OR<sub>4</sub>;

estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, NH<sub>2</sub> u OH; y

- un grupo NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son, independientemente entre sí:
  - un átomo de hidrógeno;
  - un grupo piperidinilo o tetrahidropiraniilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo; o
  - un grupo metilo o etilo, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o etilo, o un grupo heterocicloalquilo, tal como oxetanilo;

o también R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros, tal como un pirrolidinilo;

R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, tal como un flúor, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como un metilo;

y cuando R corresponde a la fórmula (A), R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden formar juntos un anillo azepinilo u oxazepinilo, condensado con el fenilo que los porta, estando este heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de: un grupo oxo y un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo;

R<sub>7</sub> es un grupo fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, pirazolilo o pirolilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR'<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'<sub>4</sub>, R<sub>8</sub> y OR<sub>8</sub>;

en el que:

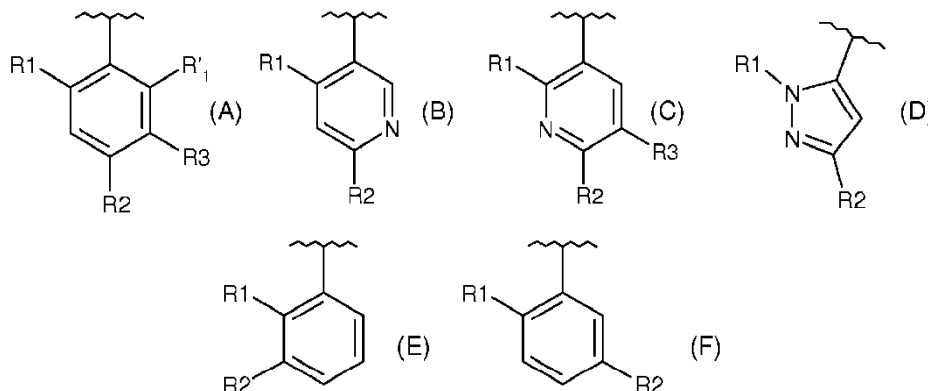
R'<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

n es 1 o 2; y

R<sub>8</sub> es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

El subgrupo 41 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

R se selecciona de los siguientes grupos:



R1 es un átomo de hidrógeno o se selecciona de los siguientes grupos: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o isopropilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi o isopropiloxi, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), tal como ciclobutilo, y arilo, tal como fenilo;

R'1 es un átomo de hidrógeno o un grupo isopropiloxi;

5 R2 es un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, 1,4-diazepan-1-ilo, diazabicycloheptanilo, (8aR)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, 1,7-diazaespiro[4.4]non-7-ilo, octahidroindolizino, dihidroimidazopirazinilo, piperazinil-CH<sub>2</sub>, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o piridinilo;

10 estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo, etilo o isopropilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), tal como ciclopropilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi, heterocicloalquilo, tal como oxetanilo o pirrolidinilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como C(O)O(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OH; estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi, u OH;

siendo R4 y R5, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o etilo, o un grupo heterocicloalquilo, tal como oxetanilo;

15 o también R4 y R5 forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros, tal como un pirrolidinilo;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, tal como un flúor, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como un metilo;

20 R7 es un grupo fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, pirazolilo o pirolilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR'<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'<sub>4</sub>, R8 y OR8;

en el que :

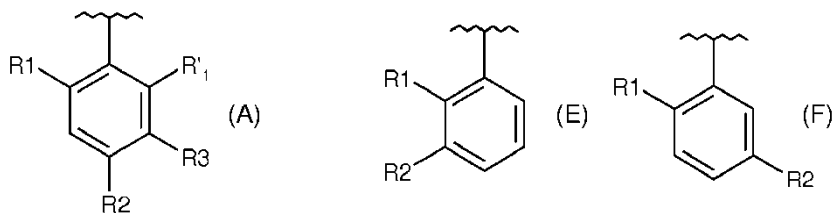
R'<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

25 n es 1 o 2;

R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

El subgrupo 42 se define mediante los compuestos de fórmula (I') para los que:

R es un grupo (A), (E) o (F)



30 R1 es un grupo isopropiloxi;

R'1 es un átomo de hidrógeno;

R2 es un grupo piperidinilo o piperazinilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: un grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, OH, oxetanilo, pirrolidinilo, C(O)O(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OR<sub>4</sub>;

35 estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi, o con un OH;

siendo R4 y R5, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo, o un grupo heterocicloalquilo, tal como oxetanilo;

R3 es un átomo de hidrógeno o de flúor o un metilo;

40 R7 es un grupo fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, pirazolilo o pirolilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, tal como cloro o flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo, OR'<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'<sub>4</sub> y OR8;

en el que:

R'4 es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o etilo;

n es 1;

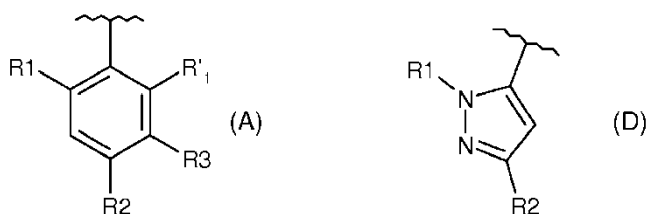
R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>,

El subgrupo 43 se define mediante los compuestos de fórmula (I'') para los que:

- 5 R es un grupo fenilo, piridinilo o pirazolilo sustituido con R1, R'1, R2 y R3; R1, R'1, siendo R2 y R3 como se definen en la fórmula (I'').

El subgrupo 44 se define mediante los compuestos de fórmula (I'') para los que:

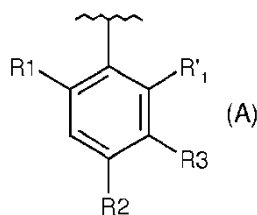
R se selecciona de los siguientes grupos:



- 10 siendo R1, R'1, R2 y R3 como se definen en la fórmula (I'').

El subgrupo 45 se define mediante los compuestos de fórmula (I'') para los que:

R es un grupo (A)



siendo R1, R'1, R2 y R3 como se definen en la fórmula (I'').

- 15 El subgrupo 46 se define mediante los compuestos de fórmula (I'') para los que:

R1 se selecciona de los siguientes grupos: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como isopropilo, y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi o isopropiloxi.

El subgrupo 47 se define mediante los compuestos de fórmula (I'') para los que:

R1 es un grupo isopropiloxi.

- 20 El subgrupo 48 se define mediante los compuestos de fórmula (I'') para los que:

R'1 es un átomo de hidrógeno.

El subgrupo 49 se define mediante los compuestos de fórmula (I'') para los que:

R2 se selecciona de:

- un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo;
  - un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, 1,7-diazaespiro[4.4]non-7-ilo o pirazolilo;
- estando estos grupos opcionalmente sustituidos con al menos un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como un metilo.

El subgrupo 50 se define mediante los compuestos de fórmula (I'') para los que:

- 30 R2 se selecciona de un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, 1,7-diazaespiro[4.4]non-7-ilo o pirazolilo;

estando estos grupos opcionalmente sustituidos con al menos un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo;

R3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como un metilo.

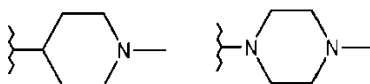
El subgrupo 51 se define mediante los compuestos de fórmula (I'') para los que:

R2 es un grupo piperidinilo o piperazinilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con al menos un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo;

5 R3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como un metilo.

El subgrupo 52 se define mediante los compuestos de fórmula (I'') para los que:

R2 es un grupo seleccionado de los siguientes grupos:



R3 es un átomo de hidrógeno o un metilo.

10 El subgrupo 53 se define mediante los compuestos de fórmula (I'') para los que:

R7 es un grupo fenilo o piridinilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR'<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'<sup>4</sup>, R8 y OR8;

en el que :

15 R'<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de hidrógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

n es 1 o 2;

R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

El subgrupo 54 se define mediante los compuestos de fórmula (I'') para los que:

20 R7 es un grupo fenilo o piridinilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: halógeno, tal como flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo, OR'<sup>4</sup> y OR8;

en el que :

R'<sup>4</sup> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o etilo;

25 R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como CF<sub>3</sub>.

El subgrupo 55 se define mediante los compuestos de fórmula (I'') para los que R y R7 se definen en uno de los subgrupos 43 a 54 anteriores.

El subgrupo 56 se define mediante los compuestos de fórmula (I'') para los que:

R es un grupo fenilo, piridinilo o pirazolilo sustituido con R1, R'<sup>1</sup>, R2 y R3;

30 R1 se selecciona de los siguientes grupos: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como isopropilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi o isopropiloxi;

R'<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno;

R2 se selecciona de:

- un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo;
- un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, 1,7-diazaespiro[4.4]non-7-ilo o pirazolilo; estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con al menos un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como un metilo;

40 R7 es un grupo fenilo o piridinilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR'<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'<sup>4</sup>, R8 y OR8;

en el que:

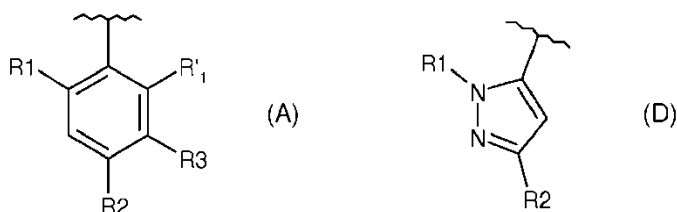
R'4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

n es 1 o 2;

5 R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

El subgrupo 57 se define mediante los compuestos de fórmula (I'') para los que:

R se selecciona de los siguientes grupos:



10 R1 se selecciona de los siguientes grupos: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como isopropilo, y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi o isopropiloxi;

R'1 es un átomo de hidrógeno;

R2 es un sustituyente seleccionado de un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, 1,7-diazaespiro[4.4]non-7-ilo o pirazolilo;

estando estos grupos opcionalmente sustituidos con al menos un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo;

15 R3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como un metilo;

R7 es un grupo fenilo o piridinilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR'4, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'4, R8 y OR8;

en el que:

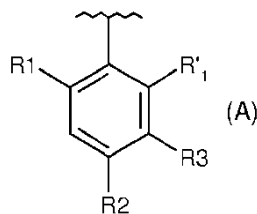
20 R'4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

n es 1 o 2;

R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

El subgrupo 58 se define mediante los compuestos de fórmula (I''') para los que:

25 R es un grupo (A)



R1 es un grupo isopropiloxi;

R'1 es un átomo de hidrógeno;

30 R2 es un grupo piperidinilo o piperazinilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con al menos un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo;

R3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como un metilo;

R7 es un grupo fenilo o piridinilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de:

halógeno, tal como flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo, OR'4 y OR8;

en el que:

R<sup>4</sup> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo o etilo;

R<sup>8</sup> es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como CF<sub>3</sub>.

Más particularmente, la presente invención se refiere a los siguientes compuestos:

- 5 2-({2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-7-feniltieno-[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 2-({2-metil-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-7-feniltieno-[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 7-(3-clorofenil)-2-({2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil}-amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 7-(4-clorofenil)-2-({2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil}-amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 2-({2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-7-(tiofen-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 10 2-({2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-7-(tiofen-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 2-({2-metoxi-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino)-7-feniltieno-[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 2-({2-metoxi-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]fenil}amino)-7-feniltieno-[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 7-(2-metoxifenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}-amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 15 7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 7-(4-metoxifenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}-amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 20 7-(4-fluorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}-amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 2-{{2-metoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil}amino}-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}-amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 2-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-7-(3-metoxifenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 25 7-(2-metoxifenil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}-amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 2-{{5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 2-{{2-metoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil}amino}-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 2-({2-metoxi-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]fenil}amino)-7-feniltieno-[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 30 2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 7-(2-etoxifenil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}-amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 7-(3-metoxifenil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}-amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 35 2-{{5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}-7-(piridin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 2-{{4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 7-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 40 7-(3-cianofenil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}-amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;  
 2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

- 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-feniltieno-[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-({4-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino)-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 5 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-metoxi-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 10 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-[3-(metilsulfinil)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-cianofenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 15 2-[[4-{metil[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino}-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 20 7-(2-metoxifenil)-2-[[6-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 25 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-[2-(metilsulfinil)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-({4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 30 7-(2-metoxifenil)-2-[[4-{metil[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino}-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(1-etilpiperidin-3-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 35 7-(2-fluorofenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(1H-pirrol-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-[2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil]-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 40 2-[[4-(5-metoxi-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 45 4-[5-[[6-carbamoil-7-(2-metoxifenil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il]amino]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo;

- 7-(2-metoxifenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(2,6-dimetilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 5 2-[[4-(2-etilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[4-(piperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 10 2-[[4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)-4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 15 7-(2-metoxifenil)-2-[[3-(piperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-[(3R)-1-etilpiperidin-3-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 20 2-[[4-[(3S)-1-etilpiperidin-3-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(tiofen-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 25 7-(2-metoxifenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)-4-[(2R,4S)-2-(propan-2-il)-piperidin-4-il]fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)-4-[(2R,4R)-2-(propan-2-il)-piperidin-4-il]fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-clorofenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 30 2-[[4-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(3-clorofenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metilfenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 35 7-(2,5-dimetoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 40 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-[3-(2-hidroxi)etil]-4-metilpiperazin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 45 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;



- 2-({4-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-{{4-(3-metoxipiridin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}-amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 5 7-(2-metoxifenil)-2-{{6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il}amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-{{4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 10 2-({4-[(2S,4S)-2-etil-1-metilpiperidin-4-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil}-amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-({4-[(2S,4R)-2-etil-1-metilpiperidin-4-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil}-amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-({2-(propan-2-iloxi)-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 15 7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-({2-(propan-2-iloxi)-4-[1-(propan-2-il)-piperidin-4-il]fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 20 7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-{{5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(6-metoxipiridin-2-il)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-clorofenil)-2-({4-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-2-(propan-2-iloxi)-fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 25 7-(2-metoxifenil)-2-{{6-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il}amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-{{4-(1,7-diazaespiro[4.4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 30 2-({4-[3-(dietilamino)pirrolidin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-({4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)-7-(1-metil-1H-pirrol-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}-7-(1-metil-1H-pirrol-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 35 2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}-7-(2-metilpiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(furan-2-il)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-[5-(aminometil)furan-2-il]-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 40 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-{{5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}-7-(1H-pirrol-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-({4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 45 7-(2-etoxipiridin-3-il)-2-({2-(propan-2-iloxi)-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-etoxipiridin-3-il)-2-{{5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

- 7-(2-metoxifenil)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-etoxipiridin-3-il)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 5 7-(2-etoxipiridin-3-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 10 7-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 15 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-[3-(2-metoxietil)-4-metilpiperazin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 20 7-(2-metoxifenil)-2-[[4-[(3R)-3-[metil(oxetan-3-il)amino]piperidin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metilfuran-3-il)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(6-metoxipiridin-2-il)-2-[[5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 25 2-[[4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-5-metil-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-5-metil-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 30 2-[[3-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 35 7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[3-(1-etilpiperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 40 2-[[4-[(3R,4S)-3-idroxi-1-metilpiperidin-4-il]-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-[(8S,8aS)-octahidroindolizin-8-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-[(8R,8aS)-octahidroindolizin-8-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 45 7-(2-metoxifenil)-2-[[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1H-1-benzazepin-8-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[5-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 5 2-[[5-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 10 7-(2-metoxifenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[(1-fenil-1H-pirazol-5-il)amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 15 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[3-metil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-fluorofenil)-2-[[5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-il)amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 20 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[[3-(piperidin-3-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[3-ciclopropil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[[1-(propan-2-il)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 25 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il)amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 30 2-[[4-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-metoxi-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxipiridin-3-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[3-ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il]amino]-7-(2-metoxifenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 35 2-[[4-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 40 2-[[4-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il)amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 45 2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(1-oxidopiridin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

- 2-[[4-(1-etil-1,7-diazaespiro[4.4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-etoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 5 2-[[4-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]aminol-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 10 7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 15 7-(2-metoxifenil)-2-[[1-metil-2-oxo-6-(propan-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[1-metil-2-oxo-6-(propan-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 20 7-(2-metoxifenil)-2-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(3-metoxipiridin-2-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 25 2-[[4-(4-idroxiopiperidin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 30 2-[[1-ciclobutil-3-(1-etilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-(4-fluoro-2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(1-metilpirrolidin-3-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 35 7-(2-metoxifenil)-2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[[1-(propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 40 7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[[3-metil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-7-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[1-(propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 45 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-{{4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 5 7-(2-metoxifenil)-2-{{1-metil-2-oxo-8-(propan-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-{{1-(propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 10 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-{{1-metil-2-oxo-8-(propan-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-{{4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- [7-(2-metoxifenil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- [7-(2-metoxifenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- 15 [7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- [7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- 20 [7-(2-etoxipiridin-3-il)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- [7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-{{5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- [7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-{{5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- 25 [7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-{{5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- [7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-{{1-(propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- 30 [7-(2-etoxipiridin-3-il)-2-{{5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- [7-(2-metoxifenil)-2-{{5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- [7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-{{4-(1-metil-1,7-diazaespiro[4.4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- 35 [2-{{4-cloro-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- (2-{{3-metil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il}amino}-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- [7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-{{3-metil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- 40 (2-{{1-(propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il}amino}-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- [7-(2-metoxifenil)-2-{{1-(propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- [7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-{{3-metil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- 45 [7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- (2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;

[7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;

[7-(2-metoxifenil)-2-[[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;

5 [2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(6-metilpiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;

[7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;

[7-(2-metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpirrolidin-3-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;

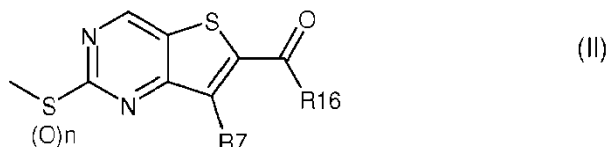
10 2-(2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol;

2-[2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]propan-2-ol; y

2-[7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]propan-2-ol;

y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 La presente invención se refiere también a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, caracterizado por que una tienopirimidina de fórmula (II):



en la que

R7 es como se define en la fórmula (I) anterior;

20 n es 1 o 2; y

R16 es un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

se hace reaccionar

a) con un compuesto de la fórmula (IIIb) siguiente:



25 en la que R es como se ha definido en la fórmula (I) anterior;

b) después, a la etapa a) le sigue:

- una etapa de tratamiento de la mezcla obtenida con una disolución acuosa de amoníaco, por ejemplo en un disolvente tal como metanol, que hace posible la obtención de los compuestos de fórmula (I) en la que R6 es -CONH<sub>2</sub>;

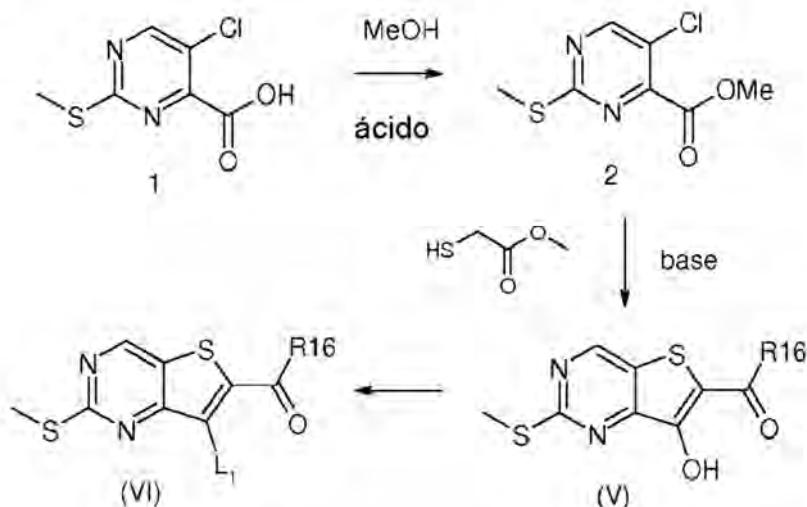
30 - o una etapa de reducción de la mezcla obtenida con un agente reductor, tal como DIBALH, en un disolvente tal como tolueno o THF, que hace posible la obtención de los compuestos de fórmula (I) en la que R6 es un grupo -C(R<sub>α</sub>)(R<sub>β</sub>)(OH), en el que R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son átomos de hidrógeno;

35 - o una etapa de tratamiento de la mezcla obtenida con un exceso de un derivado organometálico (R<sub>α</sub>MgX o R<sub>β</sub>Li, por ejemplo) en un disolvente tal como THF, que hace posible la obtención de los compuestos de fórmula (I) en la que R6 es un grupo -C(R<sub>α</sub>)(R<sub>β</sub>)(OH), en el que R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son iguales y son un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Según una realización particular de la etapa a), la reacción entre los compuestos (II) y (IIIb) se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica, en un disolvente aprótico polar.

Los productos de fórmula (I) pueden prepararse según los esquemas 1 y 2 a continuación.

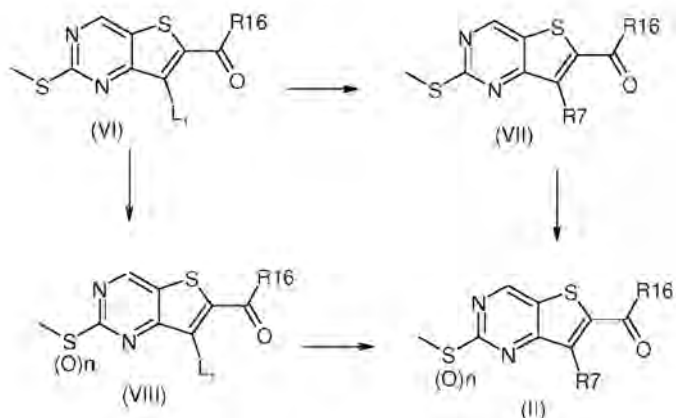
Esquema 1



L<sub>1</sub> = grupo saliente tal como OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> u OTs.

El ácido 5-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-carboxílico (1) comercial se convierte en el éster (2) por reacción con metanol en presencia de un ácido como catalizador. El tratamiento del éster (2) con sulfanilacetato de metilo en presencia de una base, tal como hidruro sódico, carbonato potásico, carbonato sódico o carbonato de cesio, en un disolvente aprótico polar, tal como DMF o THF, da un derivado (V). El derivado (V) también puede aislarse en forma de sal. Finalmente, el grupo hidroxilo puede convertirse en un grupo saliente por reacción con un anhídrido sulfónico o cloruro de ácido sulfónico, en presencia de una base, tal como piridina, carbonato potásico, carbonato sódico o carbonato de cesio, en un disolvente aprótico polar, tal como DMF o THF.

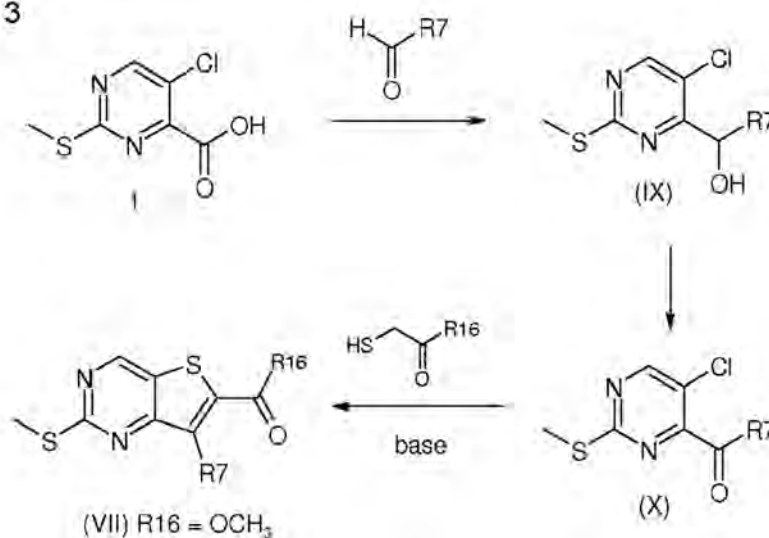
Esquema 2



Una reacción de acoplamiento catalizada por metal de tipo Suzuki en el compuesto (VI) hace posible instalar el grupo (hetero)arilo R<sub>7</sub> en la posición 7. Esta reacción puede preceder o seguir a una reacción de oxidación del azufre con un agente oxidante, tal como ácido 3-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno acuoso, perborato sódico tetrahidrato o bromato sódico, para preparar los derivados II (n = 1, 2).

Como alternativa, los productos de fórmula (VII) pueden prepararse según el esquema 3, en el que R<sub>16</sub> es un grupo metoxi.

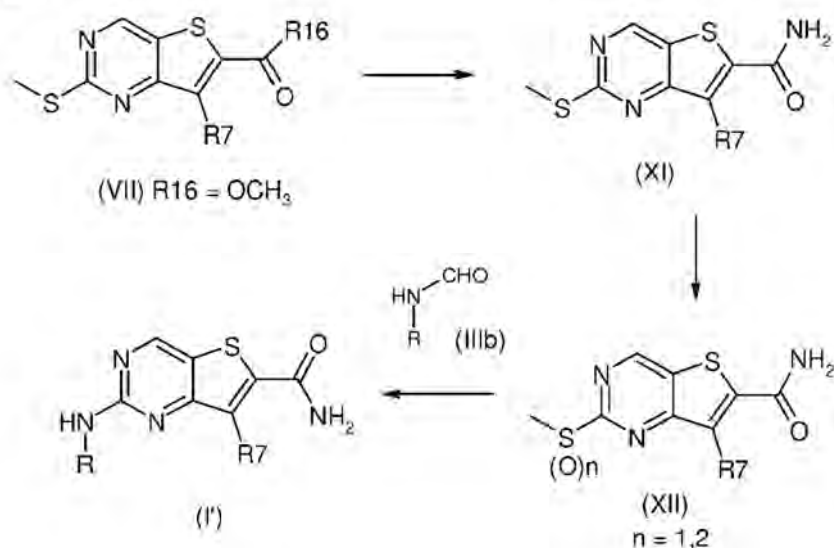
Esquema 3



- El calentamiento del ácido 5-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-carboxílico (1) en presencia de un aldehído, en un disolvente apolar tal como tolueno, da un alcohol bencílico (IX) (J. Heterocyclic Chem. 2003, 40, 219). La oxidación del alcohol con dióxido de manganeso o una reacción de tipo Swern da una cetona (X). El tratamiento de la cetona (X) con sulfanilacetato de metilo en presencia de una base, tal como hidruro sódico, carbonato potásico, carbonato sódico o carbonato de cesio, en un disolvente aprótico polar tal como DMF o THF, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, da el derivado (VII).

Como alternativa, los productos de fórmula (I') pueden prepararse según el esquema 4.

Esquema 4

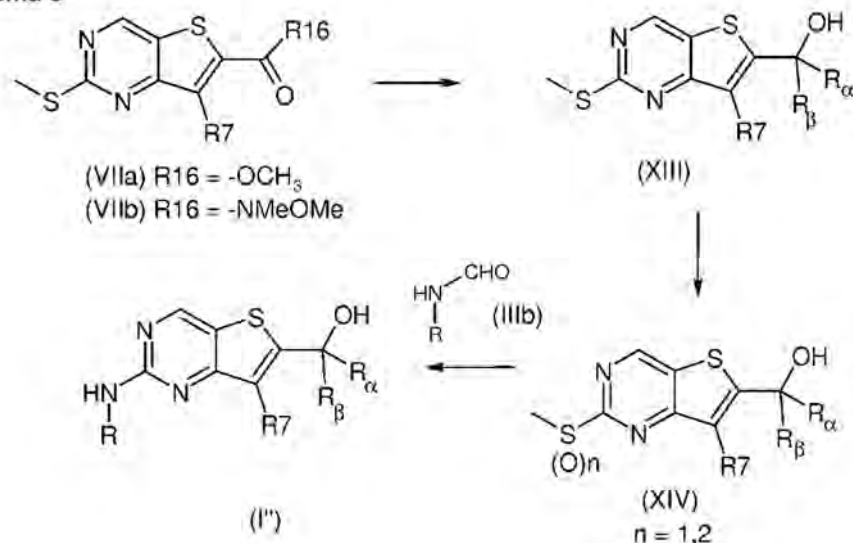


- El tratamiento de los derivados (VII) para los que R16 es un grupo metoxi, con una disolución acuosa de amoníaco, en un disolvente tal como metanol, etanol o agua, da los derivados de carboxamida (XI). Después, el azufre se oxida con un agente oxidante, tal como ácido 3-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno acuoso, perborato sódico tetrahidrato, monoperoxifalato de magnesio o bromato sódico, para preparar los derivados (XII) con n = 1 o 2. Finalmente, la reacción de un compuesto de fórmula (IIIb) con la tienopirimidina (XII) en presencia de una base orgánica, tal como DBU o BTTP, o una base inorgánica, tal como hidruro sódico, carbonato de cesio o carbonato potásico, en un disolvente aprótico polar, tal como DMF, DMA, DMSO o THF, da los compuestos (I').

Como alternativa, los productos de fórmula (I'') pueden prepararse según el esquema 5.



Esquema 5



La reacción de los derivados (VIIa) para los que R16 es un grupo metoxi, con un agente reductor, tal como DIBALH, en un disolvente tal como THF o tolueno, da los derivados de alcohol (XIII), para los que los grupos R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son átomos de hidrógeno,

- 5 La reacción de los derivados (VIIa) para los que R16 es un grupo metoxi, con un exceso de un derivado organometálico (R<sub>α</sub>MgX o R<sub>α</sub>Li, por ejemplo) en un disolvente, tal como THF, da los derivados de alcohol (XIII) para los que los grupos R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son iguales y son un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

10 Los derivados de alcohol (XIII) para los que los grupos R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son grupos alquilo que son diferentes los unos de los otros, pueden obtenerse por medio de una amida de Weinreb (VIIb) para la que R16 es N(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub> (obtenida después de hidrólisis del éster (VIIa) con NaOH o LiOH y formación de la amida de Weinreb según los métodos conocidos por los expertos en la técnica), mediante la adición de un derivado organometálico R<sub>α</sub>MgX o R<sub>α</sub>Li, y después por tratamiento de la cetona resultante con otro derivado R<sub>β</sub>MgX o R<sub>β</sub>Li.

15 Los derivados de alcohol (XIII) para los que uno de los grupos R<sub>α</sub> o R<sub>β</sub> es un hidrógeno y el otro un grupo alquilo pueden obtenerse por medio de una amida de Weinreb (VIIb) para la que R16 es N(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, mediante adición de un derivado organometálico RMgX o RLi, y después por tratamiento de la cetona resultante con un agente reductor, tal como borohidruro sódico en metanol o DIBALH, en un disolvente tal como THF o tolueno.

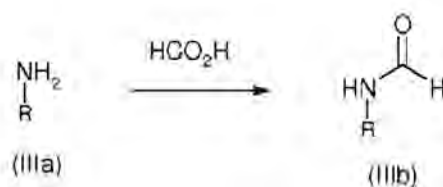
20 Los derivados de alcohol (XIII) para los que los grupos R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> forman juntos, con el átomo de carbono que los porta, un carbociclo de 3 miembros, pueden obtenerse por reacción con bromuro de etilmagnesio en presencia isopropóxido de titanio IV, en un disolvente tal como THF o éter (véase, por ejemplo, Tetrahedron 2011, 67(33), 5979).

Los derivados de alcohol (XIII) para los que los grupos R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> forman juntos, con el átomo de carbono que los porta, un carbociclo de 4 a 5 miembros, pueden obtenerse por reacción con los reactivos de bismagnesio obtenidos a partir de 1,3-dibromopropano o 1,4-dibromobutano en un disolvente tal como THF (véase, por ejemplo, European Journal of Organic Chemistry 2004, 24, 4995).

25 Después, el azufre de los compuestos (XIII) se oxida con un agente oxidante tal como ácido 3-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno acuoso, monoperoxifalato de magnesio, perborato sódico tetrahidrato o bromato sódico, para preparar los derivados (XIV) con n = 1 o 2. Finalmente, la reacción de un compuesto de fórmula (IIIb) con la tienopirimidina (XIV) en presencia de una base orgánica, tal como DBU o BTTP, o una base inorgánica, tal como hidruro sódico, carbonato de cesio o carbonato potásico, en un disolvente aprótico polar, tal como DMF, DMA,  
 30 DMSO o THF, da los compuestos (I'').

La preparación de los compuestos de fórmula (IIIb) puede llevarse a cabo según el esquema 6.

Esquema 6

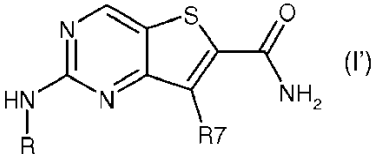
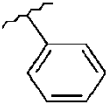
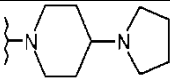
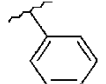
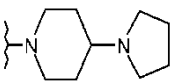
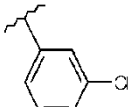
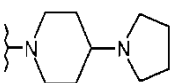
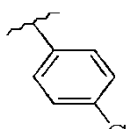
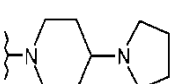
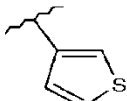
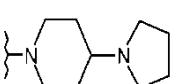
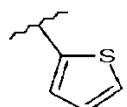
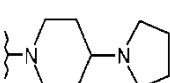
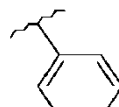
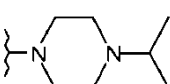


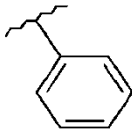
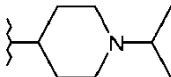
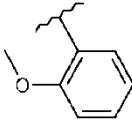

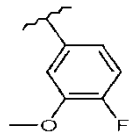
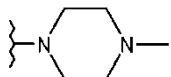
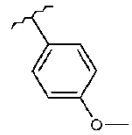
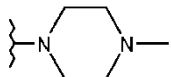
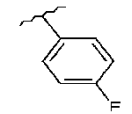
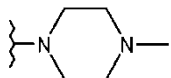
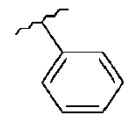
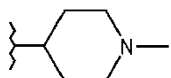
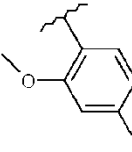
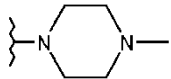
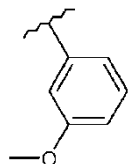
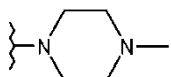
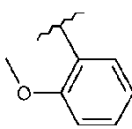
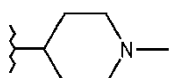
Los productos de fórmula (IIIb) pueden prepararse a partir de los compuestos (IIIa) por reacción con ácido fórmico, opcionalmente en presencia de anhídrido acético, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. La mayoría de los compuestos (IIIa) se preparan según los métodos conocidos por los expertos en la técnica.

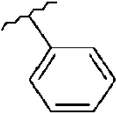
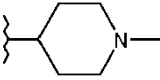
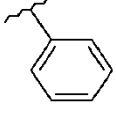
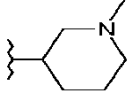
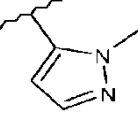
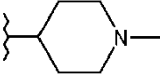
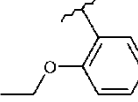
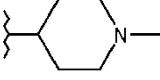
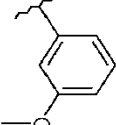
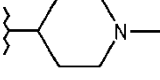
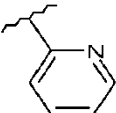
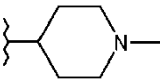
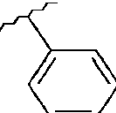
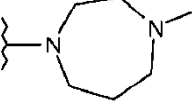
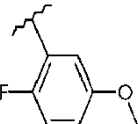
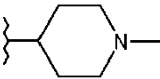
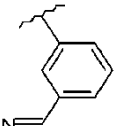
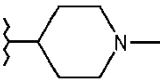
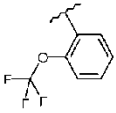
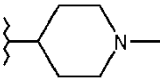
- 5 La presente invención también se refiere a los compuestos de las fórmulas generales (II), (XII) y (XIV), así como a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos se usan como intermediarios de síntesis para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I).

A continuación, las Tablas A y B describen compuestos de la invención sin, sin embargo, ser limitantes.

Tabla A - Compuestos de fórmula (I')

						
	R7	R	R1	R2	R3	R'1
1		(A)	OCH <sub>3</sub>		H	H
2		(A)	CH <sub>3</sub>		H	H
3		(A)	OCH <sub>3</sub>		H	H
4		(A)	OCH <sub>3</sub>		H	H
5		(A)	OCH <sub>3</sub>		H	H
6		(A)	OCH <sub>3</sub>		H	H
7		(A)	OCH <sub>3</sub>		H	H

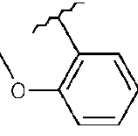
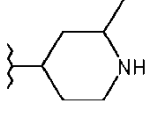
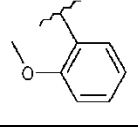
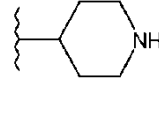
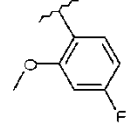
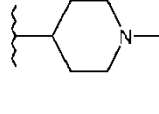
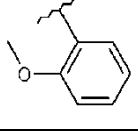
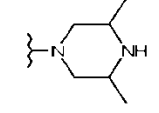
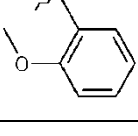
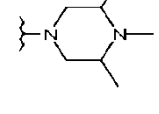
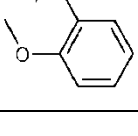
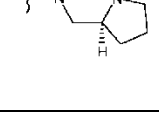
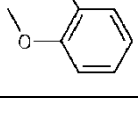
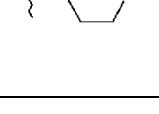
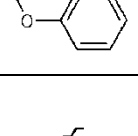
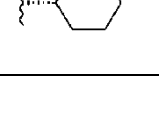
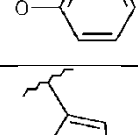
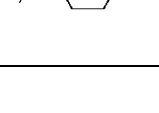

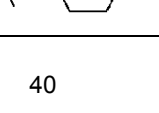
8		(A)	OCH <sub>3</sub>		H	H
9		(A)	isopropiloxi		H	H
10		(A)	isopropiloxi		H	H
11		(A)	isopropiloxi		H	H
12		(A)	isopropiloxi		H	H
13		(A)	OCH <sub>3</sub>		Me	H
14		(A)	isopropiloxi		H	H
15		(A)	OCH <sub>3</sub>		H	H
16		(A)	isopropiloxi		H	H
17		(A)	isopropiloxi		Me	H

						
18		(A)	OCH <sub>3</sub>		Me	H
19		(A)	isopropiloxi		H	H
20		(A)	isopropiloxi		H	H
21		(A)	isopropiloxi		H	H
22		(A)	isopropiloxi		Me	H
23		(A)	isopropiloxi		H	H
24		(A)	isopropiloxi		H	H
25		(A)	isopropiloxi		H	H
26		(A)	isopropiloxi		H	H

27		(A)	isopropiloxi		H	H
28		(A)	isopropiloxi		H	H
29		(A)	isopropiloxi		H	H
30		(A)	isopropiloxi		Me	H
31		(A)	isopropiloxi	OMe	H	H
32		(A)	isopropiloxi		H	H
33		(A)	isopropiloxi		H	H
34		(A)	isopropiloxi		H	H
35		(A)	isopropiloxi		H	H
36		(A)	isopropiloxi		H	H

37		(B)	isopropiloxi		-	H
38		(B)	isopropiloxi		-	H
39		(A)	isopropiloxi		H	H
40		(A)	isopropiloxi		H	H
41		(A)	isopropiloxi		H	H
42		(A)	isopropiloxi		H	H
43		(A)	isopropiloxi		H	H
44		(A)	isopropiloxi		H	H
45		(A)	isopropiloxi		H	H

46		(A)	isopropiloxi		H	H
47		(A)	isopropiloxi		H	H
48		(A)	isopropiloxi		H	H
49		(A)	isopropiloxi		H	H
50		(A)	isopropiloxi		H	H
51		(A)	isopropiloxi		H	H
52		(D)	isopropilo		-	H
53		(A)	isopropiloxi		H	H
54		(A)	isopropiloxi		H	H

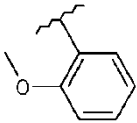
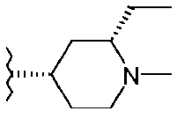
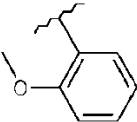
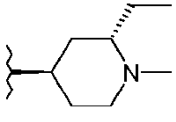
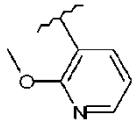
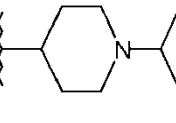
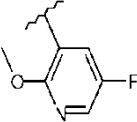
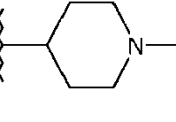
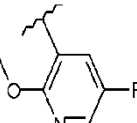
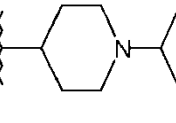
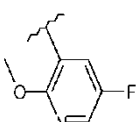
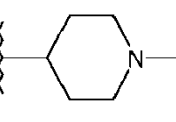
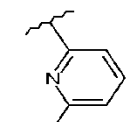
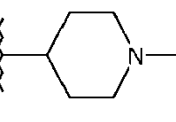
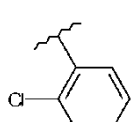
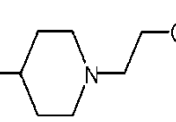
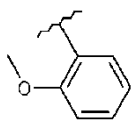
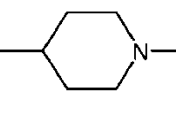
55		(A)	isopropiloxi		H	H
56		(A)	isopropiloxi		H	H
57		(A)	isopropiloxi		H	H
58		(A)	isopropiloxi		H	H
59		(A)	isopropiloxi		H	H
60		(A)	isopropiloxi		H	H
61		(D)	isopropil		-	H
62		(A)	isopropiloxi		H	H
63		(A)	isopropiloxi		H	H
64		(A)	isopropiloxi		H	H

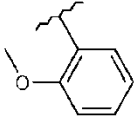
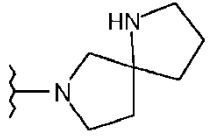
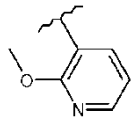
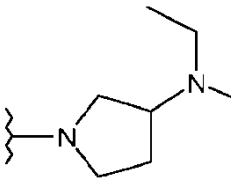

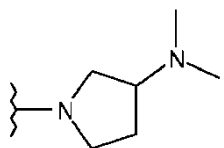
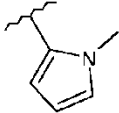
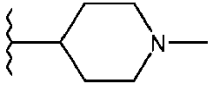
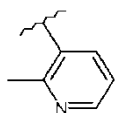
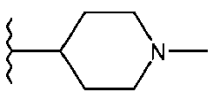
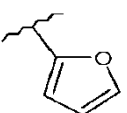
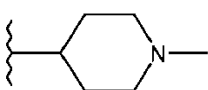
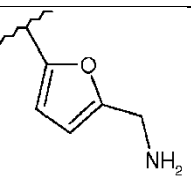
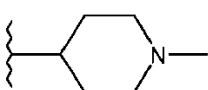
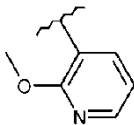
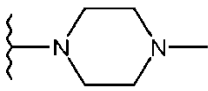
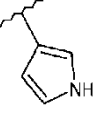
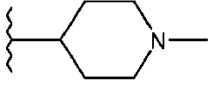


ES 2 577 382 T3

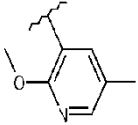
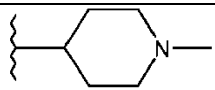
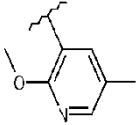
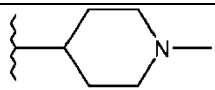
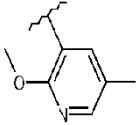
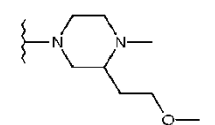
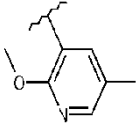
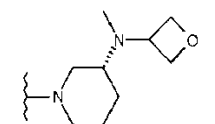
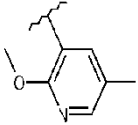
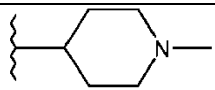
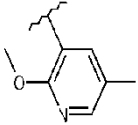
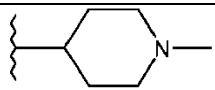
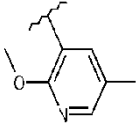
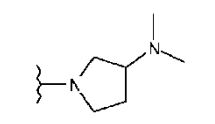
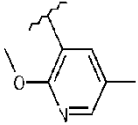
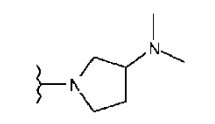
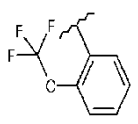
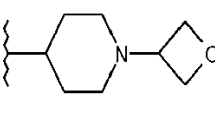
65		(A)	isopropiloxi		H	H
66		(A)	isopropiloxi		H	H
67		(A)	isopropiloxi		H	H
68		(A)	isopropiloxi		H	H
69		(A)	isopropiloxi		H	H
70		(D)	isopropilo		-	H
71		(A)	isopropiloxi		H	H
72		(A)	isopropiloxi		H	H
73		(A)	isopropiloxi		H	H
74		(A)	isopropiloxi		H	H

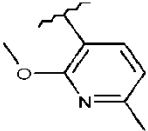
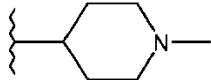
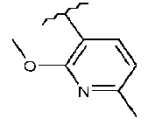
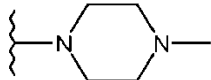
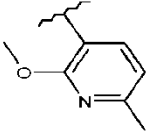
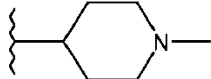
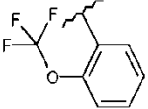
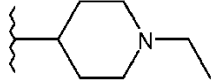
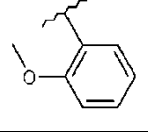
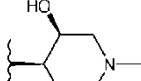
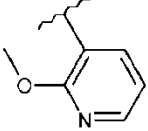
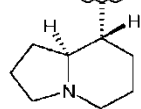
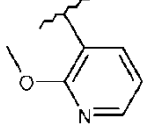
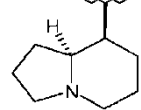
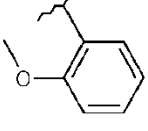
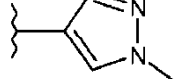
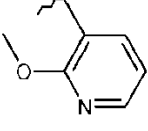
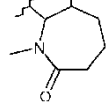
75		(A)	isopropiloxi		H	H
76		(A)	isopropiloxi		H	H
77		(A)	isopropiloxi		H	H
78		(A)	isopropiloxi		Me	H
79		(A)	isopropiloxi		H	H
80		(A)	isopropiloxi		H	H
81		(A)	isopropiloxi		H	H
82		(C)	isopropiloxi		H	H
83		(A)	isopropiloxi		H	H

84		(A)	isopropiloxi		H	H
85		(A)	isopropiloxi		H	H
86		(A)	isopropiloxi		H	H
87		(A)	isopropiloxi		H	H
88		(A)	isopropiloxi		H	H
89		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H
90		(A)	isopropiloxi		H	H
91		(A)	isopropiloxi		H	H
92		(C)	isopropiloxi		H	H
93		(A)	isopropiloxi		H	H

						
94		(A)	isopropiloxi		H	H
95		(A)	isopropiloxi		H	H
96		(A)	isopropiloxi		H	H
97		(A)	isopropiloxi		H	H
98		(A)	isopropiloxi		H	H
99		(A)	isopropiloxi		H	H
100		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H
101		(A)	isopropiloxi		H	H
102		(A)	isopropiloxi		H	H

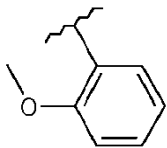
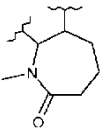
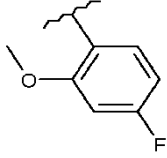
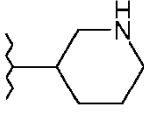
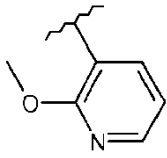
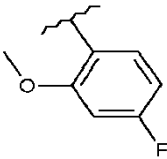
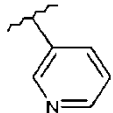
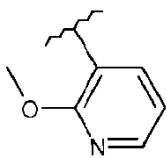
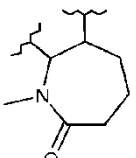
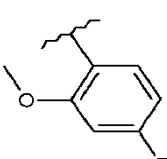
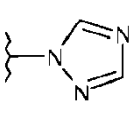
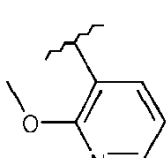
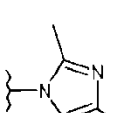
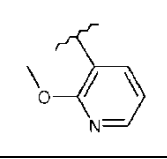
103		(A)	isopropiloxi		H	H
104		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H
105		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H
106		(A)	isopropiloxi		H	H
107		(A)	isopropiloxi		H	H
108		(A)	isopropiloxi		H	H
109		(A)	isopropiloxi		H	H
110		(A)	isopropiloxi		H	H
111		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H

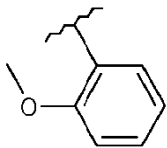
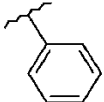
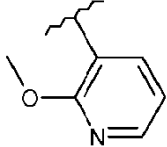
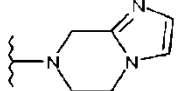
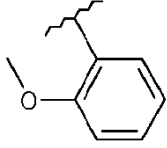
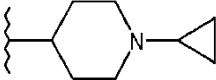
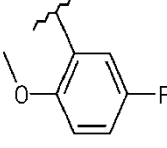
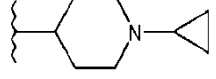
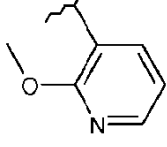
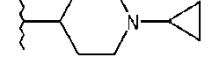
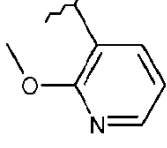
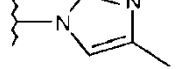
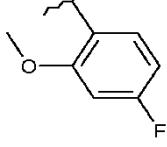
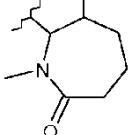
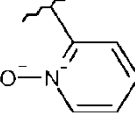
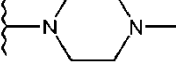
						
112		(A)	isopropiloxi		H	H
113		(A)	isopropiloxi		H	H
114		(A)	isopropiloxi		H	H
115		(A)	isopropiloxi		H	H
116		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H
117		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H
118		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H
119		(D)	isopropilo		-	H
120		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H

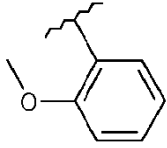
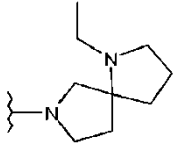
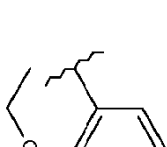
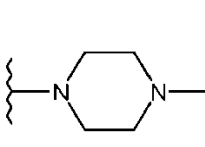
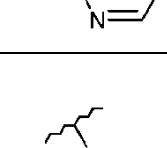
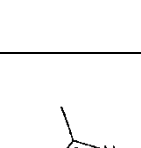
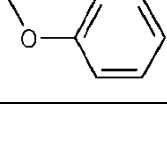
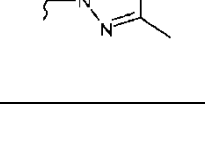
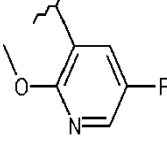
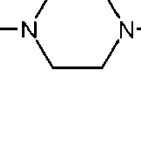
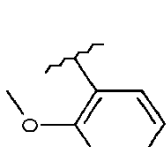
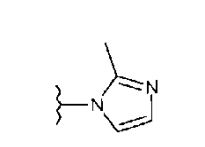
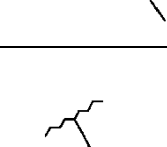
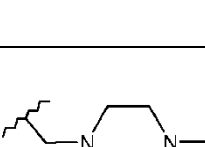
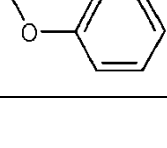

						
121		(A)	isopropiloxi		H	H
122		(A)	isopropiloxi		H	H
123		(D)	isopropilo		-	H
124		(A)	isopropiloxi		H	H
125		(A)	isopropiloxi		H	H
126		(A)	isopropiloxi		H	H
127		(A)	isopropiloxi		H	H
128		(A)	H		condensado con fenilo	H
129		(A)	isopropiloxi		H	H

130		(A)	isopropiloxi		F	H
131		(A)	isopropiloxi		F	H
132		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H
133		(A)	isopropiloxi		H	H
134		(D)		H	-	H
135		(A)	isopropiloxi		H	H
136		(D)	isopropilo	metilo	-	H
137		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H

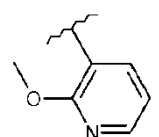
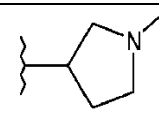
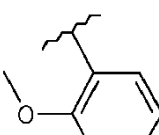
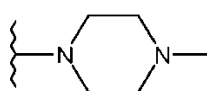
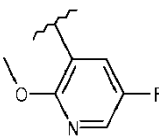
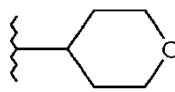
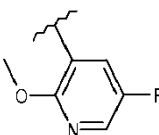
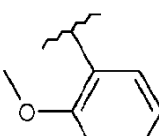
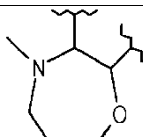
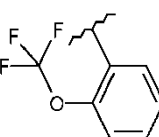
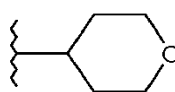
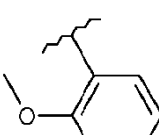
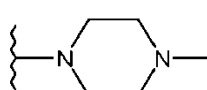
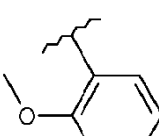
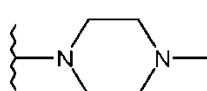


138		(A)	H		condensado con fenilo	H
139		(D)	isopropilo		-	H
140		(D)	isopropilo	ciclopropilo	-	H
141		(D)	isopropilo		-	H
142		(A)	H		condensado con fenilo	H
143		(A)	isopropiloxi		H	H
144		(A)	isopropiloxi		H	H
145		(A)	isopropiloxi	metoxi	H	H

146		(D)		ciclopropilo	-	H
147		(A)	isopropiloxi		H	H
148		(A)	isopropiloxi		H	H
149		(A)	isopropiloxi		H	H
150		(A)	isopropiloxi		H	H
151		(A)	isopropiloxi		H	H
152		(A)	H		condensado con fenilo	H
153		(A)	isopropiloxi		H	H
154		(A)	isopropiloxi		H	H

						
155		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H
156		(A)	isopropiloxi		H	H
157		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H
158		(A)	isopropiloxi		H	H
159		(A)	isopropiloxi		H	H
160		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H
161		(A)	H		condensado con fenilo	isopropiloxi
162		(A)	H		condensado con fenilo	isopropiloxi

163		(A)	isopropiloxi		H	H
164		(A)	isopropiloxi		H	H
165		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H
166		(A)	isopropiloxi		H	H
167		(A)	isopropiloxi		H	H
168		(D)	ciclobutilo		-	H
169		(A)	isopropiloxi		H	H
170		(A)	isopropiloxi		H	H

						
171		(E)	isopropiloxi		-	H
172		(D)	isopropilo		-	H
173		(D)	isopropilo	CH <sub>3</sub>	-	H
174		(A)	H		condensado con fenilo	H
175		(D)	isopropilo		-	H
176		(E)	isopropiloxi		-	H
177		(F)	isopropiloxi		-	H
178		(A)	isopropiloxi		-	H

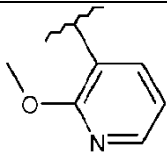
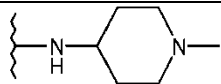
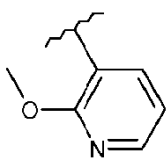
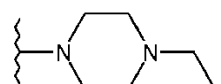
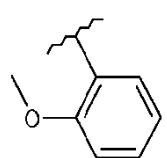
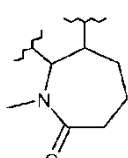
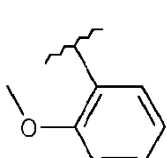
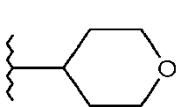
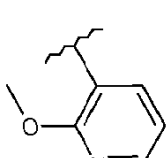
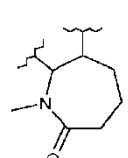
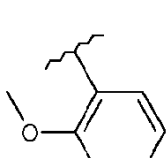
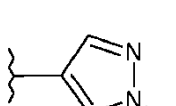
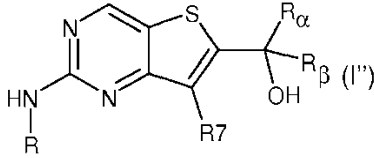
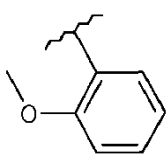
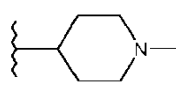
						
179		(A)	isopropiloxi		H	H
180		(A)	isopropiloxi		condensado con fenilo	H
181		(D)	isopropilo		-	H
182		(A)	isopropiloxi		condensado con fenilo	H
183		(A)	isopropiloxi		H	H

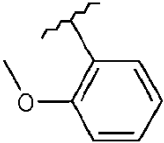
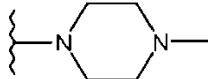
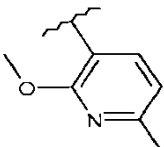
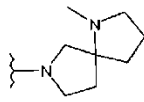
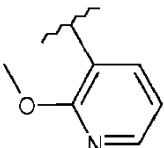
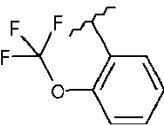
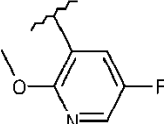
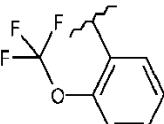
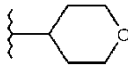
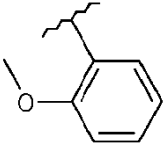
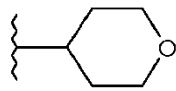
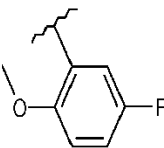
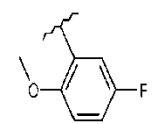
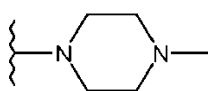
Tabla B - Compuestos de fórmula (I'')

								
	R7	R	R1	R2	R3	Rα	Rβ	R'1
184		(A)	isopropiloxi		H	H	H	H

ES 2 577 382 T3

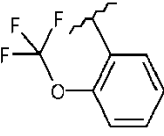
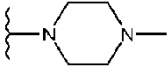
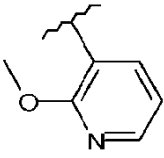
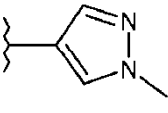
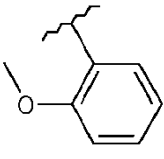
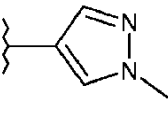
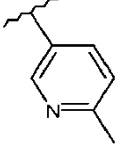
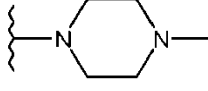
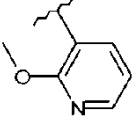
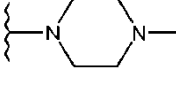
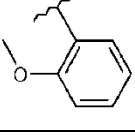
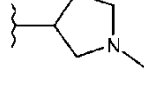
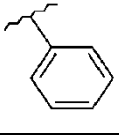
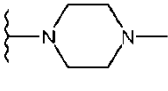
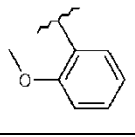
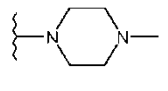
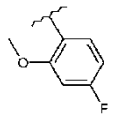
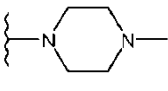
185		(A)	isopropiloxi		H	H	H	H
186		(A)	isopropiloxi		H	H	H	H
187		(A)	isopropiloxi		H	H	H	H
188		(A)	isopropiloxi		H	H	H	H
189		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H	H	H
190		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H	H	H
191		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H	H	H
192		(D)	isopropilo		-	H	H	H
193		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H	H	H

ES 2 577 382 T3

194		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H	H	H
195		(A)	isopropiloxi		H	H	H	H
196		(A)	isopropiloxi	Cl	H	H	H	H
197		(D)	isopropilo	CH <sub>3</sub>	-	H	H	H
198		(D)	isopropilo	CH <sub>3</sub>	-	H	H	H
199		(D)	isopropilo		-	H	H	H
200		(D)	isopropilo		-	H	H	H
201		(D)	isopropilo	CH <sub>3</sub>	-	H	H	H
202		(A)	isopropiloxi		H	H	H	H



ES 2 577 382 T3

203		(A)	isopropiloxi		H	H	H	H
204		(A)	isopropiloxi		H	H	H	H
205		(A)	isopropiloxi		H	H	H	H
206		(A)	isopropiloxi		CH <sub>3</sub>	H	H	H
207		(A)	isopropiloxi		H	H	H	H
208		(A)	isopropiloxi		H	H	H	H
209		(A)	OCH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
210		(A)	OCH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
211		(A)	OCH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H

Los siguientes ejemplos describen la preparación de ciertos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitantes y meramente ilustran la presente invención. Los números de los compuestos ilustrados se refieren nuevamente a los dados aquí más adelante en la tabla, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

## 5 EJEMPLOS

### I - MATERIALES Y MÉTODOS

Los espectros de RMN <sup>1</sup>H a 250, 400 y 500 MHz se realizaron en un espectrómetro Bruker Avance 250, Bruker Avance DRX-400 o Bruker Avance DPX-500, con los desplazamientos químicos ( $\delta$  en ppm) en dimetilsulfóxido-d6 (DMSO-d6) referidos a 2,5 ppm a la temperatura de 303 K.

10 Los espectros de masas (SM) se obtuvieron por los métodos A a E.

Método A:

Aparato Waters UPLC-SQD; ionización: electronebulización en modo positivo y/o negativo (ES+/-); condiciones cromatográficas: columna: Acquity BEH C18 1,7  $\mu$ m - 2,1 x 50 mm; disolventes: A: H<sub>2</sub>O (0,1% de ácido fórmico) B: CH<sub>3</sub>CN (0,1% de ácido fórmico); temperatura de columna: 50°C; caudal: 1 ml/min; gradiente (2 min): de 5 a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95: 5% de B; tiempo de retención = Tr (min).

Método B:

Aparato Waters UPLC-SQD; ionización: electronebulización en modo positivo y/o negativo (ES+/-); condiciones cromatográficas: columna: Acquity BEH C18 1,7  $\mu$ m - 2,1 x 50 mm; disolventes: A: H<sub>2</sub>O (0,1% de ácido fórmico) B: CH<sub>3</sub>CN (0,1% de ácido fórmico); temperatura de columna: 50°C; caudal: 0,8 ml/min; gradiente (2,5 min): de 5 a 100% de B en 1,8 min; 2,4 min: 100% de B; 2,45 min: 100% a 5% de B en 0,05 min; tiempo de retención = Tr (min).

Método C:

Aparato Waters UPLC-XEVO/QTOF; ionización: electronebulización en modo positivo; condiciones cromatográficas: columna: Acquity UPLC BEH C8 1,7  $\mu$ m - 2,1 x 100 mm; disolventes: A: H<sub>2</sub>O (0,1% de ácido fórmico) B: CH<sub>3</sub>CN (0,1% de ácido fórmico); temperatura de columna: 55°C; caudal: 0,55 ml/min; gradiente (11 min): de 5 a 97% de B en 8,3 min; 8,6 min: 100% de B; 9 min: 5% de B; tiempo de retención = Tr (min).

Método D

Aparato Waters ZQ; ionización: electronebulización en modo positivo y/o negativo (ES+/-); condiciones cromatográficas: columna: XBridge C18 2,5  $\mu$ m - 3 x 50 mm; disolventes: A: H<sub>2</sub>O (0,1% de ácido fórmico) B: CH<sub>3</sub>CN (0,1% de ácido fórmico); temperatura de columna: 70°C; caudal: 0,9 ml/min; gradiente (7 min): de 5 a 100% de B en 5,3 min; 5,5 min: 100% de B; 6,3 min: 5% de B; tiempo de retención = Tr (min).

Método E:

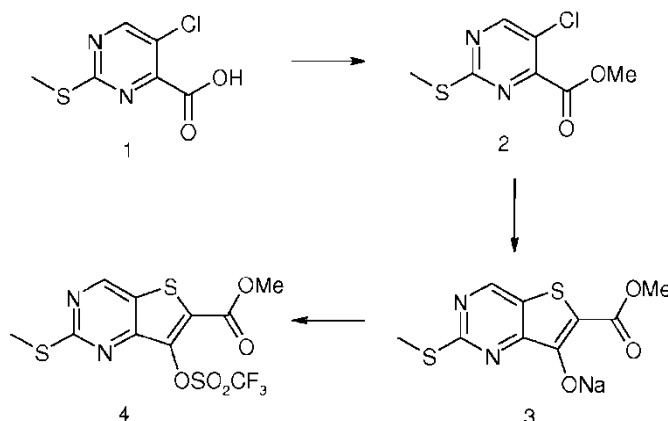
Aparato Waters UPLC-TOF; ionización: electronebulización en modo positivo; condiciones cromatográficas: columna: Acquity UPLC BEH C8 1,7  $\mu$ m - 2,1 x 50 mm; disolventes: A: H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA) B: CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA); temperatura de columna: 40°C; caudal: 1,0 ml/min; gradiente (3 min): T0: 98% de A; T1,6 min a T2,1 min: 100% de B; T2,5 min a T3 min: 98% de A.

El horno de microondas usado es un dispositivo Biotage, Initiator<sup>TM</sup> Eight, 400 W max, 2450 MHz, o un dispositivo CEM discover, 300W max.

El H-cube usado es un dispositivo Thales-nanotechnology.

### II - PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULAS (II) Y (XII)

40 **Ejemplo 1: 2-(Metilsulfanil)-7-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**

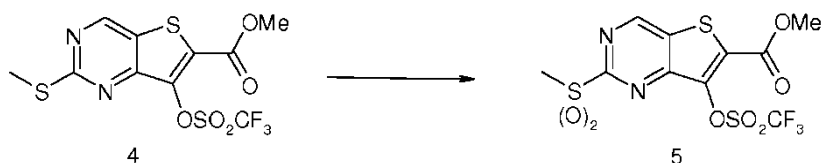


Se añaden 16,0 g de cloro(trimetil)silano gota a gota a una disolución de 6,2 g de ácido 5-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-carboxílico **1** en 100 ml de metanol y 100 ml de diclorometano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 h, y después se concentra a vacío. El residuo se recoge con agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a vacío, de manera que se obtienen 6,3 g de 5-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-carboxilato de metilo **2** en forma de un aceite marrón.

Se añaden lentamente 1,2 g de hidruro de sodio (60% en aceite) a una mezcla de 6,0 g de 5-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-carboxilato de metilo **2** y 3,0 g de sulfanilacetato de metilo en 60 ml de DMF. Después de 15 min. a temperatura ambiente, la mezcla se calienta a 60°C durante 3 h, y después se enfría hasta la temperatura ambiente toda la noche. La suspensión resultante se filtra, y el sólido se lava con acetato de etilo y se seca a vacío, de manera que se obtienen 3,6 g de 6-(metoxycarbonil)-2-(metilsulfanil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-olato de sodio **3** en forma de un sólido beige.

Se añaden 30 g de N-fenilbistrifluorometanosulfonimida a una disolución de 10,0 g de 6-(metoxycarbonil)-2-(metilsulfanil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-olato de sodio **3** en 400 ml de piridina anhidra. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 h, y después se concentra a presión reducida. La reacción bruta se solubiliza en 400 ml de diclorometano, y después la fase orgánica se lava tres veces con 250 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y después se concentra a presión reducida. El residuo se purifica sobre sílice, llevándose a cabo la elución con 15-30% de acetato de etilo en heptanos, de manera que se obtienen 11,6 g de 2-(metilsulfanil)-7-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo **4** en forma de metilo un polvo blancuzco. Rf = 0,39 (heptano/acetato de etilo: 70/30).

#### Ejemplo 2: 2-(metilsulfonil)-7-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo



Se añaden lentamente 14,3 g de ácido 3-cloroperbenzoico, en fracciones, a una disolución de 10,0 g de 2-(metilsulfanil)-7-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo **4** (ejemplo 1) en 140 ml de diclorometano, enfriado en un baño de hielo. La mezcla se agita durante 6 h mientras se enfría, y después se deja a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se diluye entonces con 400 ml de diclorometano y se trata con 300 ml de disolución saturada de tiosulfato de sodio. Después de agitar y sedimentar, la fase acuosa se extrae con 2 x 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se lavan con 400 ml de una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y después con 100 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y después se concentran a vacío de manera que se obtienen 10,8 g de 2-(metilsulfonil)-7-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo **5** en forma de un polvo blanco.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3,48 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 10,01 (s, 1H).

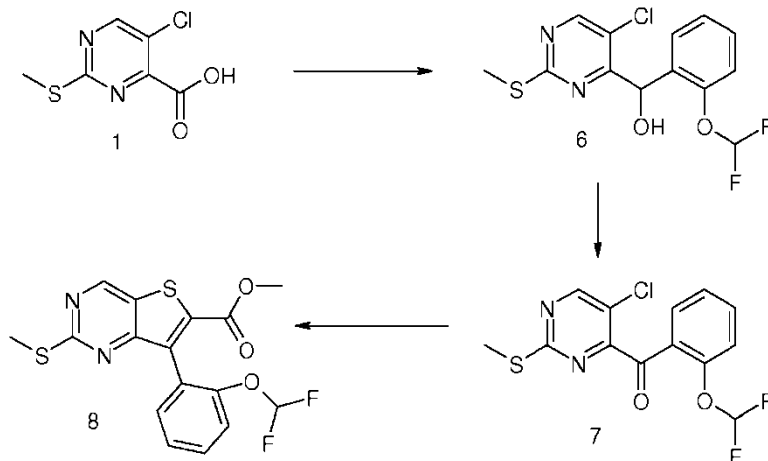
#### Ejemplo 3: 2-(metilsulfonil)-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

Una mezcla de 253 mg de 2-(metilsulfonil)-7-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo **5** (ejemplo 2), 110 mg de ácido bencenoborónico, 392 mg de carbonato de cesio y 49 mg de dicloropaladio(II)bis(difenilfosfino)ferroceno en 3,5 ml de tolueno se calienta a 90°C durante 30 min. La mezcla se enfría y se vierte en agua. La fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y después se concentran a vacío. El residuo se purifica sobre 25 g de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano, de manera que se obtienen 145 mg de 2-(metilsulfonil)-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido beige.

#### Ejemplo 4: 2-(metilsulfanil)-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

Se añade dioxano anhidro, en argón, a una mezcla de 2,5 g de 2-(metilsulfanil)-7-  
 5 {{{(trifluorometil)sulfonyl}oxi)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo **4** (ejemplo 1) y 0,785 g de ácido fenilborónico. Después de la adición de 250 mg de dicloropaladio (dppf) y 4,09 g de BTPP, la mezcla se pone a refluxo durante 20 h, y después se enfría hasta la temperatura ambiente. La mezcla se filtra sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con acetato de etilo. El disolvente se separa mediante evaporación a vacío, y el residuo se tritura con una mezcla de acetato de etilo/heptano, de manera que se obtienen 1,6 g de 2-(metilsulfanil)-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en forma de un precipitado blancuzco.

#### Ejemplo 5: 7-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-(metilsulfanil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

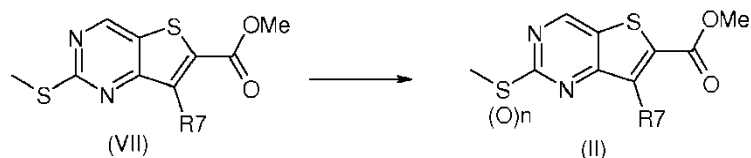


Una mezcla de 780 mg de 2-(difluorometoxi)benzaldehído y 300 mg de ácido 5-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-  
 10 carboxílico **1** en 15 ml de anisol se calienta mediante microondas a 130°C durante 45 min. y después nuevamente durante 15 min. y nuevamente a 140°C durante 15 min. Después se añaden 160 mg de ácido 5-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-carboxílico **1**, y la mezcla se calienta nuevamente a 130°C durante 30 min. La mezcla se concentra a vacío y se purifica sobre 40 g de sílice, llevándose a cabo la elución con 0-10% de acetato de etilo en heptano, de manera que se obtienen 268 mg de [5-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il][2-(difluorometoxi)fenil]metanol **6** en forma de un aceite incoloro.

Una disolución de 78 mg de DMSO en 0,5 ml de diclorometano se añade lentamente, en argón, a una disolución de 75 mg de cloruro de oxalilo en 2 ml de diclorometano, enfriado hasta -78°C. Después de 20 min. a -78°C, se añade una disolución de 308 mg de [5-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il][2-(difluorometoxi)fenil]metanol **6** en 2 ml de diclorometano. Después de 1 h 30 a -78°C, se añaden lentamente 182 mg de trietilamina, y la mezcla se deja volver hasta la temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se vierte entonces en agua y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y después se concentran a vacío, de manera que se obtienen 303 mg de [5-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il][2-(difluorometoxi)fenil]metanona **7** en forma de un aceite amarillo pálido.

Una mezcla de 303 mg de [5-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il][2-(difluorometoxi)fenil]metanona **7**, 107 mg de sulfanilacetato de metilo, 253 mg de carbonato de potasio y 5 ml de acetonitrilo se calienta mediante microondas en un tubo cerrado herméticamente a 60°C durante 4 h. La mezcla se diluye con una disolución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico y se extrae dos veces con acetato de etilo y una vez con diclorometano. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y después se concentran a vacío, de manera que se obtienen 343 mg de 7-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-(metilsulfanil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo **8** en forma de un sólido amarillo pálido.

#### Ejemplo 6: Oxidación de tiometilo



#### Ejemplo 6.1 2-(metilsulfonil)-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

Se añaden lentamente 2,3 g de ácido 3-cloroperoxisulfónico (75%), en fracciones, a una disolución de 1,6 g de 2-(metilsulfanil)-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (ejemplo 4) en 25 ml de diclorometano, enfriado en un baño de hielo. La mezcla se agita durante 2,5 h mientras se enfría, y después se deja a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se diluye entonces con 80 ml de diclorometano y se trata con 60 ml de disolución saturada de tiosulfato de sodio. Después de agitar y sedimentar, la fase acuosa se extrae con 60 ml de diclorometano. Las

fases orgánicas se lavan con 60 ml de una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y después con 60 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y después se concentran a vacío de manera que se obtiene el producto bruto, que se purifica sobre 200 g de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano, de manera que se obtienen 1,4 g de 2-(metilsulfonil)-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco.

#### **Ejemplo 6.2 7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metilsulfanil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**

230 mg de 7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metilsulfanil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo, preparado de forma análoga con el método descrito en el ejemplo 4, se añaden a una mezcla de 25 equivalentes de peróxido de hidrógeno (30% en agua) y 1,49 g de fenol. El medio de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se calienta a 50°C durante 1 hora. El medio de reacción se diluye en acetato de etilo y se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y después con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y después se concentra a vacío, de manera que se obtiene el producto bruto, que se purifica sobre sílice, llevándose a cabo la elución con un gradiente de 0-10% de metanol en diclorometano, de manera que se obtienen 170 mg de 7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metilsulfanil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido beige.

#### **Ejemplo 6.3 7-(2-etoxifenil)-2-(metilsulfonil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**

Una mezcla de 330 mg de 7-(2-etoxifenil)-2-(metilsulfanil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo, preparado de forma análoga al método descrito en el ejemplo 4, y 634 mg de perborato de sodio tetrahidratado en 15 ml de ácido acético se calienta mediante microondas a 70°C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h 30. La mezcla se diluye con 5 volúmenes de agua, y el precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua. El sólido se recoge con diclorometano y con 100 ml de una disolución de tiosulfato de sodio. El pH se ajusta hasta pH 8-9 añadiendo carbonato de potasio sólido, y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y después se concentran a vacío. Este bruto se purifica sobre 40 g de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano, de manera que se obtienen 296 mg de 7-(2-etoxifenil)-2-(metilsulfonil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo.

#### **Ejemplo 6.4 7-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(metilsulfanil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**

Se añaden 24 mg de bromuro de sodio y 18 mg de bromato de sodio, con agitación, a una suspensión de 55 mg de 7-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(metilsulfanil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo, preparado de forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, (al 50%) en 2 ml de agua, y después se añaden lentamente 6,5 µl de ácido sulfúrico concentrado. La suspensión amarilla se vuelve rápidamente naranja. Después de 2 h 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la suspensión amarilla se filtra a través de un filtro de vidrio sinterizado número 4. El sólido amarillo se seca a vacío, de manera que se obtienen 28 mg de 7-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(metilsulfanil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo.

#### **Ejemplo 7: 7-(4-Fluorofenil)-2-(metilsulfonil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida**

Una mezcla de 200 mg de 2-(metilsulfanil)-7-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (**ejemplo 1**), 216 mg de ácido 4-fluorofenilborónico, 19 mg de dicloropaladio (dppf) y 322 mg de BTPP en 2,5 ml de dioxano en argón se calienta mediante microondas a 120°C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. El medio se recoge con diclorometano y se filtra. La fase orgánica se lava tres veces con agua, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y después se concentra a vacío a fin de dar un sólido amarillo. El bruto se purifica sobre 80 g de sílice, llevándose a cabo la elución con 0-20% de metanol en diclorometano, de manera que se obtienen 135 mg de 7-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfanil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo.

Una disolución de 200 mg de 7-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfanil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en 75 ml de metanol amoniacal 7N se agita a temperatura ambiente durante 64 h. La mezcla se concentra a vacío con el fin de dar 135 mg de 7-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfanil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida en forma de un sólido amarillo.

Una mezcla de 135 mg de 7-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfanil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida y 293 mg de perborato de sodio tetrahidratado en 5 ml de ácido acético se calienta mediante microondas a 70°C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h 30. La mezcla se recoge con diclorometano y con 100 ml de una disolución de tiosulfato de sodio. El pH se ajusta hasta pH 8-9 añadiendo carbonato de potasio sólido, y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y después se concentran a vacío de manera que se obtiene un sólido beige. Este bruto se purifica sobre 40 g de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano, de manera que se obtienen 90 mg de 7-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfonil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida en forma de un sólido blanco.

Los compuestos (II) y (XII) obtenidos según los ejemplos 3 a 7 se describen aquí a continuación en la tabla 1.

Tabla 1

Compuestos II/XII	Nombre	Preparado según el ejemplo nº	RMN	MS: condiciones/ MH+/ Tr
II-1	2-(metilsulfonyl)-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	4/6,1	3,45 (s, 3 H); 3,89 (s, 3 H); 7,54 a 7,67 (m, 5 H); 10,00 (s, 1 H)	A 349 0,82
II-2	7-(2-clorofenil)-2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	4/6,1	3,37 (s, 3 H); 3,81 (s, 3H); 7,46 a 7,59 (m, 3 H); 7,64 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1 H); 9,98 (s, 1 H)	A 383 0,87
II-3	7-(3-clorofenil)-2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	3,40 (s, 3 H); 3,85 (s, 3 H); 7,52 a 7,60 (m, 3 H); 7,70 (s ancho, 1 H); 9,97 (s, 1 H)	A 383 0,93
II-4	7-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	4/6.3	3,40 (s, 3 H); 3,85 (s, 3 H); 7,57 (d, J = 8 Hz, 2 H); 7,63 (d, J = 8 Hz, 2 H); 9,97 (s, 1 H)	B 383 1,22
II-5	7-(2-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	3,37 (s, 3 H); 3,68 (s, 3 H); 3,80 (s, 3 H); 7,10 (t ancho, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,17 (dd, J = 2,0 y 7,6 Hz, 1 H); 7,44 (dd, J = 2,0 y 7,6 Hz, 1 H); 7,48 (m, 1 H); 9,92 (s, 1 H)	A 379 0,81
II-6	7-(3-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	4/6.1	3,40 (s, 3 H); 3,80 (s, 3 H); 3,84 (s, 3 H); 7,07 (ddd, J = 1,0 y 2,7 y 8,3 Hz, 1 H); 7,13 (dt, J = 1,3 y 7,6 Hz, 1 H); 7,18 (dd, J = 1,7 y 2,4 Hz, 1 H); 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 9,94 (s, 1 H)	A 379 0,83
XII-7	7-(4-Metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	7	3,42 (s, 3 H); 3,84 (s, 3 H); 7,11 (d ancho, J = 8,8 Hz, 2 H); 7,60 (d ancho, J = 8,8 Hz, 2 H); 7,69 (s ancho, 1 H); 8,05 (s ancho, 1 H); 9,86 (s, 1 H)	A [M-H]- 362 0,57
II-8	7-(2,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	3,39 (s, 3 H); 3,62 (s, 3 H); 3,75 (s, 3 H); 3,81 (s, 3 H); 7,00 a 7,11 (m, 3 H); 9,91 (s, 1 H)	A 409 0,82
II-9	7-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	3,39 (s, 3 H); 3,67 (d, J = 2,2 Hz, 3 H); 3,82 (s, 3 H); 7,17 a 7,27 (m, 2 H); 7,39 a 7,48 (m, 1 H); 9,96 (s, 1 H)	A 397 0,86

Compuestos II/XII	Nombre	Preparado según el ejemplo nº	RMN	MS: condiciones/ MH+/ Tr
II-10	7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	3,38 (s, 3 H); 3,7 (s, 3 H); 3,8 (s, 3 H); 6,9 (m, 1 H), 7,1 (dd, J = 11,6 y 2,3 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 8,2 y 6,6 Hz, 1 H), 9,9 (s, 1 H)	A 397 1,13
II-11	7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	3,38 (s, 3 H); 3,67 (s, 3 H); 3,82 (s, 3H); 7,19 (m, 1 H); 7,28 a 7,37 (m, 2 H); 9,93 (s, 1 H)	A 397 0,84
XII-12	7-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	7	3,43 (s, 3 H); 3,87 (s, 3 H); 7,21 (ddd, J = 2,1 y 4,4 y 8,4 Hz, 1 H); 7,39 (dd, J = 8,4 y 11,5 Hz, 1 H); 7,52 (dd, J = 2,1 y 8,4 Hz, 1 H); 7,83 (s ancho, 1 H); 8,10 (s ancho, 1 H); 9,88 (s, 1 H)	A [M-H]- 380 0,60
II-13	7-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	4/6.3	3,40 (s, 3 H); 3,78 (s, 3 H); 3,86 (s, 3H); 7,11 (m, 1 H); 7,19 (dd, J = 3,2 y 5,9 Hz, 1 H); 7,30 (t, J = 9,3 Hz, 1 H); 9,97 (s, 1 H)	A 397 0,85
II-14	7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo	3	3,38 (s, 3 H); 3,85 (s, 3 H); 3,91 (s, 3H); 7,10 (m, 1 H); 7,21 a 7,40 (m, 2 H); 9,97 (s, 1 H)	A 397 0,82
II-15	7-(2-etoxifenil)-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	4/6,3	1,08 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); 3,38 (s, 3 H); 3,80 (s, 3 H); 3,98 (q, J = 6,8 Hz, 2 H); 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1 H); 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,42 a 7,50 (m, 2 H); 9,92 (s, 1 H)	A 393 0,90
II-16	7-(2-fluorofenil)-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	3,38 (s, 3 H); 3,85 (s, 3 H); 7,34 a 7,41 (m, 2 H); 7,53 a 7,64 (m, 2 H); 9,97 (s, 1 H)	A 367 0,83
XII-17	7-(4-Fluorofenil)-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	7	3,42 (s, 3 H); 7,39 (t ancho, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,70 (dd ancho, J = 5,5 y 8,3 Hz, 2 H); 7,87 (s ancho, 1 H); 8,07 (s ancho, 1 H); 9,88 (s, 1 H)	A 352 0,57
II-18	7-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	5/6,4	3,17 (s, 3 H), 3,8 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 7,35 (m, 2 H), 7,6 (m, 2 H), 9,9 (s, 1 H)	A 399 0,78
II-19	2-(metilsulfonyl)-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	4/6,3	3,37 (s, 3 H); 3,82 (s, 3 H); 7,51 a 7,72 (m, 4 H); 9,99 (s, 1 H)	A 433 0,95

ES 2 577 382 T3

Compuestos II/XII	Nombre	Preparado según el ejemplo nº	RMN	MS: condiciones/ MH+/ Tr
II-20	2-(metilsulfonyl)-7-[3-(trifluorometoxy)-fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	4/6,3	3,39 (s, 3 H); 3,84 (s, 3 H); 7,52 (m, 1 H); 7,62 a 7,69 (m, 3 H); 9,96 (s, 1 H)	A 433 0,99
II-21	7-(2-metilfenil)-2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	2,02 (s, 3 H); 3,34 (s, 3 H); 3,80 (s, 3H); 7,20 a 7,42 (m, 4 H); 9,95 (s, 1 H)	A 363 0,87
II-22	7-(2-cianofenil)-2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	3,37 (s, 3 H); 3,85 (s, 3 H); 7,74 (m, 2 H); 7,89 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 10,01 (s, 1 H)	A 374 0,73
II-23	7-(3-cianofenil)-2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	4/6,3	3,40 (s, 3 H); 3,86 (s, 3 H); 7,75 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,95 (td, J = 1,5 y 7,8 Hz, 1 H); 7,99 (td, J = 1,5 y 7,8 Hz, 1 H); 8,13 (t, J = 1,5 Hz, 1 H); 9,97 (s, 1 H)	A 374 0,77
II-24	7-[2-(metilsulfinil)fenil]-2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3		A 411 0,57 y 0,59
II-25	7-[3-(metilsulfinil)fenil]-2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3		A 411 0,88
II-26	7-[2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil]-2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	3,39 (s, 3 H); 3,85 (s, 3 H); 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2 H); 5,30 (t, J = 5,7 Hz, 1 H); 7,32 (m, 1 H); 7,47 a 7,57 (m, 2 H); 9,97 (s, 1 H)	A 397 0,68
II-27	2-(metilsulfonyl)-7-(tiofen-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	3,45 (s, 3 H); 3,89 (s, 3 H); 7,52 (dd, J = 1,3 y 5,0 Hz, 1 H); 7,66 (dd, J = 3,1 y 5,0 Hz, 1 H); 8,08 (dd, J = 1,3 y 3,1 Hz, 1 H); 9,93 (s, 1 H)	C 355 4,35
II-28	2-(metilsulfonyl)-7-(tiofen-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	4/6,3		B 355 1,33
II-29	7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(metilsulfonyl)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	4/6,1		A 353 0,55



Compuestos II/XII	Nombre	Preparado según el ejemplo nº	RMN	MS: condiciones/ MH+/ Tr
II-30	2-(metilsulfonyl)-7-(1-oxidopiridin-2-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	5/6,1		D 365 2,45
II-31	7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(metilsulfonyl)-tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	3,38 (s, 3 H); 3,79 (s, 3 H); 3,83 (s, 3 H); 7,19 (dd, J = 5,1 y 7,3 Hz, 1 H); 7,90 (dd, J = 2,0 y 7,3 Hz, 1 H); 8,32 (dd, J = 2,0 y 5,1 Hz, 1 H); 9,95 (s, 1 H)	A 380 0,71
II-32	7-(1-((2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)-1 H-pirrol-2-il)-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3		D 438 4,01
II-33	7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	2,90 (s, 3 H); 3,88 (s, 3 H); 3,92 (s, 3 H); 7,10 (d, J = 4,8 Hz, 1 H); 8,31 (s ancho, 1 H); 9,91 (s, 1 H)	A 382 0,69
II-34	7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	4/6,2	3,51 (s, 3H); 3,95 (s, 3 H); 3,99 (s, 3 H); 8,21 (s, 1 H); 8,49 (s, 1 H); 9,90 (s, 1 H)	A 353 0,60
II-35	2-(metilsulfonyl)-7-(1H-pirazol-4-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	4/6,2	3,50 (s, 3 H); 3,95 (s, 3 H); 6,75 (m ancho, 1 H); 8,30 (m ancho, 1 H); 9,90 (s, 1 H); 13,20 (m ancho, 1 H)	A 339 0,54
II-36	7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	3,40 (s, 3 H); 3,79 (s, 3 H); 3,86 (s, 3 H); 7,97 (dd, J = 3,0 y 8,5 Hz, 1 H); 8,32 (d, J = 3,0 Hz, 1 H); 9,97 (s, 1 H)	A 398 0,80
II-37	7-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	5/6,4	2,95 (s, 3 H); 3,81 (s, 3 H); 3,88 (s, 3 H); 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,91 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 9,89 (s, 1 H)	A 364 0,66
II-38	7-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-(metilsulfonyl)-tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	3,41 (s, 3 H); 3,48 (s, 3 H); 3,88 (s, 3 H); 6,19 (dd, J = 2,8 y 3,8 Hz, 1 H); 6,32 (dd, J = 2,0 y 3,8 Hz, 1 H); 7,01 (dd, J = 2,0 y 2,8 Hz, 1 H); 9,92 (s, 1 H)	A 352 0,74
II-39	7-(2-metilpiridin-3-il)-2-(metilsulfonyl)-tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	2,21 (s, 3H); 3,35 (s, 3 H); 3,81 (s, 3 H); 7,36 (dd, J = 5,1 y 7,3 Hz, 1 H); 7,70 (dd, J = 2,0 y 7,3 Hz, 1 H); 8,58 (dd, J = 2,0 y 5,1 Hz, 1 H); 9,98 (s, 1 H)	A 364 0,33

## ES 2 577 382 T3

Compuestos II/XII	Nombre	Preparado según el ejemplo nº	RMN	MS: condiciones/ MH+/ Tr
II-40	7-(furan-2-il)-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	4/6,1	3,51 (s, 3 H); 3,97 (s, 3 H); 6,78 (dd, J = 1,5 y 3,0 Hz, 1 H); 7,41 (dd, J = 0,8 y 3,0 Hz, 1 H); 7,97 (dd, J = 0,8 y 1,5 Hz, 1 H); 9,93 (s, 1 H)	A 339 0,74
II-41	7-{5-[[{(2-metilpropan-2-il)oxi]carbonil]amino]metil}furan-2-il}-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	4/6,1	1,40 (s, 9 H); 3,51 (s, 3 H); 3,98 (s, 3 H); 4,22 (d ancho, J = 5,5 Hz, 2 H); 6,48 (d, J = 3,5 Hz, 1 H); 7,38 (d, J = 3,5 Hz, 1 H); 9,91 (s, 1 H); 13,30 (m ancho, 1 H)	A 468 0,92
II-42	7-(2-metilfuran-3-il)-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	4/6,2		D 337 3,39
II-43	7-(1-[[{(2-metilpropan-2-il)oxi]carbonil]-1H-pirrol-3-il]-2-(metilsulfonyl)-tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	1,60 (s, 9 H); 3,50 (s, 3 H); 3,93 (s, 3 H); 6,89 (dd, J = 2,0 y 3,8 Hz, 1 H); 7,39 (dd, J = 2,8 y 3,8 Hz, 1 H); 8,15 (dd, J = 2,0 y 2,8 Hz, 1 H); 9,91 (s, 1 H)	A 438 1,03
II-44	7-(2-etoxipiridin-3-il)-2-(metilsulfonyl)-tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); 3,40 (s, 3 H); 3,83 (s, 3 H); 4,29 (q, J = 7,0 Hz, 2 H); 7,19 (dd, J = 5,1 y 7,3 Hz, 1 H); 7,91 (dd, J = 2,0 y 7,3 Hz, 1 H); 8,30 (dd, J = 2,0 y 5,1 Hz, 1 H); 9,96 (s, 1 H)	A 394 0,79
II-45	7-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	2,30 (s, 3 H); 3,40 (s, 3 H); 3,75 (s, 3 H); 3,83 (s, 3 H); 7,74 (d, J = 3,0 Hz, 1 H); 8,11 (d, J = 3,0 Hz, 1 H); 9,94 (s, 1 H)	A 394 0,78
II-46	7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(metilsulfonyl)-tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	4/6,1	3,47 (s, 3 H); 3,88 (s, 3 H); 3,92 (s, 3 H); 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 9,91 (s, 1 H)	A 353 0,56
II-47	7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	2,50 (s parcialmente enmascarado, 3 H); 3,39 (s, 3 H); 3,77 (s, 3 H); 3,83 (s, 3 H); 7,05 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 7,79 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 9,92 (s, 1 H)	A 394 0,84
II-48	7-(3-metoxipiridin-2-il)-2-(metilsulfonyl)tiemo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	5/6,4	2,86 (s, 3 H); 3,75 (s, 3 H); 3,78 (s, 3 H); 7,57 (dd, J = 8,0 y 5,0 Hz, 1 H); 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 8,32 (t, J = 5,0 Hz, 1 H); 9,89 (s, 1 H)	A 364 0,69

Compuestos II/XII	Nombre	Preparado según el ejemplo nº	RMN	MS: condiciones/ MH+/ Tr
II-49	7-(6-metilpiridin-3-il)-2-(metilsulfinil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	3	2,58 (s, 3 H); 3,4 (s, 3 H); 3,85 (s, 3 H); 7,42 (d, J = 7 Hz, 1 H); 7,93 (dd, J = 7 y 1 Hz, 1 H); 8,65 (d, J = 1 Hz, 1 H); 9,95 (s, 1 H)	D 364 2,33
II-50	2-(metilsulfonyl)-7-(piridin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo	5/6,1		A 350 0,78

### III - PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FORMULA (IIIa (ejemplo 8))

#### Método 1: 4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina

5 Una mezcla de 10,0 g de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno, 44,4 g de carbonato de cesio y 100 ml de isopropanol se calienta a 85°C (baño) durante 1 h 30, y después se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentra a vacío, y el residuo se recoge con 400 ml de agua y 300 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con 100 ml de acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con 200 ml de agua. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío, de manera que se obtienen 11,59 g de 4-bromo-1-nitro-2-(propan-2-iloxi)benceno bruto en forma de un aceite amarillo que cristaliza. TLC: R<sub>f</sub> = 0,52 (diclorometano/heptano (1/1)).

15 Una mezcla de 10,0 g de 4-bromo-1-nitro-2-(propan-2-iloxi)benceno, 5,78 g de ácido 4-piridilborónico, 12,2 g de carbonato de sodio y 1,0 g de bis(trifenilfosfina)dichloropaladio, en 200 ml de dioxano y 35 ml de agua, se calienta a 110°C (baño) durante 9 h. La mezcla se diluye con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo y después con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío. El residuo se purifica sobre 330 g de sílice, llevándose a cabo la elución con acetato de etilo/heptano (1/1 hasta 4/1), de manera que se obtienen 7,35 g de 4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piridina en forma de un sólido amarillo pálido.

20 Una mezcla de 7,35 g de 4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piridina y 16,1 g de yoduro de metilo en 150 ml de acetonitrilo se calienta a 50°C (baño) durante 1 h. Se añaden 2,5 ml de yoduro de metilo, y el calentamiento se continúa durante 1 h 50. La mezcla se concentra entonces a vacío, de manera que se obtienen 11,1 g de yoduro de 1-metil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piridinio.

25 Una disolución de 10 g de yoduro de 1-metil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piridinio en 280 ml de metanol se hidrogena en un autoclave sobre 2,9 g de óxido de platino hidratado, a una presión de hidrógeno de 15 bares y a temperatura ambiente durante 4 h. El catalizador se elimina mediante filtración sobre Clarcel, y la mezcla se concentra a vacío. El residuo se recoge en 200 ml de acetato de etilo y se lava con 200 ml de hidróxido de sodio 1 M y después con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a vacío, de manera que se obtienen 6,0 g de 4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina.

#### Método 2: 4-[4-Amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]-2-etilpiperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo

30 Se introducen 0,89 ml de diisopropilamina en 5 ml de THF. Después de enfriar hasta -78°C, se añaden 2,45 ml de n-BuLi 2,5 M en hexano, y la mezcla se agita durante 15 minutos a -78°C. Se añade gota a gota una disolución de 1 g de 1-boc-2-etilpiperidin-4-ona en disolución en 10 ml de THF. El medio de reacción se agita durante 15 minutos a -78°C, y después se añade N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) en disolución en 15 ml de THF. El medio de reacción se vuelve a llevar hasta la temperatura ambiente y se agita durante 16 horas a esta temperatura. La mezcla se vierte en 15 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 μm), llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (98/2). Se obtienen 870 mg de 6-etil-4-[[trifluorometil]sulfonyloxi]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de un aceite amarillo pálido.

40 Una mezcla de 5 g de 4-bromo-1-nitro-2-(propan-2-iloxi)benceno, 5,65 g de acetato de potasio, 5,85 g de bis(pinacolato)diborano y 704 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dichloropaladio(II) en 115 ml de dioxano se calienta a 90°C durante 4 h 30. El medio de reacción se vierte en 250 ml de agua y después se extrae dos veces con 50 ml de agua. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 μm), llevándose a cabo la

elución con una mezcla de diclorometano/heptano (80/20). Se obtienen 2,5 g de 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano en forma de un aceite amarillo.

Se introducen 450 mg de 6-etil-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en 27 ml de 1,4-dioxano. Después de rociar durante 10 min. con argón en el medio de reacción, se añaden 843 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano, 100 mg de cloruro de litio, 1,46 ml de una disolución 2N de carbonato de sodio y 203 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se realiza en agua, se extrae con acetato de etilo, se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 µm), llevándose a cabo la elución con una mezcla de heptano y acetato de etilo (90/10), y se obtienen 470 mg de 6-etil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de un aceite amarillo.

En un tubo de microondas, se introducen 470 mg de 6-etil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en 20 ml de metanol. Se añaden 456 mg de formiato de amonio y 385 mg de Pd/C (10%). El medio de reacción se calienta mediante microondas a 80°C durante 5 minutos. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con metanol. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se recoge con 30 ml de acetato de etilo y 3 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida, de manera que se obtienen 370 mg de 4-[4-amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]-2-etilpiperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de un aceite incoloro.

Método 3: 4-(5-Metoxi-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina

Una mezcla de 2,5 g de 4-bromo-1-nitro-2-(propan-2-iloxi)benceno, 2,58 g de 3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 9,4 g de carbonato de cesio y 703 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), en 27 ml de dioxano y 8,8 ml de agua, se calienta mediante microondas a 130°C durante 20 minutos. La mezcla se diluye con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x) y después con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío. El residuo se purifica sobre 100 g de sílice, llevándose a cabo la elución con heptano/acetato de etilo (50/50 hasta 0/100), de manera que se obtienen 2,63 g de 3-metoxi-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piridina en forma de un sólido marrón.

Una mezcla de 3,41 g de 3-metoxi-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piridina y 1,33 ml de yoduro de metilo en 55 ml de acetona se calienta a 50°C (baño) durante 3 h 30. Se añaden 147 µl de yoduro de metilo, y el calentamiento se continúa a 50°C durante 50 minutos. La mezcla se concentra entonces a vacío, de manera que se obtienen 5,13 g de yoduro de 3-metoxi-1-metil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piridinio en forma de un sólido amarillo.

Se añaden 672 mg de NaBH<sub>4</sub>, en porciones, a una suspensión de 5,09 g de yoduro de 3-metoxi-1-metil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piridinio en 90 ml de etanol llevado hasta 5°C. El medio de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 50 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. Las dos fases se separan, y la fase acuosa se lava dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 µm), llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano y acetona (95/5 hasta 80/20). Se obtienen 2,78 g de 5-metoxi-1-metil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina en forma de un aceite marrón.

Se añaden 747 mg de cinc a una disolución de 500 mg de 5-metoxi-1-metil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina en 8 ml de ácido acético. El medio de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y después se filtra sobre Clarcel. El Clarcel se enjuaga con 8 ml de ácido acético, después con 10 ml de etanol, y después de acetato de etilo. El filtrado se evapora a presión reducida, y después el residuo se recoge en 10 ml de acetato de etilo, 5 ml de agua y 10 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se añaden 20 ml de acetato de etilo, y las dos fases se separan. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío. El residuo se purifica sobre 25 g de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano/acetona (100/0 hasta 95/5), de manera que se obtienen 140 mg de 4-(5-metoxi-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina en forma de un aceite marrón.

Método 4: 4-[4-Amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1-metilpiperidin-3-ol

Se añaden 7,55 g de formiato de amonio y 1,5 g de Pd/C (10%) a una disolución de 5,75 g de 3-metoxi-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piridina en 100 ml de metanol. El medio de reacción se calienta mediante microondas a 80°C durante 5 minutos. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con metanol. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se recoge con 60 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. Las 2 fases se separan, y la fase acuosa se extrae dos veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan, con el fin de dar 5,35 g de 4-(3-metoxipiridin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina en forma de una goma marrón.

Se añaden 85 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después 3,81 ml de cloroformiato de bencilo a una disolución de 4,6 g de 4-(3-metoxipiridin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina en 115 ml de THF. El medio de

- reacción se agita toda la noche a temperatura ambiente, y después se añaden 3,81 ml de cloroformiato de bencilo, y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden 2,54 ml de cloroformiato de bencilo, y el medio de reacción se agita durante otras 2 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte en 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. Las dos fases se separan, y la fase acuosa se extrae dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a presión reducida. El residuo se purifica sobre 100 g de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano/acetona (100/0 hasta 95/5), con el fin de dar 3,12 g de [4-(3-metoxipiridin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]carbamato de bencilo en forma de un aceite incoloro.
- Una mezcla de 3,58 g de [4-(3-metoxipiridin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]carbamato de bencilo y 1,14 ml de yoduro de metilo en 107 ml de acetona se calienta a 50°C (baño) durante 1 h. Se añaden 568 µl de yoduro de metilo, y el calentamiento se continúa a 50°C durante 30 minutos. La mezcla se concentra entonces a vacío, con el fin de dar 4,57 g de yoduro de 4-[4-((benciloxi)carbonil)amino]-3-(propan-2-iloxi)fenil]-3-metoxi-1-metilpiridinio en forma de un sólido amarillo.
- Se añaden 486 mg de NaBH<sub>4</sub>, en porciones, a una suspensión de 4,57 g de yoduro de 4-[4-((benciloxi)carbonil)amino]-3-(propan-2-iloxi)fenil]-3-metoxi-1-metilpiridinio en 100 ml de etanol llevado hasta 5°C. El medio de reacción se agita durante 1 h 30 a temperatura ambiente. Se añaden 50 ml de agua, 50 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y 100 ml de acetato de etilo. Las dos fases se separan, y la fase acuosa se lava dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 µm), llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano y (MeOH + 10% de NH<sub>4</sub>OH) (99/1 hasta 90/10). Se obtienen 1,87 g de [4-(5-metoxi-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]carbamato de bencilo en forma de un aceite de color anaranjado.
- Se añaden 30 ml de una disolución acuosa 6N de ácido clorhídrico a una disolución de 1,77 g de [4-(5-metoxi-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]carbamato de bencilo en 60 ml de THF. El medio de reacción se calienta a 50°C durante 2 h 30 y después se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en 15 ml de agua, 5 ml de una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio y 50 ml de acetato de etilo. Las dos fases se separan, y la fase acuosa se lava dos veces con 15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan, con el fin de dar 1,7 g de [4-(1-metil-3-oxopiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]carbamato de bencilo en forma de una goma marrón.
- Se añaden 486 mg de NaBH<sub>4</sub>, en porciones, a una suspensión de 700 mg de [4-(1-metil-3-oxopiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]carbamato de bencilo en 35 ml de etanol llevado a 5°C. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añaden 4 ml de agua, 15 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y 40 ml de acetato de etilo. Las dos fases se separan, y la fase acuosa se lava dos veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 µm), llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano y (MeOH + 10% NH<sub>4</sub>OH) (99/1 hasta 90/10). Se obtienen 183 mg de [4-(3-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]carbamato de bencilo (diastereoisómeros trans) y 183 mg de [4-(3-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]carbamato de bencilo (diastereoisómeros cis).
- Se disuelven 178 mg de [4-(3-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]carbamato de bencilo (mezcla de los diastereoisómeros cis) en 45 ml de metanol. La disolución se filtra sobre 0,45 µm de Acrodisc y después se hidrogena en un H-cube (cartucho de Pd/C al 10% y P H<sub>2</sub> = 1 atm.). El medio de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida, con el fin de dar 111 mg de 4-[4-amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1-metilpiperidin-3-ol en forma de un sólido de color anaranjado (mezcla de los diastereoisómeros cis).
- Se disuelven 179 mg de [4-(3-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]carbamato de bencilo (mezcla de los diastereoisómeros trans) en 45 ml de metanol. La disolución se filtra sobre 0,45 µm de Acrodisc y después se hidrogena en un H-cube (cartucho de Pd/C al 10% y P H<sub>2</sub> = 1 atm.). El medio de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida, con el fin de dar 127 mg de 4-[4-amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1-metilpiperidin-3-ol en forma de una goma marrón (mezcla de los diastereoisómeros trans).
- Método 5: 4-[4-Amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo
- Una mezcla de 3,26 g de 4-bromo-1-nitro-2-(propan-2-iloxi)benzeno, 4,65 g de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo, 12,5 ml de una disolución 3M de carbonato de sodio y 350 mg de bis(trifenilfosfina)dicloropaladio(II) en 41 ml de dioxano se pone a reflujo durante 1 h 30. La mezcla se diluye con 150 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se extrae tres veces con 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 100 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío. El residuo se purifica sobre 600 g de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano/acetato de etilo (99/1), con el fin de dar 2,95 g de 4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de un sólido amarillo.
- Una disolución de 2,76 g de 4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en 60 ml de metanol se hidrogena sobre 300 mg de paladio sobre carbono (10%) a una presión de 10 bares y a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se elimina mediante filtración sobre Celite, y el filtrado se evapora

hasta sequedad de manera que se obtienen 2,44 g de 4-[4-amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de un polvo rosa.

Método 6: 4-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina

5 Una mezcla de 18,0 g de 5-fluoro-2-nitrofenol, 29,0 g de carbonato de cesio y 13,7 ml de 2-yodopropano en 119 ml de DMF se agita a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se concentra a vacío, y el residuo se recoge con 250 ml de agua y se extrae dos veces con 250 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan dos veces con 200 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío, de manera que se obtienen 17 g de producto bruto. El producto bruto se purifica sobre 400 g de sílice, llevándose a cabo la elución con ciclohexano/acetato de etilo (95/5), de manera que se obtienen 13,0 g de 4-fluoro-1-nitro-2-

10 (propan-2-iloxi)benceno en forma de un aceite amarillo claro.

15 Una mezcla de 10,0 g de 4-fluoro-1-nitro-2-(propan-2-iloxi)benceno, 10,0 g de 1-metilpiperazina y 10,4 g de carbonato de potasio en 93 ml de DMSO se agita a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se diluye con 160 ml de agua y se extrae tres veces con 150 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de diclorometano/metanol (98/2 después 95/5), de manera que se obtienen 13,6 g de 1-metil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperazina en forma de un aceite amarillo.

20 Una mezcla de 9,0 g de 1-metil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperazina, 19,3 g de hidrato de hidrazina y 1,7 g de paladio al 10% sobre carbono en 205 ml de etanol se calienta a 80°C (baño) durante 45 min. La mezcla se filtra, y el filtrado se concentra a vacío, de manera que se obtienen 13 g de un aceite de color anaranjado. El residuo se purifica sobre 300 g de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano/metanol (95/5), de manera que se obtienen 7,1 g de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina en forma de un aceite marrón.

Método 7: Acetato de 1-[4-amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-4-ilo

25 Se añaden 4,75 g de dicarbonato de di-terc-butilo a una mezcla de 2 g de 4-hidroxipiperidina en 4 ml de agua y 13,8 ml de una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se añaden 50 ml de cloroformo. Las dos fases se separan, y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>OH al 25% y después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora, con el fin de dar 4 g de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de un aceite incoloro.

30 Se añaden 2,84 g de anhídrido acético a una disolución de 4,0 g de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en 6 ml de piridina. El medio de reacción se agita durante 5 horas a temperatura ambiente y después se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en diclorometano y una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>OH al 25%. Las dos fases se separan, y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 μm), llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano y MeOH

35 (95/5), de manera que se obtienen 3 g de 4-(acetiloxi)piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de un aceite incoloro. Se añaden 3 ml de ácido trifluoroacético a una disolución de 3,18 g de 4-(acetiloxi)piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en 40 ml de diclorometano, enfriado hasta 0°C. El medio de reacción se agita durante 1 hora a 0°C y después 1 hora a temperatura ambiente. Se añaden 5 ml de ácido trifluoroacético, y el medio de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. El medio de reacción se evapora hasta sequedad

40 a presión reducida, y el producto resultante se recoge con diclorometano y una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>OH al 1%. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora, con el fin de dar 175 mg de acetato de piperidin-4-ilo en forma de un aceite amarillo.

45 Una mezcla de 1 g de 4-bromo-1-nitro-2-(propan-2-iloxi)benceno, 1,19 g de acetato de piperidin-4-ilo, 5,01 g de carbonato de cesio, 86 mg de acetato de paladio y 334 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, en 50 ml de dioxano, se pone a reflujo durante 3 horas. La mezcla se diluye con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío. El residuo se purifica sobre sílice, llevándose a cabo la elución con ciclohexano/acetato de etilo (80/80 hasta 50/50), con el fin de dar 530 mg de acetato de 1-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-4-ilo en forma de un sólido marrón.

50

55 Se añaden 622 mg de formiato de amonio y 525 mg de Pd/C (10%) a una disolución de 530 mg de acetato de 1-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-4-ilo en 13 ml de metanol. El medio de reacción se calienta mediante microondas a 80°C durante 5 minutos. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con metanol. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se recoge con 20 ml de acetato de etilo, 2 ml de agua y 8 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las dos fases se separan, y la fase acuosa se lava 3 veces con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica sobre sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano/MeOH (95/5), con el fin de dar 190 mg de acetato de 1-[4-amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-4-ilo en forma de un aceite marrón.

Método 8: 2-(Propan-2-iloxi)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina

- Una mezcla de 1 g de 4-bromo-1-nitro-2-(propan-2-iloxi)benceno, 319 mg de triazol, 110 mg de yoduro de cobre (I), 585 mg de carbonato de potasio y 84 mg de 8-hidroxiquinolina en 8 ml de DMSO se agita toda la noche a temperatura ambiente y después se calienta a 120°C durante 3 horas. El medio de reacción se vierte en 10 ml de una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>OH al 25%, 40 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, y después las dos fases se separan. La fase acuosa se lava dos veces con 40 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 µm), llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano y acetona (100/0 hasta 95/5). Se obtienen 695 mg de 1-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1H-1,2,4-triazol en forma de un sólido beige.
- Se añaden 965 mg de formiato de amonio y 172 mg de Pd/C (10%) a una disolución de 691 mg de 1-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1H-1,2,4-triazol en 14 ml de metanol. El medio de reacción se calienta mediante microondas a 80°C durante 5 minutos. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con metanol. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se recoge con 20 ml de acetato de etilo, 2 ml de agua y 8 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las dos fases se separan, y la fase acuosa se lava 3 veces con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan, con el fin de dar 589 mg de 2-(propan-2-iloxi)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina en forma de un aceite marrón.

Método 9: 4-[3-(2-Metoxietil)-4-metilpiperazin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)anilina

- Se añaden 974 mg de N,N-diisopropiletilamina y 724 mg de 2-(1-metilpiperazin-2-il)etanol a una suspensión de 1 g de 4-fluoro-1-nitro-2-(propan-2-iloxi)benceno en 10 ml de acetonitrilo. El medio de reacción se calienta mediante microondas a 110°C durante 6 horas y después se concentra hasta sequedad a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 micrómetros), llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano y metanol (100/0) hasta (90/10). Se obtienen 1,15 g de 2-{1-metil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperazin-2-il}etanol en forma de un aceite amarillo.
- Se añaden 42 microlitros de cloruro de mesilo a una disolución de 160 mg de 2-{1-metil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperazin-2-il}etanol en 2 ml de diclorometano y 0,2 ml de piridina. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche y después se concentra a vacío, a presión reducida, con el fin de dar 190 mg de metanosulfonato de 2-{1-metil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperazin-2-il}etilo en forma de un aceite de color anaranjado.
- Se añaden 51,1 mg de metóxido de sodio a una disolución de metanosulfonato de 2-{1-metil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperazin-2-il}etilo en 3 ml de metanol. El medio de reacción se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente y después 30 minutos a 90°C en un microondas (CEM). El medio de reacción se concentra hasta sequedad a presión reducida, y se recoge con agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 micrómetros), llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano y metanol (100/0) hasta (80/20). Se obtienen 100 mg de 2-(2-metoxietil)-1-metil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperazina en forma de un aceite amarillo.
- Se añaden 112 mg de formiato de amonio y 10 mg de Pd/C (10%) a una disolución de 100 mg de 2-(2-metoxietil)-1-metil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperazina en 2 ml de metanol. El medio de reacción se calienta mediante microondas a 80°C durante 5 minutos. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con metanol. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se recoge con 10 ml de acetato de etilo y 2 ml de agua. Las dos fases se separan, y la fase acuosa se lava dos veces con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan, de manera que se obtienen 80 mg de 4-[3-(2-metoxietil)-4-metilpiperazin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)anilina en forma de un aceite marrón.

Método 10: 5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina

- Se añaden 24,9 g de carbonato de cesio, 745 mg de acetato de paladio, 2,88 g de (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) y 4,89 g de 1-metilpiperazina a una disolución de 7,62 g de 1-cloro-2-metil-4-nitro-5-(propan-2-iloxi)benceno (preparado según el documento WO2008/073687, p. 31) en 380 ml de dioxano en argón. La mezcla se pone a reflujo durante 5,5 h, y después se enfría hasta la temperatura ambiente. La mezcla se combina con el producto bruto de esa reacción llevada a cabo sobre 1,89 g de 1-cloro-2-metil-4-nitro-5-(propan-2-iloxi)benceno en las mismas condiciones. La mezcla se concentra a vacío, y el residuo se recoge con 100 ml de agua, 200 ml de acetato de etilo y un poco de metanol. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y la fase acuosa se extrae dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 100 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío. El producto bruto se purifica sobre sílice, llevándose a cabo la elución con 0-100% de acetona en diclorometano, de manera que se obtienen 5,60 g de 1-metil-4-[2-metil-4-nitro-5-(propan-2-iloxi)fenil]piperazina en forma de un sólido negro.
- Dos tubos de 20 ml que contienen cada uno una mezcla de 614 mg de 1-metil-4-[2-metil-4-nitro-5-(propan-2-iloxi)fenil]piperazina, 185 mg de Pd al 10% sobre carbono y 793 mg de formiato de amonio en 10 ml de metanol se calientan mediante microondas a 80°C (P 6-7 bares) durante 5 min. El contenido de los tubos se combina y se filtra sobre Clarcel. El Clarcel se lava con metanol, y el filtrado se concentra a vacío. El residuo se recoge con 20 ml de acetato de etilo, 2 ml de agua y 8 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrae tres

veces con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 10 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío, de manera que se obtienen 1,053 g de 5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina en forma de un sólido marrón claro.

Método 11: 6-(1-Metilpiperidin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)piridin-3-amina

5 Se añaden 3,38 g de isopropóxido de sodio a una disolución de 2,6 g de 2,4-dicloro-5-nitropiridina en 39 ml de DMF. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h 15, y se añaden 3,18 g de isopropóxido de sodio. El medio de reacción se agita durante otros 15 minutos, y después la mezcla se vierte en 200 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 micrómetros),  
10 llevándose a cabo la elución con una mezcla de heptano/acetato de etilo (90/10 hasta 80/20). Se obtienen 1,78 g de 2-cloro-5-nitro-4-(propan-2-iloxi)piridina en forma de un sólido amarillo pálido.

Se introducen 800 mg de 2-cloro-5-nitro-4-(propan-2-iloxi)piridina en 62 ml de 1,4-dioxano. Después de rociar durante 10 min. con argón en la mezcla de reacción, se añaden 1,25 g de hidrocloreto de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 6,02 g de carbonato de cesio, 6,2 ml de agua y 467 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla se realiza en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 micrómetros), llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano y metanol (90/10 hasta 80/20). Se obtienen 401 mg de 1'-metil-5-nitro-4-(propan-2-iloxi)-1',2',3',6'-tetrahidro-2,4'-bipiridina en forma de una goma amarilla.  
15  
20

En un tubo de microondas, se introducen 400 mg de 1'-metil-5-nitro-4-(propan-2-iloxi)-1',2',3',6'-tetrahidro-2,4'-bipiridina en 30 ml de metanol. Se añaden 546 mg de formiato de amonio y 333 mg de Pd/C (10%). El medio de reacción se calienta mediante microondas a 80°C durante 5 minutos. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con metanol. El filtrado se concentra a presión reducida, con el fin de dar 380 mg de 6-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)piridin-3-amina en forma de un aceite marrón.  
25

Método 12: 6-(4-Metilpiperazin-1-il)-4-(propan-2-iloxi)piridin-3-amina

Se añaden 383 mg de carbonato de potasio y 185 mg de 1-metilpiperazina a una disolución de 400 mg de 2-cloro-5-nitro-4-(propan-2-iloxi)piridina en 3,7 ml de DMSO. El medio de reacción se calienta durante 1 hora a 105°C. Después de enfriar, la mezcla se realiza en agua, se extrae con acetato de etilo, se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en éter diisopropílico, y el material insoluble se separa por filtración y se seca a vacío, con el fin de dar 481 mg de 1-metil-4-[5-nitro-4-(propan-2-iloxi)piridin-2-il]piperazina en forma de un sólido de color anaranjado.  
30

En un tubo de microondas, se introducen 390 mg de 1-metil-4-[5-nitro-4-(propan-2-iloxi)piridin-2-il]piperazina en 12 ml de metanol. Se añaden 525 mg de formiato de amonio y 210 mg de Pd/C (10%). El medio de reacción se calienta mediante microondas a 80°C durante 5 minutos. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con metanol. El filtrado se concentra a presión reducida, con el fin de dar 340 mg de 6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(propan-2-iloxi)piridin-3-amina en forma de un aceite marrón.  
35

Método 13: 6-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)piridin-3-amina

Se introducen 1,63 g de 6-cloro-3-nitropiridin-2-ol, 66 ml de heptano, 3,175 g de 2-yodopropano y 3,09 g de carbonato de plata. El medio de reacción se calienta mediante microondas a 130°C durante 10 minutos y después se evapora hasta sequedad, se une a sílice y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 µm), llevándose a cabo la elución con una mezcla de heptano y acetato de etilo (90/10). Se obtienen 1,79 g de 6-cloro-3-nitro-2-(propan-2-iloxi)piridina en forma de un sólido beige.  
40

Se introducen 1 g de 6-cloro-3-nitro-2-(propan-2-iloxi)piridina en 78 ml de 1,4-dioxano. Después de rociar durante 10 min. con argón en el medio de reacción, se añaden 2,16 g de hidrocloreto de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 7,5 g de carbonato de cesio, 7,75 ml de agua y 584 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 2 h. La mezcla se concentra a presión reducida y se une a sílice. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 µm), llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano y metanol (90/10 hasta 80/20). Se obtienen 500 mg de 1'-metil-5-nitro-6-(propan-2-iloxi)-1',2',3',6'-tetrahidro-2,4'-bipiridina en forma de una goma de color anaranjado.  
45  
50

En un tubo de microondas, se introducen 300 mg de 1'-metil-5-nitro-6-(propan-2-iloxi)-1',2',3',6'-tetrahidro-2,4'-bipiridina en 22 ml de metanol. Se añaden 410 mg de formiato de amonio y 345 mg de Pd/C (10%). El medio de reacción se calienta mediante microondas a 80°C durante 5 minutos. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con metanol. El filtrado se concentra a presión reducida, con el fin de dar 288 mg de 6-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)piridin-3-amina en forma de una goma marrón.  
55

Método 14: 6-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)piridin-3-amina



Se añaden 463 mg de carbonato de potasio y 224 mg de 1-metilpiperazina a una disolución de 484 mg de 6-cloro-3-nitro-2-(propan-2-iloxi)piridina en 4,45 ml de DMSO. El medio de reacción se calienta durante 1 hora a 105°C. Después de enfriar, la mezcla se realiza en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en éter diisopropílico, y el material insoluble se separa por filtración y se seca a vacío, con el fin de dar 460 mg de 1-metil-4-[5-nitro-6-(propan-2-iloxi)piridin-2-il]piperazina en forma de un sólido amarillo.

En un tubo de microondas, se introducen 500 mg de 1-metil-4-[5-nitro-6-(propan-2-iloxi)piridin-2-il]piperazina en 15 ml de metanol. Se añaden 675 mg de formiato de amonio y 270 mg de Pd/C (10%). El medio de reacción se calienta mediante microondas a 80°C durante 5 minutos. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con metanol. El filtrado se concentra a presión reducida, con el fin de dar 512 mg de 6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)piridin-3-amina en forma de una goma morada.

#### Método 15: 7-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona

Se añaden 2 g de 1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona a una disolución de 25 ml de ácido nítrico al 70% en agua y de 35 ml de ácido sulfúrico enfriado hasta 0°C. El medio de reacción se agita durante 15 minutos a 0°C y después se vierte en agua (250 ml) y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se recoge con éter diisopropílico, y el material insoluble se separa por filtración y se seca a vacío, con el fin de dar 1,04 g de 7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en forma de un sólido beige.

Se añaden 202 mg de NaH (50%) a una disolución de 771 mg de 7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en 20 ml de DMF. El medio de reacción se agita durante 15 minutos, y después se añaden 583 mg de yodometano. La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y después se hace pasar en agua enfriada con hielo y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 µm), llevándose a cabo la elución con una mezcla de heptano/acetato de etilo (80/20 hasta 50/50). Se obtienen 275 mg de 1-metil-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en forma de un sólido amarillo.

En un tubo de microondas, se introducen 275 mg de 1-metil-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en 26 ml de metanol. Se añaden 473 mg de formiato de amonio y 398 mg de Pd/C (10%). El medio de reacción se calienta mediante microondas a 80°C durante 5 minutos. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con metanol. El filtrado se concentra a presión reducida, con el fin de dar 250 mg de 7-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en forma de una goma morada.

#### Método 16: 7-Amino-1-metil-6-(propan-2-iloxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona

Una mezcla de 2,5 g de 5-hidroxi-1-tetralona, 30 ml de acetonitrilo, 5 g de carbonato de cesio y 3,87 ml de 2-yodopropano se calienta durante una hora a 80°C y después se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida, con el fin de dar 4,87 g de 5-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona en forma de un aceite de color anaranjado.

Una mezcla de 4,39 g de 5-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y 1,74 g de azida sódica en 70 ml de TFA se pone a reflujo durante 2 horas. El medio de reacción se vierte en 250 ml de agua, se lleva hasta pH 7 añadiendo carbonato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 µm), llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano y MeOH (100/0 hasta 90/10). Se obtienen 2,87 g de 6-(propan-2-iloxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en forma de un sólido beige.

Se añaden 750 mg de nitrato de potasio, en porciones, a una disolución de 1,3 g de 6-(propan-2-iloxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en 13 ml de anhídrido trifluoroacético llevado de nuevo hasta -5°C. El medio de reacción se agita durante 5 minutos a -5°C y después se vuelve a llevar hasta pH 5 añadiendo una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 µm), llevándose a cabo la elución con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (80/20 hasta 50/50). Se obtienen 450 mg de 7-nitro-6-(propan-2-iloxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en forma de un sólido beige.

Se añaden 91 mg de hidruro de sodio al 50% a una disolución de 445 mg de 7-nitro-6-(propan-2-iloxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en 10 ml de DMF. El medio de reacción se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente, y después se añaden 263 mg de yodometano. El medio de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se vierte en agua enfriada con hielo y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a presión reducida, con el fin de dar 417 mg de 1-metil-7-nitro-6-(propan-2-iloxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en forma de una goma amarilla.

Se añaden 567 mg de formiato de amonio y 478 mg de Pd/C (10%) a una disolución de 416 mg de 1-metil-7-nitro-6-(propan-2-iloxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en 30 ml de metanol. El medio de reacción se calienta mediante microondas a 80°C durante 5 minutos. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con metanol. El filtrado se concentra a presión reducida, con el fin de dar 380 mg de 7-amino-1-metil-6-(propan-2-iloxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en forma de una goma incolora.

#### Método 17: 8-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona

Se añaden 5 g de alfa-tetralona a 18,2 ml de ácido sulfúrico enfriado hasta 0°C, mientras se mantiene la temperatura < 10°C. Se añade una mezcla de 1,87 ml de ácido nítrico al 70% en agua y de 3,65 ml de ácido sulfúrico, mientras se mantiene la temperatura < 10°C. El medio de reacción se agita durante 30 minutos a una temperatura < 10°C y después se agita durante una hora a temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte en agua enfriada con hielo (250 ml). El material insoluble se separa por filtración a vacío y se seca, con el fin de dar 5,2 g de 7-nitro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona en forma de un sólido beige.

Una mezcla de 5 g de 7-nitro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona, 2,18 g de hidrocloreto de hidroxilamina, 4,29 g de acetato de sodio en 90 ml de etanol y 90 ml de agua se pone a reflujo durante una hora. El medio de reacción se vuelve a llevar hasta temperatura ambiente, y se añade una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% hasta que se alcanza un pH de 7. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 µm), llevándose a cabo la elución con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (80/20 hasta 50/50). Se obtienen 1,14 g de (1E)-N-hidroxi-7-nitro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-imina en forma de un sólido amarillo.

Una mezcla de 1,11 g de (1E)-N-hidroxi-7-nitro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-imina y 13 g de ácido polifosfórico se calienta a 125°C durante 16 horas. El medio de reacción se vierte en agua enfriada con hielo y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 549 mg de 8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en forma de un sólido beige.

Se añaden 144 mg de NaH (50%) a una disolución de 549 mg de 8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en 15 ml de DMF. El medio de reacción se agita durante 15 minutos, y después se añaden 187 µl de yodometano. La mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y después se hace pasar en agua enfriada con hielo y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en éter diisopropílico, y el material insoluble se separa por filtración y se seca a vacío, con el fin de dar 405 mg de 1-metil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en forma de un sólido beige.

Se añaden 696 mg de formiato de amonio y 581 mg de Pd/C (10%) a una disolución de 405 mg de 1-metil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en 39 ml de metanol. El medio de reacción se calienta mediante microondas a 80°C durante 5 minutos. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con metanol. El filtrado se concentra a presión reducida, con el fin de dar 422 mg de 8-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en forma de una goma incolora.

#### Método 18: 2-Isopropoxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenilamina

Se introducen sucesivamente en un matraz de fondo redondo de tres bocas, en argón, 3,0 g de 3-hidroxi-4-nitrobenzaldehído, 30 ml de acetonitrilo, 5,9 g de carbonato de cesio y 4,1 ml de 2-yodopropano. La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 17 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtra a través de un filtro de vidrio sinterizado y el filtrado se concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se recoge en una mezcla de 50 ml de acetato de etilo y 15 ml de agua, y después se separa mediante sedimentación. La fase acuosa se separa, y la fase orgánica se lava con 10 ml de agua. La fase orgánica se seca entonces sobre sulfato de magnesio y después se concentra hasta sequedad a presión reducida, de manera que se obtienen 3,6 g de 3-isopropoxi-4-nitrobenzaldehído en forma de un líquido marrón oscuro.

Se añaden 3,25 ml de 1-metilpiperazina a una disolución de 3,06 g de 3-isopropoxi-4-nitrobenzaldehído en 15 ml de tolueno y 0,34 ml de ácido acético en un matraz de fondo redondo de tres bocas en argón. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h, y después se añaden 5 ml de tolueno, seguido de 4,9 g de triacetoxiborohidruro de sodio mediante una espátula. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h, y después se trata con 4,5 ml de metanol y 75 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min., la mezcla se extrae con 30 ml y después con 2 x 50 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, y después se concentran hasta sequedad a presión reducida, con el fin de dar 4,24 g de 1-(3-isopropoxi-4-nitrobenzil)-4-metilpiperazina en forma de un sólido beige.

Una mezcla de 4,2 g de 1-(3-isopropoxi-4-nitrobenzil)-4-metilpiperazina y 420 mg de paladio al 10% sobre carbono en 145 ml de etanol se hidrogena a 25°C en 1 bar durante 3 h. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con etanol. El filtrado se concentra hasta sequedad a presión reducida, con el fin de dar 3,8 g de 2-isopropoxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenilamina en forma de un aceite marrón.

## Método 19: 2-Isopropoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamina

Una mezcla de 5,0 g de 5-bromo-2-fluoronitrobenzoceno, 14,8 g de carbonato de cesio y 35,0 ml de 2-yodopropano se carga en dos tubos de microondas de 20 ml, y se irradian a 60°C con agitación durante 1,5 h, y después se agitan a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se vierte en 400 ml de agua y después se extrae tres veces con 300 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan y después se concentran hasta sequedad a presión reducida. El residuo se vuelve a introducir en un matraz de fondo redondo de una sola boca, en el que se añaden 50 ml de 2-yodopropano y 10,0 g de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 10 min., y después a 60°C durante 3 h, y después se agita a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se vierte entonces en 400 ml de agua y después se extrae tres veces con 400 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan y después se concentran hasta sequedad a presión reducida, de manera que se obtienen 5,6 g de 4-bromo-1-isopropoxi-2-nitrobenzoceno en forma de un aceite marrón.

Una disolución de 1,0 g de 4-bromo-1-isopropoxi-2-nitrobenzoceno en 36 ml de 1,4-dioxano se desgasifica con argón durante 10 min., y después se añaden sucesivamente 0,69 g de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), 0,70 g de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 2,52 g de carbonato de cesio y 0,86 ml de 1-metilpiperazina. El matraz de fondo redondo se enjuaga con 2 ml de dioxano, y la mezcla de reacción se calienta entonces a 90°C durante 43 h. Después de volver a la temperatura ambiente, la mezcla se diluye con 90 ml de acetato de etilo y después se extrae con 90 ml de agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre un cartucho de sílice de 70 g, llevándose a cabo la elución con una mezcla 95/5 v/v después 50/50 v/v de ciclohexano/acetato de etilo, y después con una mezcla 95/5 v/v de diclorometano/metanol a un caudal de 50 ml/min., de manera que se obtienen 0,57 g de 1-(4-isopropoxi-3-nitrofenil)-4-metilpiperazina en forma de un aceite marrón.

Una mezcla de 0,57 g de 1-(4-isopropoxi-3-nitrofenil)-4-metilpiperazina y 65 mg de paladio al 10% sobre carbono en 200 ml de etanol se hidrogena a 25°C en 1 bar durante 22 h. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con metanol. El filtrado se concentra hasta sequedad a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre un cartucho de sílice de 25 g, llevándose a cabo la elución con diclorometano puro y después sucesivamente con mezclas 98/2 y 95/5 v/v de diclorometano/metanol a un caudal de 30 ml/min., de manera que se obtienen 0,32 g de 2-isopropoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamina en forma de un sólido marrón.

## Método 20: (3-Isopropoxi-4-nitrofenil)(tetrahidropiran-4-il)amina

Una mezcla de 0,75 g de 5-fluoro-1-nitro-2-(propan-2-ilo)benzoceno, 0,42 g de 4-aminotetrahidropirano y 0,8 g de carbonato de potasio en 6 ml de DMSO se agita a 50°C toda la noche. La mezcla se diluye con 100 ml de agua y se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y después se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre una columna de sílice de 50 g, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5 v/v), de manera que se obtienen 0,69 g de (3-isopropoxi-4-nitrofenil)(tetrahidropiran-4-il)amina en forma de una espuma amarilla.

Una mezcla de 0,69 g de (3-isopropoxi-4-nitrofenil)(tetrahidropiran-4-il)amina y 0,1 g de paladio al 10% sobre carbono en una mezcla de 30 ml de etanol y 10 ml de diclorometano se hidrogena a 22°C en 2 bares durante 15 h. La mezcla se filtra, y el filtrado se concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre una columna de sílice de 50 g, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5 v/v), de manera que se obtienen 0,4 g de (3-isopropoxi-4-nitrofenil)(tetrahidropiran-4-il)amina en forma de un aceite morado.

## Método 21: 2-Isopropoxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamina

Se introducen sucesivamente 1,23 g de carbonato de potasio, 14,6 g de carbonato de cesio, 22 ml de dimetilformamida y 1,0 g de 2-bromo-6-nitrofenol en un matraz de fondo redondo de tres bocas en argón. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 min., y después se añaden 0,91 ml de 2-yodopropano de una vez. El matraz de fondo redondo se enjuaga con 10 ml de dimetilformamida, y después la mezcla de reacción se calienta a 40°C durante 48 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se trata con 50 ml de agua y se extrae cuatro veces con 30 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan y se lavan con 30 ml de salmuera saturada y después con 30 ml de agua. La fase orgánica se seca entonces sobre sulfato de magnesio y después se concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre un cartucho de sílice de 30 g, llevándose a cabo la elución con una mezcla 95/5 v/v de ciclohexano/acetato de etilo a un caudal de 30 ml/min., de manera que se obtienen 1,04 g de 1-bromo-2-isopropoxi-3-nitrobenzoceno en forma de un aceite amarillo.

Una disolución de 1,04 g de 1-bromo-2-isopropoxi-3-nitrobenzoceno en 37 ml de 1,4-dioxano se desgasifica con argón durante 10 min., y después se añaden sucesivamente 0,72 g de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), 0,73 g de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 2,62 g de carbonato de cesio y 0,90 ml de 1-metilpiperazina. El matraz de fondo redondo se enjuaga con 3 ml de dioxano, y después la mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 19 h. Después de volver a la temperatura ambiente, la mezcla se diluye con 90 ml de acetato de etilo y después se extrae con 90 ml de agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre un cartucho de

silíce de 90 g, llevándose a cabo la elución con una mezcla 98/2 v/v de diclorometano/metanol, a un caudal de 50 ml/min., de manera que se obtienen 0,31 g de 1-(2-isopropoxi-3-nitrofenil)-4-metilpiperazina en forma de un aceite marrón.

5 Una mezcla de 0,80 g de 1-(2-isopropoxi-3-nitrofenil)-4-metilpiperazina y 91 mg de paladio al 10% sobre carbono en 300 ml de etanol se hidrogena a 25°C en 1 bar durante 22 h. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con etanol. El filtrado se concentra hasta sequedad a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre un cartucho de silíce de 50 g, llevándose a cabo la elución con diclorometano puro y después sucesivamente con mezclas 98/2 y 95/5 v/v de diclorometano/metanol a un caudal de 30 ml/min., de manera que se obtienen 0,60 g de 2-isopropoxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamina en forma de un polvo amarillo.

10 Método 22: 2-Isopropoxi-N4-(1-metilpiperidin-4-il)benzeno-1,4-diamina

15 Se añaden sucesivamente 1,7 g de carbonato de potasio y 1,0 g de 4-amino-1-metilpiperidina a una disolución de 1,6 g de 4-fluoro-2-isopropoxi-1-nitrobenzeno en 13,5 ml de dimetil sulfóxido. La mezcla de reacción se calienta a 120°C durante 3 h y después se enfría hasta la temperatura ambiente y se vierte en una mezcla de 150 ml de agua enfriada con hielo y 100 ml de acetato de etilo. Después de sedimentar, la fase orgánica se separa, y la fase acuosa se extrae dos veces con 70 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio y después se concentran hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre un cartucho de silíce de 90 g, llevándose a cabo la elución con una mezcla 97,5/2/0,5 v/v/v de diclorometano/metanol/amoníaco acuoso al 20% a un caudal de 50 ml/min., de manera que se obtienen 1,5 g de (3-isopropoxi-4-nitrofenil)(1-metilpiperidin-4-il)amina en forma de un aceite amarillo brillante.

20 Una mezcla de 1,49 g de (3-isopropoxi-4-nitrofenil)(1-metilpiperidin-4-il)amina y 150 mg de paladio al 10% sobre carbono en 60 ml de etanol se hidrogena a 25°C en 1 bar durante 3 h. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con etanol. El filtrado se concentra hasta sequedad a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre un cartucho de silíce de 70 g, llevándose a cabo la elución con una mezcla 96,5/3/0,5 v/v/v de diclorometano/metanol/amoníaco acuoso al 28% a un caudal de 50 ml/min., de manera que se obtienen 0,9 g de 2-isopropoxi-N4-(1-metilpiperidin-4-il)benzeno-1,4-diamina en forma de un líquido marrón.

25 Método 23: 7-[4-Amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,7-diazaespiro[4,4]nonano-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo

30 Una mezcla de 3,0 g de 1,7-diazaespiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo y 2,64 g de 4-fluoro-1-nitro-2-(propan-2-iloxi)benzeno (obtenido según el método 6), y 2,75 g de carbonato de potasio en DMSO se agita a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se recoge con acetato de etilo y se lava dos veces con 10 volúmenes de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a vacío. El producto bruto se purifica sobre 120 g de silíce, llevándose a cabo la elución con diclorometano, de manera que se obtienen 3,40 g de 7-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,7-diazaespiro[4,4]nonano-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de un sólido amarillo oscuro.

35 Una mezcla de 400 mg de 7-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,7-diazaespiro[4,4]nonano-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo, 592 mg de hidrato de hidrazina y 52,5 mg de paladio al 10% sobre carbono en 10 ml de etanol se pone a reflujo durante 1 h. La mezcla se filtra, y el filtrado se concentra a presión reducida, de manera que se obtienen 365 mg de 7-[4-amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,7-diazaespiro[4,4]nonano-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de una goma malva.

Método 24: 4-(1-Metil-1,7-diazaespiro[4,4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina

40 Una mezcla de 1,42 g de 4-fluoro-1-nitro-2-(propan-2-iloxi)benzeno, 1,0 g de 1-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonano y 1,48 g de carbonato de potasio en 10 ml de DMSO se agita a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se diluye con 160 ml de agua y se extrae tres veces con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío. El residuo oleoso amarillo se purifica sobre silíce, con un gradiente de elución con diclorometano/metanol (100/0 después 90/10), de manera que se obtienen 160 mg de 1-metil-7-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,7-diazaespiro[4,4]nonano en forma de un aceite de color anaranjado.

45 Una mezcla de 160 mg de 1-metil-7-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,7-diazaespiro[4,4]nonano, 301 mg de hidrato de hidrazina y 27 mg de paladio al 10% sobre carbono en 30 ml de etanol se calienta a 80°C (baño) durante 2 h. La mezcla se filtra, y el filtrado se concentra a vacío, de manera que se obtienen 141 mg de 4-(1-metil-1,7-diazaespiro[4,4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina en forma de un aceite marrón.

50 Método 25: 4-(1-Etil-1,7-diazaespiro[4,4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina

55 Se añaden 0,33 ml de ácido trifluoroacético a una disolución de 300 mg de 7-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,7-diazaespiro[4,4]nonano-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en 30 ml de diclorometano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, y después se añaden nuevamente 3 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 15 horas, la mezcla de reacción se realiza en 50 ml de una disolución saturada de carbonato de potasio. La fase acuosa se extrae tres veces con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran hasta sequedad a presión reducida, con el fin de dar un aceite amarillo. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, llevándose a

cabo la elución con diclorometano/metanol (100/0 hasta 95/5), de manera que se obtienen 221 mg de 7-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,7-diazaespiro[4,4]nonano en forma de un sólido amarillo.

Se añade 1,0 ml de acetaldehído a una disolución de 500 mg de 7-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,7-diazaespiro[4,4]nonano en 20 ml de 1,4-dicloroetano, enfriado en un baño de agua enfriada con hielo. Después de 30 minutos, se añaden 1,12 g de triacetoxiborohidruro de sodio en porciones pequeñas, y la mezcla se deja volver a la temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Después se añade 1 ml de acetaldehído y la mezcla se agita durante 7 h. La mezcla se concentra hasta sequedad a presión reducida, y el residuo se diluye en 100 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava tres veces con 50 ml de agua, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con un gradiente de diclorometano/isopropanol: 100/0 hasta 50/50, y después mediante cromatografía adicional sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con un gradiente de diclorometano/acetona: 100/0 hasta 50/50, de manera que se obtiene un aceite amarillo. Este aceite se recoge con éter, y el precipitado obtenido se separa por filtración. El filtrado se concentra hasta sequedad a presión reducida, con el fin de dar 250 mg de 1-etil-7-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,7-diazaespiro[4,4]nonano en forma de un aceite amarillo.

Una mezcla de 250 mg de 1-etil-7-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,7-diazaespiro[4,4]nonano, 450 mg de hidrato de hidrazina y 40 mg de paladio al 10% sobre carbono en 10 ml de etanol se calienta a 80°C (baño) durante 4 h 30 min. Después se añaden 450 mg de hidrato de hidrazina, y el reflujo se mantiene durante 1 h. La mezcla se filtra, y el filtrado se concentra a vacío, de manera que se obtienen 230 mg de 4-(1-etil-1,7-diazaespiro[4,4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina en forma de un aceite marrón.

Método 26: 4-[(8aR)-Hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(propan-2-iloxi)anilina

Una mezcla de 1,0 g de 4-fluoro-1-nitro-2-(propan-2-iloxi)benceno, 634 mg de (R)-1,4-diazabicyclo[4,3,0]nonano y 1,04 g de carbonato de potasio en 7 ml de DMSO se agita a temperatura ambiente durante 21 horas. El medio de reacción se realiza en 15 ml de agua, y después la mezcla se extrae tres veces con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío, de manera que se obtienen 1,44 g de (8aR)-2-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]octahidropirrolol[1,2-a]pirazina en forma de un residuo oleoso de color anaranjado.

Una mezcla de 1,38 g de (8aR)-2-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]octahidropirrolol[1,2-a]pirazina, 2,72 g de hidrato de hidrazina y 240 mg de paladio al 10% sobre carbono (240 mg, 5% en moles) en 30 ml de etanol se calienta a 80°C (baño) durante 1 h 30. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el filtrado se concentra a vacío, de manera que se obtienen 1,23 g de 4-[(8aR)-hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(propan-2-iloxi)anilina en forma de un aceite morado.

Método 27: 2-{4-[4-Amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-1-il}etanol

Una mezcla de 100 mg de 4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piridina (véase el método 1) y 0,075 ml de 2-yodoetanol en 1,7 ml de acetonitrilo se calienta a 85°C (baño) durante 1 h. Después se añaden 75 µl de 2-yodoetanol, y el calentamiento se continúa durante 15 h a 91°C. La mezcla se concentra entonces a vacío, de manera que se obtiene un sólido que se recoge con 10 ml de éter etílico. La mezcla heterogénea resultante se filtra, y el sólido se enjuaga con éter etílico y se seca a presión reducida, de manera que se obtienen 147 mg de yoduro de 1-(2-hidroxi)etil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piridinio en forma de un sólido. Se añaden 44 g de borohidruro de sodio, a una temperatura de alrededor de 0°C (baño de hielo/agua) a una disolución de 0,142 g de yoduro de 1-(2-hidroxi)etil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piridinio en 2,6 ml de metanol. Después de 30 minutos, se añaden unas pocas gotas de agua, y la mezcla se deja volver a la temperatura ambiente. La mezcla se concentra hasta sequedad a presión reducida y después se diluye con 150 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con 120 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después con 70 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se concentra hasta sequedad a presión reducida, de manera que se obtienen 90 mg de 2-{4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il}etanol.

Una mezcla de 150 mg de paladio al 10% sobre carbono y 400 mg de 2-{4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il}etanol en 15 ml de etanol se calienta a 80°C con agitación. Después se añaden 1,25 g de formiato de amonio en dos porciones. Después de agitar a 80°C durante 1 h, la mezcla se deja volver a la temperatura ambiente y se filtra sobre Clarcel. El Clarcel se enjuaga con 200 ml de etanol, y el filtrado se concentra a vacío, de manera que se obtiene un residuo que se solubiliza en 150 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava tres veces con 70 ml de una disolución saturada de carbonato de potasio, y la fase acuosa se extrae dos veces con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío, de manera que se obtienen 330 mg de 2-{4-[4-amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-1-il}etanol, usado sin purificación adicional.

Método 28: (3R)-1-[4-Amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]-N-metil-N-(oxetan-3-il)piperidin-3-amina

Una mezcla de 3,0 g de 4-fluoro-1-nitro-2-(propan-2-iloxi)benceno, 5,0 g de (R)-3-Boc-aminopiperidina y 3,12 g de carbonato de potasio en 28 ml de DMSO se agita a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se diluye con 30

- 5 ml de agua y se extrae tres veces con 60 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano/acetato de etilo (98/2 hasta 90/10), de manera que se obtienen 5,71 g de {(3R)-1-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-3-il}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de un sólido amarillo.
- 10 Se añaden 6,25 ml de ácido trifluoroacético, a una temperatura de alrededor de 20°C, a 5,32 g de {(3R)-1-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-3-il}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo en disolución en 106 ml de diclorometano, y la mezcla se deja agitar durante 15 h. Se añaden otros 2 ml de ácido trifluoroacético y la agitación se continúa durante 1 h. La mezcla se concentra a presión reducida, de manera que se obtiene un residuo oleoso que se precipita añadiendo éter etílico. El sólido obtenido se separa por filtración y después se lava con éter etílico, de manera que se obtienen 5,42 g de trifluoroacetato de (3R)-1-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-3-amina en forma de un sólido amarillo.
- 15 Se añaden 5,11 g de trifluoroacetato de (3R)-1-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-3-amina a 40 ml de una disolución saturada de carbonato de potasio, y después la mezcla se extrae tres veces con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío con el fin de dar 3,60 g de (3R)-1-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-3-amina en forma de un sólido amarillo.
- 20 Se añaden 2 ml de 3-oxetanona, a una temperatura de alrededor de 20°C, a una disolución de 1,50 g de (3R)-1-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-3-amina en 54 ml de 1,4-dicloroetano, en una atmósfera de argón. Después de agitar la mezcla, se añaden 3,69 g de triacetoxiborohidruro de sodio en porciones pequeñas, y la mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 3 h. Después de volver a la temperatura ambiente, se añaden 70 ml de una disolución diluida de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae dos veces con 80 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío, de manera que se obtiene un residuo oleoso de color anaranjado. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano/isopropanol (98/2 hasta 94/6), de manera que se obtienen 1,2 g de (3R)-1-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-N-(oxetan-3-il)piperidin-3-amina en forma de una goma de color anaranjado.
- 25 Se añaden 65 µl de yodometano, a una temperatura de alrededor de 20°C, en una atmósfera de argón y con agitación magnética, a una mezcla de 293 mg de (3R)-1-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-N-(oxetan-3-il)piperidin-3-amina y 427 mg de carbonato de cesio en 8 ml de DMF anhidra. Después de agitar durante 3 horas, se añaden 100 µl de yodometano, y la mezcla se deja agitar durante otras 2 h. Después se añaden 10 ml de agua, y la mezcla se extrae entonces tres veces con 15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío con el fin de dar un residuo amarillo oleoso. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando un eluyente de diclorometano/metanol (98/2), de manera que se obtienen 47 mg de (3R)-N-metil-1-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-N-(oxetan-3-il)piperidin-3-amina en forma de un sólido amarillo-anaranjado.
- 30 Se añaden 24 mg de paladio sobre carbono (10%) y después 0,269 ml de hidrato de hidrazina a una disolución de 161 mg de (3R)-N-metil-1-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-N-(oxetan-3-il)piperidin-3-amina en 4 ml de etanol. Esta mezcla se calienta a entre 85°C/90°C con agitación magnética durante 1 h 30, después se añaden 24 mg de paladio sobre carbono (10%), mientras se continúa el reflujo durante 2 h. Nuevamente se añaden 24 mg de paladio sobre carbono (10%) y 0,269 ml de hidrato de hidrazina. La mezcla se calienta durante 1 h a 85°C/90°C, y después se deja volver a la temperatura ambiente, y la mezcla se filtra a través de un embudo de vidrio sinterizado Whatman AutoCup. El filtrado se concentra a vacío de manera que se obtienen 136 mg de (3R)-1-[4-amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]-N-metil-N-(oxetan-3-il)piperidin-3-amina en forma de un sólido amarillo anaranjado que se usa para la etapa posterior sin purificación adicional.
- 35 R<sub>f</sub> = 0,61 (TLC, soporte de sílice), eluyente de diclorometano/MeOH (95/5), UV 254 nm.
- 40 Método 29: 4-[5-Amino-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo
- 45 Se añaden 1,82 ml de trietilamina a una disolución de 3,18 g de éster terc-butílico del ácido 4-(2-cianoacetil)piperidin-1-carboxílico y 1,41 g de hidrocloreto de isopropilhidrazina en 70 ml de etanol en una atmósfera de argón. La mezcla se pone a reflujo con agitación magnética durante 3 horas, y después se concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se recoge en una mezcla de 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo, y después la fase orgánica se lava dos veces con 100 ml de agua. Las fases acuosas combinadas se extraen dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida, de manera que se obtienen 3,9 g de 4-[5-amino-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de un sólido.
- 50 Método 30: 1-(Propan-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina
- 55 Se introducen 26,8 ml de una disolución 1 M de LiHMDS en THF en 25 ml de THF anhidro en una atmósfera de argón. La mezcla se mantiene a una temperatura de alrededor de -78°C, y después se añaden 1,47 ml de acetonitrilo en disolución en 3 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se sigue agitando a -78°C durante 40 minutos, y después se añade una disolución de 3,0 g de tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo en 3 ml de THF. Después de agitar durante 2 horas a -78°C, la mezcla se deja volver a la temperatura ambiente durante 15 horas y

se diluye entonces con 200 ml de una mezcla de agua/hielo. El pH se ajusta a un valor de alrededor de 3 añadiendo HCl 2N, y después la mezcla se extrae tres veces con 150 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran hasta sequedad a presión reducida, con el fin de dar 3,18 g de 3-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanonitrilo en forma de un aceite marrón claro.

- 5 Se añaden 0,43 ml de trietilamina a una disolución de 640 mg de 3-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanonitrilo y 347 mg de hidrocloreuro de isopropilhidrazina en 8 ml de etanol en una atmósfera de argón. La mezcla se pone a reflujo con agitación magnética durante 1 h y después se concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se recoge en 100 ml de acetato de etilo, y la fase orgánica se lava dos veces con 40 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extraen dos veces con 50 ml de acetato de etilo.
- 10 Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida, de manera que se obtienen 536 mg de 1-(propan-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

#### Método 31: 4-Metoxi-2-(propan-2-iloxi)anilina

- Una mezcla de 5,0 g de 4-fluoro-1-nitro-2-(propan-2-iloxi)benceno, 4,07 g de metóxido de sodio y 200 mg de 18C6 en 100 ml de metanol se calienta a 65°C durante 2 h. Después la mezcla se concentra, y el residuo se recoge con una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran hasta sequedad a presión reducida, de manera que se obtienen 5,0 g de 1-nitro-4-metoxi-2-(propan-2-iloxi)benceno.
- 15

- Una disolución de 5,0 g de 1-nitro-4-metoxi-2-(propan-2-iloxi)benceno en 300 ml de metanol se hidrogena sobre 2,5 g de óxido de platino a una presión de hidrógeno de 15 bares, durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtra, y el filtrado se concentra hasta sequedad a presión reducida, de manera que se obtienen 4,36 g de 4-metoxi-2-(propan-2-iloxi)anilina.
- 20

#### Método 32: 4-Cloro-2-(propan-2-iloxi)anilina

- Una mezcla de 1,0 g de 4-cloro-2-fluoronitrobenceno y 9,3 g de carbonato de cesio en 10 ml de 2-propanol se calienta a 60°C durante 24 h. Después la mezcla se concentra, y el residuo se recoge con 100 ml de una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 50 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purifica sobre 90 g de sílice, llevándose a cabo la elución con 95/5 heptano/acetato de etilo, de manera que se obtienen 885 mg de 4-cloro-1-nitro-2-(propan-2-iloxi)benceno en forma de un sólido amarillo.
- 25

- 30 Una mezcla de 2,55 g de 4-cloro-1-nitro-2-(propan-2-iloxi)benceno en 40 ml de ácido acético se calienta a 50°C, y después se añaden 7 ml de agua y 2,64 g de hierro en polvo. La mezcla se agita durante 1 h a 50°C, y después se enfría hasta la temperatura ambiente y se filtra sobre Celite. La Celite se enjuaga tres veces con 20 ml de metanol, y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en 50 ml de hidróxido de sodio 1 N y 50 ml de diclorometano. La fase acuosa se extrae dos veces con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran hasta sequedad a presión reducida, de manera que se obtienen 2,25 g de 4-cloro-2-(propan-2-iloxi)anilina en forma de un aceite verde.
- 35

#### Método 33: 4-(4-Metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina

- Una mezcla de 250 mg de 4-bromo-1-nitro-2-(propan-2-iloxi)benceno, 1,13 g de carbonato de cesio, 197 mg de N-metilhomopiperazina, 47,5 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 50 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno en 5 ml de 1,4-dioxano se calienta mediante microondas en un tubo cerrado herméticamente, a 150°C durante 30 min., y después a 200°C durante 10 min. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se filtra sobre Clarcel. El Clarcel se lava con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purifica sobre 12 g de sílice, llevándose a cabo la elución con 0-5% de metanol en diclorometano, de manera que se obtienen 110 mg de 4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(propan-2-iloxi)nitrobenceno en forma de un aceite de color anaranjado.
- 40
- 45

- Una disolución de 267 mg de 4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(propan-2-iloxi)nitrobenceno en 90 ml de metanol se hidrogena usando un H-cube, sobre un cartucho de paladio al 10% sobre carbono, a un caudal de 1 ml/min. La disolución hidrogenada se concentra a presión reducida, de manera que se obtienen 220 mg de 4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina en forma de un aceite gris.
- 50

#### Método 34: 7-Amino-1-metil-8-(propan-2-iloxi)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-ona

- Una suspensión de 2,0 g de 7-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona, 4,04 g de carbonato de cesio y 3,15 ml de 2-yodopropano en 23 ml de acetonitrilo se calienta durante 1 hora a 80°C. El medio de reacción se vuelve a llevar hasta la temperatura ambiente y después se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge con 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a presión reducida, de manera que se obtienen 2,24 g de 7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona en forma de un aceite de color anaranjado.
- 55

- Se añaden 900 mg de azida sódica a temperatura ambiente a una disolución de 2,24 g de 7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona en 35 ml de ácido trifluoroacético. El medio de reacción se pone a reflujo durante 3 horas y después se vuelve a llevar hasta la temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte en 100 ml de agua, y el pH se ajusta hasta pH 7 añadiendo carbonato de sodio. La mezcla se extrae dos veces con 100 ml de acetato de etilo.
- 5 Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano y después con una mezcla de diclorometano/metanol (9/1), de manera que se obtienen 346 mg de 8-(propan-2-iloxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en forma de un aceite de color anaranjado.
- Se añaden 460 mg de nitrato de potasio a una disolución de 797 mg de 8-(propan-2-iloxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en 8 ml de anhídrido trifluoroacético, enfriado hasta -5°C. El medio de reacción se agita durante 5 minutos a -5°C, se vuelve a llevar hasta pH 7 añadiendo una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y después se extrae con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de heptano/acetato de etilo (1/1), de manera que se obtienen 489 mg de 7-nitro-8-(propan-2-iloxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en forma de un sólido amarillo.
- 10
- 15
- Se añaden 100 mg de hidruro de sodio al 60% a una disolución de 485 mg de 7-nitro-8-(propan-2-iloxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en 8 ml de DMF, enfriada hasta 0°C. El medio de reacción se agita durante 5 minutos, y después se añaden 263 mg de yodometano. El medio de reacción se vuelve a llevar hasta la temperatura ambiente y se agita durante 1 hora a esta temperatura. El medio de reacción se vierte en 100 ml de agua enfriada con hielo, y la mezcla se extrae con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de heptano/acetato de etilo (1/1), de manera que se obtienen 318 mg de 1-metil-7-nitro-8-(propan-2-iloxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en forma de un sólido amarillo.
- 20
- 25
- En un tubo de microondas, se introducen 316 mg de 1-metil-7-nitro-8-(propan-2-iloxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en 20 ml de metanol. Se añaden 443 mg de formiato de amonio y 363 mg de Pd/C (10%). El medio de reacción se calienta mediante microondas a 80°C durante 5 minutos. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con metanol. El filtrado se concentra a presión reducida, de manera que se obtienen 280 mg de 7-amino-1-metil-8-(propan-2-iloxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona en forma de una goma incolora.
- Método 35: 4-(1,2,2,6,6-Pentametilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina
- 30 Se añaden 180 µl de formaldehído y 3,4 ml de ácido fórmico a una disolución de 500 mg de 2,2,6,6-tetrametil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (obtenida según el método 2) en 15 ml de DMSO. El tubo se calienta mediante microondas a 100°C durante 5 minutos. Después de enfriar, la mezcla se realiza en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante
- 35 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5), de manera que se obtienen 230 mg de 1,2,2,6,6-pentametil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina en forma de un aceite amarillo.
- En un tubo de microondas, se introducen 230 mg de 1,2,2,6,6-pentametil-4-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina en 11,5 ml de metanol. Se añaden 262 mg de formiato de amonio y 221 mg de Pd/C (10%). El medio de reacción se calienta mediante microondas a 80°C durante 5 minutos. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con metanol. El filtrado se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica mediante
- 40 cromatografía ultrarrápida sobre alúmina, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (98/2), de manera que se obtienen 120 mg de 4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina en forma de un aceite amarillo.
- Método 36: 4-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina
- 45 Se introducen 1,02 g de 3-yodo-1-metil-1H-pirazol en 33 ml de 1,4-dioxano. Después de rociar con argón durante 10 min. en el medio de reacción, se añaden 1,5 g de 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (obtenido como en el método 2), 4,77 g de carbonato de cesio, 6,5 ml de agua y 179 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). El medio de reacción se calienta durante 1 hora a 90°C y después se diluye con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante
- 50 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano y después con una mezcla de diclorometano/metanol (98/2), con el fin de dar 865 mg de 1-metil-3-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1H-pirazol en forma de un aceite naranja.
- 55 En un tubo de microondas, se introducen 860 mg de 1-metil-3-[4-nitro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1H-pirazol en 30 ml de metanol. Se añaden 1,25 g de formiato de amonio y 1,05 g de Pd/C (10%). El medio de reacción se calienta mediante microondas a 80°C durante 3 veces 7 minutos. La mezcla se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con metanol. El filtrado se concentra a presión reducida, y el residuo se recoge con 30 ml de acetato de etilo y 3 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante
- 60 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de



## ES 2 577 382 T3

diclorometano/metanol (95/5), de manera que se obtienen 110 mg de 4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina en forma de un aceite morado.

Los compuestos (IIIa) obtenidos según el Ejemplo 8 (métodos 1 a 36) se describen en la Tabla 2.

Tabla 2:

Compuestos IIIa	Nombre	Método
IIIa-1	2-Metoxi-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]anilina	WO2009/020990 p92
IIIa-2	2-Metoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina	Análogamente a WO2008/073687 p48
IIIa-3	4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 1
IIIa-4	4-[4-amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo	Method 5
IIIa-5	2-(Propan-2-iloxi)-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]anilina	Method 1
IIIa-6	4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 2
IIIa-7	5-Metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	WO2008/073687 p48
IIIa-8	4-(5-Metoxi-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 3
IIIa-9	2-(Propan-2-iloxi)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)anilina	Method 2
IIIa-10	4-(1,2,2,6,6-Pentametilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 35
IIIa-11	4-[4-amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]-2,6-dimetilpiperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo	Method 2
IIIa-12	2-etil-4-[4-(formilamino)-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo	Method 2
IIIa-13	4-[2-Etil-1-metilpiperidin-4-il]-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 35
IIIa-14	(cis)-4-[4-Amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1-metilpiperidin-3-ol	Method 4
IIIa-15	4-[4-(formilamino)-3-(propan-2-iloxi)fenil]-2-(propan-2-il)piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo	Method 2
IIIa-16	2-{4-[4-Amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-1-il}etanol	Method 27
IIIa-17	5-Fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 1
IIIa-18	2-Metoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-3-il)anilina	Method 1
IIIa-19	4-(1-Etilpiperidin-3-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 1
IIIa-20	4-(Octahidroindolizin-8-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 2
IIIa-21	2-Metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]anilina	US2006/46990 p6
IIIa-22	2-Metil-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]anilina	Method 6
IIIa-23	2-Metoxi-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]anilina	WO2009/020990 p102
IIIa-24	2-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina	WO2004/080980 p138
IIIa-25	4-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 6
IIIa-26	5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 10
IIIa-27	4-(3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 6
IIIa-28	2-(Propan-2-iloxi)-4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)anilina	Method 35

ES 2 577 382 T3

Compuestos Illa	Nombre	Método
Illa-29	4-(5,6-Dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 6
Illa-30	2-{4-[4-Amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1-metilpiperazin-2-il}etanol	Method 6
Illa-31	4-[3-(2-Metoxietil)-4-metilpiperazin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 9
Illa-32	4-(4-Metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 33
Illa-33	4-[(1S,4S)-5-Metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 6
Illa-34	1-[4-Amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina	Method 6
Illa-35	1-[4-Amino-2-metil-5-(propan-2-iloxi)fenil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina	Method 7
Illa-36	1-[4-Amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]-N,N-dietilpirrolidin-3-amina	Method 6
Illa-37	4-(1 H-Imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 6
Illa-38	4-(2-Metil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 6
Illa-39	5-Metil-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 8
Illa-40	4-(4-Metil-1H-im idazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 6
Illa-41	4-(2,4-Dimetil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 6
Illa-42	2-(Propan-2-iloxi)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina	Method 8
Illa-43	N-4--metil-2-(propan-2-iloxi)-N-4--[2-(pirrolidin-1-il)etil]benceno-1,4-diamina	Method 6
Illa-44	4-[(8aR)-Hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 26
Illa-45	7-[4-amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo	Method 23
Illa-46	4-(1-Etil-1,7-diazaespiro[4.4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 25
Illa-47	(3R)-1-[4-Amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]-N-metil-N-(oxetan-3-il)piperidin-3-amina	Method 28
Illa-48	4-(3-Metoxipiridin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 3
Illa-49	4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 36
Illa-50	4-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 36
Illa-51	4-Metoxi-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 31
Illa-52	8-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona	Method 17
Illa-53	7-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona	Method 15
Illa-54	6-(4-Metilpiperazin-1-il)-4-(propan-2-iloxi)piridin-3-amina	Method 12
Illa-55	6-(1-Metilpiperidin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)piridin-3-amina	Method 11
Illa-56	6-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)piridin-3-amina	Method 14
Illa-57	6-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)piridin-3-amina	Method 13
Illa-58	4-[5-amino-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo	Method 29

Compuestos IIIa	Nombre	Método
IIIa-59	3-[5-(formilamino)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo	Method 29
IIIa-60	1-Fenil-1H-pirazol-5-amina	[827-85-7]
IIIa-61	3-Ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina	[175137-45-8]
IIIa-62	1-(Propan-2-il)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina	Method 29
IIIa-63	3-Ciclopropil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-amina	Method 29
IIIa-64	3-Metil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-amina	[1124-16-9]
IIIa-65	7-Amino-1-metil-6-(propan-2-iloxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona	Method 16
IIIa-66	4-[(4-Metilpiperazin-1-il)metil]-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 18
IIIa-67	4-(3,5-Dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 8
IIIa-68	5-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 19
IIIa-69	2-(Propan-2-iloxi)-N-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benceno-1,4-diamina	Method 20
IIIa-70	Acetato de 1-[4-amino-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-4-ilo	Method 7
IIIa-71	4-(1-Metilpirrolidin-3-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 2
IIIa-72	1-(Propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina	Method 30
IIIa-73	N-4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)benceno-1,4-diamina	Method 22
IIIa-74	4-(5-amino-1-ciclobutil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo	Method 29
IIIa-75	3-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 21
IIIa-76	5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-7-amina	Análogamente a US20100173823 p36
IIIa-77	4-(4-Etilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 6
IIIa-78	7-Amino-1-metil-8-(propan-2-iloxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona	Method 34
IIIa-79	4-Cloro-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 32
IIIa-80	4-(1-Metil-1,7-diaespiro[4.4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina	Method 6

#### IV - FORMACIÓN DE LOS COMPUESTOS de FORMULA (IIIb) (Ejemplo 9)

##### **Ejemplo 9.1: N-[4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida**

5 Una disolución de 12,3 g de anhídrido acético se añade lentamente a 19 ml de ácido fórmico a temperatura ambiente. Después de una hora de agitación, se añade gota a gota una disolución de 6,0 g de 4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina en 28 ml de ácido fórmico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentra a vacío y se recoge con agua. La fase acuosa se neutraliza con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae tres veces con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío. El producto bruto se tritura con éter etílico, y el sólido se  
10 se separa por filtración, de manera que se obtienen 5,0 g de N-[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida.

##### **Ejemplo 9.2: N-[5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida**

ES 2 577 382 T3

5 Una mezcla de 0,53 g de 5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)anilina en 5,7 ml de ácido fórmico se pone a reflujo durante 20 h. La mezcla se enfría, se diluye con agua y se neutraliza con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a vacío. El producto bruto se purifica sobre 50 g de sílice, llevándose a cabo la elución con metanol en diclorometano (97/3 y 1% de NH<sub>4</sub>OH), de manera que se obtienen 0,56 g de N-[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida.

Los compuestos (IIIb) obtenidos según el Ejemplo 9 se describen en la Tabla 3.

Tabla 3:

Compuestos IIIb	Nombre	Método MS	MH <sup>+</sup>	Tr
IIIb-1	N-{2-Metoxi-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]fenil}formamida	D	277	0,83
IIIb-2	N-[2-Metoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]formamida	A	263	0,28
IIIb-3	N-[4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	277	0,37
IIIb-4	4-[4-(formilamino)-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo	A	363	1,08
IIIb-5	N-{2-(Propan-2-iloxi)-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]fenil}formamida	A	305	0,44
IIIb-6	N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	303	0,55
IIIb-7	N-[5-Metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	291	0,39
IIIb-8	N-[4-(5-Metoxi-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	305	0,40
IIIb-9	N-[2-(Propan-2-iloxi)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)fenil]formamida	A	319	0,52
IIIb-10	N-[4-(1,2,2,6,6-Pentametilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	333	0,48
IIIb-11	4-[4-(formilamino)-3-(propan-2-iloxi)fenil]-2,6-dimetilpiperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo	C	391	6,28
IIIb-12	2-etil-4-[4-(formilamino)-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo	C	391	6,26
IIIb-13	N-[4-(2-Etil-1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	305	0,55
IIIb-14	(cis)-Formiato de 4-[4-(formilamino)-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1-metilpiperidin-3-ilo	A	321	0,33 y 0,36
IIIb-15	4-[4-(formilamino)-3-(propan-2-iloxi)fenil]-2-(propan-2-il)piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo	A	405	1,19
IIIb-16	formiato de 2-{4-[4-(formilamino)-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-1-il}etilo	A	335	0,39
IIIb-17	N-[5-Fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	295	0,41
IIIb-18	N-[2-Metoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil]formamida	A	263	0,31
IIIb-19	N-[4-(1-Etilpiperidin-3-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	291	0,41
IIIb-20	N-[4-(Octahidroindolizin-8-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	303	0,41
IIIb-21	N-{2-Metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil}formamida	E	304	0,83
IIIb-22	N-{2-Metil-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil}formamida	E	288	0,78
IIIb-23	N-{2-Metoxi-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}formamida			
IIIb-24	N-[2-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]formamida	A	250	0,20

ES 2 577 382 T3

Compuestos IIIb	Nombre	Método MS	MH <sup>+</sup>	Tr
IIIb-25	N-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	278	0,32
IIIb-26	N-[5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	292	0,39
IIIb-27	N-[4-(3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	292	0,39
IIIb-28	N-[2-(Propan-2-iloxi)-4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)fenil]formamida	A	306	0,38
IIIb-29	N-[4-(5,6-Dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	301	0,55
IIIb-30	N-{4-[3-(2-Hidroxi)etil]-4-metilpiperazin-1-il}-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	D	322	0,93
IIIb-31	N-{4-[3-(2-Metoxi)etil]-4-metilpiperazin-1-il}-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	D	336	2,22
IIIb-32	N-[4-(4-Metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	B	292	0,46
IIIb-33	N-{4-[(1S,4S)-5-Metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	B	290	0,43
IIIb-34	N-{4-[3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil}formamida	A	292	0,37
IIIb-35	N-{4-[3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]-5-metil-2-(propan-2-iloxi)fenil}formamida	D	306	2,58
IIIb-36	N-{4-[3-(Dietilamino)pirrolidin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil}formamida	D	320	2,26
IIIb-37	N-[4-(1H-Imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	D	246	1,12
IIIb-38	N-[4-(2-Metil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	260	0,36
IIIb-39	N-[5-Metil-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	D	274	1,28
IIIb-40	N-[4-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	D	260	1,61
IIIb-41	N-[4-(2,4-Dimetil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	D	274	1,79
IIIb-42	N-[2-(Propan-2-iloxi)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]formamida	A	247	0,56
IIIb-43	N-[4-{Metil[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino}-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	B	306	0,51
IIIb-44	N-{4-[(8aR)-Hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil}formamida	A	304	0,39
IIIb-45	N-[4-(1-Formil-1,7-diazaespiro[4.4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	332	1,36
IIIb-46	N-[4-(1-Etil-1,7-diazaespiro[4.4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	B	332	0,55
IIIb-47	N-[4-[(3R)-3-[Metil(oxetan-3-il)amino]piperidin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	B	348	0,52
IIIb-48	N-[4-(3-Metoxipiridin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	287	0,47
IIIb-49	N-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	260	0,66
IIIb-50	N-[4-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	260	0,70
IIIb-51	N-[4-Metoxi-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	D	210	0,38
IIIb-52	N-(1-Metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-8-il)formamida	D	219	2,63

## ES 2 577 382 T3

Compuestos IIIb	Nombre	Método MS	MH <sup>+</sup>	Tr
IIIb-53	N-(1-Metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-7-il)formamida	A	219	0,60
IIIb-54	N-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-4-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]formamida	D	279	0,32
IIIb-55	N-[6-(1-Metilpiperidin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]formamida	A	278	0,14
IIIb-56	N-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]formamida	D	279	0,98
IIIb-57	N-[6-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]formamida	D	278	1,93
IIIb-58	4-[5-(formilamino)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo	A	337	0,82
IIIb-59	3-[5-(formilamino)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo	D	337	3,76
IIIb-60	N-(1-Fenil-1H-pirazol-5-il)formamida	A	188	0,39
IIIb-61	N-(3-Ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)formamida	D	228	3,20
IIIb-62	N-[1-(Propan-2-il)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]formamida	A	231	0,29
IIIb-63	N-[3-Ciclopropil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]formamida	A	194	0,49
IIIb-64	N-[3-Metil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]formamida	A	168	0,33
IIIb-65	N-[1-Metil-2-oxo-6-(propan-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-7-il]formamida	A	277	0,81
IIIb-66	N-{4-[(4-Metilpiperazin-1-il)metil]-2-(propan-2-iloxi)fenil}formamida	A	292	0,47
IIIb-67	N-[4-(3,5-Dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	275	0,78
IIIb-68	N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	B	278	0,55
IIIb-69	N-[4-(Formilamino)-3-(propan-2-iloxi)fenil]-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)formamida	B	307	0,82
IIIb-70	Acetato de 1-[4-(formilamino)-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-4-ilo	A	321	0,87
IIIb-71	N-[4-(1-Metilpirrolidin-3-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	D	263	0,88
IIIb-72	N-[1-(Propan-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]formamida	A	238	0,66
IIIb-73	N-[4-(Formilamino)-3-(propan-2-iloxi)fenil]-N-(1-metilpiperidin-4-il)formamida	A	320	0,52
IIIb-74	4-[1-ciclobutil-5-(formilamino)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo	B	349	1,26
IIIb-75	N-[3-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	B	278	0,55
IIIb-76	N-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-7-il)formamida	D	207	1,49
IIIb-77	N-[4-(4-Etilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	292	0,65
IIIb-78	N-[1-Metil-2-oxo-8-(propan-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-7-il]formamida	D	277	3,16
IIIb-79	N-[4-Cloro-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	214	1,19
IIIb-80	N-[4-(1-Metil-1,7-diazaespiro[4.4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida	A	318	0,69

## V - PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FORMULA (I)

**Ejemplo 10: 7-(2-Metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida (I-16)**

Una mezcla de 527 mg de N-[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida y 953 mg de 1-[N-(2-metilpropan-2-il)-P,P-di(pirrolidin-1-il)fosforimidol]-pirrolidina (BTPP) en 10 ml de DMF anhidra se agita a temperatura ambiente durante 30 min., y después se añade lentamente una disolución de 577 mg de 7-(2-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en 15 ml de DMF anhidra. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 h, y después se diluye con acetato de etilo y se lava tres veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto bruto se purifica sobre 80 g de sílice, llevándose a cabo la elución con 5-10% de metanol en diclorometano, de manera que se obtienen 615 mg de 7-(2-metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo. El producto bruto se diluye con 600 ml de metanol amoniacal 7N, y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 48 h, y después se concentra a vacío. El residuo se solubiliza con 100 ml de acetato de etilo caliente, y la disolución se deja enfriar a fin de obtener una suspensión. La suspensión se enfría en un baño de hielo y se filtra. El sólido se lava con éter etílico y se seca a vacío, de manera que se obtienen 477 mg de 7-(2-metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida en forma de un sólido amarillo.

**Ejemplo 11: 2-[[4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida (I-76)**

Se añaden 123 mg de N,N-diisopropiletilamina, 181 mg de HATU y 14 mg de cloruro de amonio a una disolución de 117 mg de ácido 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico en 6 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y después se concentra hasta sequedad a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre alúmina, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano y metanol (+ 10% de NH<sub>4</sub>OH) (95/5). El producto que resulta de la purificación en columna se recoge en metanol y se purifica mediante cromatografía de capa fina preparativa (eluyente: diclorometano/metanol (+ 10% de NH<sub>4</sub>OH) (95/5)), con el fin de dar 23 mg de 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida en forma de un sólido amarillo.

**Ejemplo 12: 7-(4-Fluorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida (I-12)**

Se añaden 27 mg de hidruro de sodio (al 60%) a una disolución de 126 mg de N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida en 2 ml de dimetilformamida. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 30 min., y después se diluye con 1 ml de dimetilformamida, y se añade una disolución de 80 mg de 7-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida en 2 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min., y después se diluye con 50 ml de metanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h, y después se concentra a vacío. El residuo se purifica sobre 40 g de sílice, llevándose a cabo la elución con 0-20% de metanol en diclorometano, y después mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones (columna Macherey-Nagel 250x40 mm C18 de fase inversa Nucleodur 10 μ. Eluyente: MeCN que contiene 0,07% de TFA y H<sub>2</sub>O que contiene 0,07% de TFA. Mantenimiento con 10% de MeCN: 3 min., gradiente hasta 95% de MeCN en 37 min. y después mantenimiento con 95% de MeCN 8 min. Caudal: 70 ml/min.). Las fracciones que contienen el material esperado se cargan sobre un cartucho Varian Bond Elut SCX de 2 g (preacondicionado con MeOH). El lavado del cartucho cuatro veces con metanol, seguido de elución del material esperado con amoníaco 2N en metanol da, después de secar, 10 mg de 7-(4-fluorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida.

Los compuestos (I') obtenidos según Ejemplos 10 a 12 se describen en la Tabla 4.

Tabla 4:

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/MH+/ Tr
I-1	II-1	IIIb-21	2-((2-Metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,85 a 2,25 (m, 8 H); 2,88 (m, 1 H); 3,10 (m, 2 H); 3,23 a 3,858 (m parcialmente enmascarado, 6 H); 3,87 (s, 3 H); 6,55 a 7,00 m (ancho, 2 H); 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 7,58 (s ancho, 1 H); 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 2 H); 7,87 (s ancho, 1 H);	E 529 0,78

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
				8,02 (m ancho, 1 H); 8,11 (s ancho, 1 H); 9,21 (s, 1 H); 10,48 (m ancho, 1 H)	
I-2	II-1	IIIb-22	2-({2-Metil-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,82 a 2,27 (m, 8 H); 2,20 (s, 3 H); 2,85 (m, 1 H); 3,10 (m, 2 H); 3,25 a 3,85 (m parcialmente enmascarado, 6 H); 6,80 a 7,10 (m ancho, 2 H); 7,38 a 7,55 (m, 5 H); 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 2 H); 7,84 (m, 1 H); 8,70 (s, 1 H); 9,16 (s, 1 H); 10,68 (m ancho, 1 H)	E 513 0,70
I-3	II-3	IIIb-21	7-(3-Clorofenil)-2-({2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,78 a 2,30 (m, 8 H); 2,93 a 3,85 (m, 9 H); 3,81 (s, 3 H); 6,70 a 7,20 (m ancho, 2 H); 7,45 (m, 3 H); 7,70 (s, 1 H); 7,79 (s, 1 H); 7,83 (s, 1 H); 8,09 (m, 1 H); 8,20 (s, 1 H); 9,19 (s, 1 H); 11,08 (m ancho, 1 H)	E 563 1,03
I-4	II-4	IIIb-21	7-(4-Clorofenil)-2-({2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,80 a 2,23 (m, 8 H); 2,65 a 3,90 (m parcialmente enmascarado, 9 H); 3,82 (s, 3 H); 6,45 a 6,90 (m ancho, 2 H); 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2 H); 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2 H); 7,77 (s, 1 H); 7,87 (m, 2 H); 8,12 (s, 1 H); 9,19 (s, 1 H); 11,70 (m ancho, 1 H)	E 563 1,05
I-5	II-27	IIIb-21	2-({2-Metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)-7-(tiofen-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,83 a 2,40 (m, 8 H); 3,00 a 3,92 (m, 9 H); 3,85 (s, 3 H); 6,70 a 7,22 (m ancho, 2 H); 7,52 (d, J = 4,0 Hz, 1 H); 7,69 (m, 1 H); 7,82 (s, 1 H); 7,98 (s, 1 H); 8,07 (m, 1 H); 8,10 (m ancho, 1 H); 8,30 (s, 1 H); 9,21 (s, 1 H); 11,09 (m ancho, 1 H)	E 535 0,68
I-6	II-28	IIIb-21	2-({2-Metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)-7-(tiofen-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,88 a 2,34 (m, 8 H); 3,00 a 3,94 (m, 9 H); 3,89 (s, 3 H); 6,78 a 7,22 (m ancho, 2 H); 7,20 (m, 1 H); 7,63 (m, 1 H); 7,72 (m, 1 H); 8,02 (s, 1 H); 8,10 (s, 1 H); 8,22 (m ancho, 1 H); 8,31 (s, 1 H); 9,21 (s, 1 H); 11,94 (m ancho, 1 H)	E 535 0,69
I-7	II-1	IIIb-23	2-({2-Metoxi-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil]amino)-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 3,15 (m, 4 H); 3,50 (m, 3 H); 3,80 (m, 2 H); 3,84 (s, 3 H); 6,48 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1 H); 6,70 (s ancho, 1 H); 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 2 H); 7,58 (s ancho, 1 H); 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 2 H); 7,85 (s ancho, 1 H); 7,98	E 503 0,81



Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
				(d, J = 8,5 Hz, 1 H); 8,10 (s ancho, 1 H); 9,20 (s, 1 H); 10,55 (m ancho, 1 H)	
I-8	II-1	IIIb-1	2-({2-Metoxi-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]fenil]amino)-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,00 (d, J=6,4 Hz, 6 H); 1,55 a 1,69 (m, 2 H); 1,69 a 1,78 (m, 2 H); 2,13 a 2,25 (m, 2 H); 2,35 a 2,47 (m, 1 H); 2,70 (quin, J=6,6 Hz, 1 H); 2,82 a 2,94 (m, 2 H); 3,85 (s, 3 H); 6,71 (dd, J=1,5 y 8,3 Hz, 1 H); 6,89 (d, J=1,5 Hz, 1 H); 7,40 a 7,59 (m, 4 H); 7,65 (d, J=6,8 Hz, 2 H); 7,84 (s ancho, 1 H); 8,05 (s, 1 H); 8,12 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 9,23 (s, 1 H)	A 502 0,65
I-9	II-5	IIIb-25	7-(2-Metoxifenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,26 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,23 (s, 3 H); 2,42 a 2,48 (m, 4 H); 3,01 a 3,10 (m, 4 H); 3,70 (s, 3 H); 4,65 (quin, J=6,1 Hz, 1 H); 6,30 (dd, J=2,4 y 8,8 Hz, 1 H); 6,61 (d, J=2,4 Hz, 1 H); 6,82 a 6,93 (m, 1 H); 7,12 (t, J=7,2 Hz, 1 H); 7,18 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,42 a 7,53 (m, 2 H); 7,71 (s ancho, 1 H); 7,77 (s, 1 H); 7,97 (d, J=9,0 Hz, 1 H); 9,16 (s, 1 H)	A 533 0,65
I-10	II-12	IIIb-25	7-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,25 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,23 (s, 3 H); 2,44 a 2,48 (m, 4 H); 3,02 a 3,12 (m, 4 H); 3,82 (s, 3 H); 4,65 (quin, J=5,9 Hz, 1 H); 6,37 (dd, J=2,3 y 8,9 Hz, 1 H); 6,64 (d, J=2,2 Hz, 1 H); 7,17 (ddd, J=2,0 y 4,3 y 8,4 Hz, 1 H); 7,35 (dd, J=8,3 y 11,5 Hz, 1 H); 7,46 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,59 (s ancho, 1 H); 7,86 (s ancho, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 8,01 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 9,19 (s, 1 H)	A 551 0,67
I-11	II-7	IIIb-25	7-(4-Metoxifenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,27 (d, J=5,9 Hz, 6 H); 2,24 (s, 3 H); 2,44 a 2,48 (m, 4 H); 3,06 a 3,12 (m, 4 H); 3,84 (s, 3 H); 4,66 (spt, J=6,1 Hz, 1 H); 6,43 (dd, J=2,4 y 8,8 Hz, 1 H); 6,64 (d, J=2,2 Hz, 1 H); 7,09 (d, J=8,6 Hz, 2 H); 7,46 (s ancho, 1 H); 7,60 (d, J=8,6 Hz, 2 H); 7,81 (s ancho, 1 H); 7,84 (s, 1 H); 8,06 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 9,16 (s, 1 H)	A 533 0,67

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
I-12	II-17	IIIb-25	7-(4-Fluorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,27 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 2,23 (s, 3 H); 2,43 a 2,48 (m, 4 H); 3,05 a 3,12 (m, 4 H); 4,66 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,44 (dd, $J=2,4$ y 8,8 Hz, 1 H); 6,64 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H); 7,32 a 7,40 (m, 2 H); 7,62 a 7,73 (m, 3 H); 7,83 (s ancho, 1 H); 7,87 (s, 1 H); 8,01 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H); 9,19 (s, 1 H)	A 521 0,67
I-13	II-1	IIIb-2	2-[[2-Metoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,49 a 1,80 (m, 4 H); 1,89 a 2,05 (m, 2 H); 2,13 (s, 3 H); 2,20 (s, 3 H); 2,53 a 2,64 (m, 1 H); 2,87 (d, $J=11,2$ Hz, 2 H); 3,83 (s, 3 H); 6,82 (s, 1 H); 7,38 a 7,57 (m, 4 H); 7,59 a 7,70 (m, $J=6,8$ Hz, 2 H); 7,85 (s ancho, 1 H); 8,00 (d, $J=9,3$ Hz, 2 H); 9,23 (s, 1 H)	A 488 0,62
I-14	II-10	IIIb-24	7-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	2,23 (s, 3 H); 2,42 a 2,49 (m, 4 H); 3,04 a 3,14 (m, 4 H); 3,70 (s, 3 H); 3,80 (s, 3 H); 6,37 (dd, $J=2,4$ y 9,0 Hz, 1 H); 6,61 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H); 6,94 (td, $J=2,4$ y 8,4 Hz, 1 H); 7,01 a 7,16 (m, 2 H); 7,46 (dd, $J=7,1$ y 8,6 Hz, 1 H); 7,72 (s ancho, 1 H); 7,80 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 9,14 (s, 1 H)	A 523 0,57
I-15	II-6	IIIb-24	2-[[2-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-7-(3-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	2,23 (s, 3 H); 2,45 a 2,49 (m, 4 H); 3,08 a 3,13 (m, 4 H); 3,79 (s, 3 H); 3,81 (s, 3 H); 6,37 (dd, $J=2,3$ y 8,7 Hz, 1 H); 6,63 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H); 7,02 (dd, $J=2,2$ y 8,1 Hz, 1 H); 7,18 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,24 (s, 1 H); 7,41 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,59 (s ancho, 1 H); 7,83 a 7,94 (m, 2 H); 8,04 (s, 1 H); 9,17 (s, 1 H)	A 505 0,58
I-16	II-5	IIIb-3	7-(2-Metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,56 a 1,74 (m, 4 H); 1,88 a 1,98 (m, 2 H); 2,19 (s, 3 H); 2,30 a 2,43 (m, 1 H); 2,80 a 2,90 (m, 2 H); 3,70 (s, 3 H); 4,67 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,60 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 6,87 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H); 6,90 (s ancho, 1 H); 7,13 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H); 7,20 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,36 a 7,58 (m, 2 H); 7,73 (s ancho, 1 H); 7,86 (s, 1 H); 8,13 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,21 (s, 1 H)	A 532 0,69

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
I-17	II-1	IIIb-7	2-{{[5-Metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,53 a 1,75 (m, 4 H); 1,96 (td, $J=2,9$ y 11,1 Hz, 2 H); 2,12 (s, 3 H); 2,19 (s, 3 H); 2,53 a 2,60 (m, 1 H); 2,82 a 2,91 (m, 2 H); 4,63 (quin, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,82 (s, 1 H); 7,38 a 7,58 (m, 4 H); 7,67 (d, $J=7,3$ Hz, 2 H); 7,80 a 7,95 (m, 2 H); 8,12 (s, 1 H); 9,25 (s, 1 H)	A 516 0,67
I-18	II-1	IIIb-18	2-{{[2-Metoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil]amino}-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,35 a 1,48 (m, 1 H); 1,54 a 1,74 (m, 3 H); 1,90 (t, $J=11,0$ Hz, 2 H); 2,14 (s, 3 H); 2,18 (s, 3 H); 2,64 a 2,92 (m, 3 H); 3,83 (s, 3 H); 6,83 (s, 1 H); 7,42 a 7,56 (m, 4 H); 7,65 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H); 7,87 (s ancho, 1 H); 8,00 (s, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 9,24 (s, 1 H)	A 488 0,64
I-19	II-29	IIIb-3	2-{{[4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,28 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,57 a 1,76 (m, 4 H); 1,86 a 2,00 (m, 2 H); 2,19 (s, 3 H); 2,35 a 2,45 (m, 1 H); 2,80 a 2,90 (m, 2 H); 3,69 (s, 3 H); 4,66 (quin, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,47 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H); 6,67 (dd, $J=1,7$ y 8,3 Hz, 1 H); 6,89 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H); 7,44 (s ancho, 1 H); 7,58 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H); 7,93 (s ancho, 1 H); 8,00 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 8,05 (s, 1 H); 9,26 (s, 1 H)	A 506 0,61
I-20	II-15	IIIb-3	7-(2-Etoxi)fenil)-2-{{[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,13 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H); 1,29 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,56 a 1,74 (m, 4 H); 1,88 a 1,98 (m, 2 H); 2,19 (s, 3H); 2,29 a 2,43 (m, 1 H); 2,80 a 2,88 (m, 2 H); 4,00 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H); 4,67 (quin, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,60 (dd, $J=1,5$ y 8,3 Hz, 1 H); 6,87 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H); 6,91 (s ancho, 1 H); 7,06 a 7,21 (m, 2 H); 7,40 a 7,52 (m, 2 H); 7,73 (s ancho, 1 H); 7,86 (s, 1 H); 8,15 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,21 (s, 1 H)	A 546 0,72
I-21	II-6	IIIb-3	7-(3-Metoxifenil)-2-{{[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,30 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,55 a 1,82 (m, 4 H); 1,93 a 2,08 (m, 2 H); 2,22 (s ancho, 3 H); 2,35 a 2,47 (m, 1 H); 2,81 a 2,98 (m, 2 H); 3,81 (s, 3 H); 4,68 (quin, $J=5,4$ Hz, 1 H); 6,66 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 6,90 (s, 1 H); 7,06 (dd, $J=2,0$ y 8,3 Hz, 1 H); 7,21 (d, $J=7,8$ Hz,	A 532 0,70

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/MH+/ Tr
				1 H); 7,28 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H); 7,44 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,56 (s ancho, 1 H); 7,87 (s ancho, 1 H); 7,95 (s, 1 H); 8,27 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,24 (s, 1 H)	
I-22	II-50	IIIb-7	2-{{[5-Metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(piridin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,30 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,55 a 1,82 (m, 4 H); 1,93 a 2,08 (m, 2 H); 2,22 (s ancho, 3 H); 2,35 a 2,47 (m, 1 H); 2,81 a 2,98 (m, 2 H); 3,81 (s, 3 H); 4,68 (quin, $J=5,4$ Hz, 1 H); 6,66 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 6,90 (s, 1 H); 7,06 (dd, $J=2,0$ y 8,3 Hz, 1 H); 7,21 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,28 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H); 7,44 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,56 (s ancho, 1 H); 7,87 (s ancho, 1 H); 7,95 (s, 1 H); 8,27 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,24 (s, 1 H)	B 517 0,78
I-23	II-1	IIIb-32	2-{{[4-(4-Metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,25 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,89 (dq, $J=5,7$ y 5,9 Hz, 2 H); 2,27 (s, 3 H); 2,45 (m, 2 H); 2,62 (m, 2 H); 3,31 a 3,51 (m enmascarado, 4 H); 4,60 (qd, $J=5,9$ y 6,0 Hz, 1 H); 6,17 (dd, $J=2,4$ y 9,3 Hz, 1 H); 6,34 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H); 7,43 (m, 1 H); 7,51 (m, 3 H); 7,66 (d, $J=6,8$ Hz, 2 H); 7,76 a 7,89 (m, 3 H); 9,14 (s, 1 H)	A 517 0,68
I-24	II-13	IIIb-3	7-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-2-{{[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,65 (m, 4 H); 1,95 (m, 2 H); 2,19 (s, 3 H); 2,37 (m, 1 H); 2,85 (m, 2 H); 3,79 (s, 3 H); 4,67 (quin, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,62 (dd, $J=2,0$ y 8,3 Hz, 1 H); 6,89 (s, 1 H); 7,08 (dt, $J=3,5$ y 9,0 Hz, 1 H); 7,20 (dd, $J=3,2$ y 5,9 Hz, 1 H); 7,27 (t, $J=9,3$ Hz, 1 H); 7,56 (s ancho, 1 H); 7,77 (s ancho, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 8,19 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,26 (s, 1 H)	A 550 0,70
I-25	II-23	IIIb-3	7-(3-Cianofenil)-2-{{[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,30 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,59 a 1,76 (m, 4 H); 1,95 (td, $J=2,9$ y 11,6 Hz, 2 H); 2,19 (s, 3 H); 2,39 (m, 1 H); 2,85 (d, $J=11,2$ Hz, 2 H); 4,68 (spt, $J=6,2$ Hz, 1 H); 6,81 (dd, $J=2,0$ y 8,3 Hz, 1 H); 6,92 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H); 7,72 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,91 (m, 4 H); 8,03 (s, 1 H); 8,17 (m, 2 H); 9,27 (s, 1 H)	A 527 0,68

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
I-26	II-19	IIIb-3	2-{{[4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,28 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,59 a 1,78 (m, 4 H); 2,11 (m, 2 H); 2,28 (s ancho, 3 H); 2,42 (m, 1 H); 2,95 (m, 2 H); 4,66 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,61 (dd, $J=1,7$ y 8,1 Hz, 1 H); 6,88 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H); 7,46 (s ancho, 1 H); 7,50 (dt, $J=1,6$ y 8,1 Hz, 1 H); 7,56 (td, $J=1,2$ y 7,3 Hz, 1 H); 7,62 (td, $J=2,0$ y 7,6 Hz, 1 H); 7,69 (dd, $J=2,0$ y 7,3 Hz, 1 H); 7,75 (s ancho, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 8,07 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,26 (s, 1 H)	A 586 0,76
I-27	II-1	IIIb-3	2-{{[4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,30 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,57 a 1,75 (m, 4 H); 1,94 (td, $J=2,4$ y 11,4 Hz, 2 H); 2,19 (s, 3 H); 2,39 (m, 1 H); 2,86 (m, 2 H); 4,68 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,68 (dd, $J=1,6$ y 8,4 Hz, 1 H); 6,90 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H); 7,47 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H); 7,55 (m, 3 H); 7,67 (d, $J=7,1$ Hz, 2 H); 7,85 (s ancho, 1 H); 7,94 (s, 1 H); 8,24 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,24 (s, 1 H)	A 502 0,69
I-28	II-1	IIIb-33	2-({[4-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,25 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,74 a 1,98 (m, 2 H); 2,33 (s ancho, 3 H); 2,61 (s ancho, 1 H); 2,82 (m, 1 H); 3,13 (m, 1 H); 3,32 (m enmascarado, 1 H); 3,51 (s ancho, 1 H); 4,30 (s ancho, 1 H); 4,61 (m, 1 H); 6,07 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H); 6,26 (s ancho, 1 H); 7,32 a 7,60 (m, 4 H); 7,66 (d, $J=7,4$ Hz, 2 H); 7,76 a 7,97 (m, 3 H); 9,14 (s, 1 H)	A 515 0,66
I-29	II-1	IIIb-34	2-({[4-[3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,26 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,79 (m, 1 H); 2,12 (m, 1 H); 2,21 (s, 6 H); 2,79 (m, 1 H); 3,02 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H); 3,25 (m enmascarado, 2 H); 3,41 (m, 1 H); 4,63 (m, 1 H); 6,03 (dd, $J=2,7$ y 8,8 Hz, 1 H); 6,23 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H); 7,39 a 7,57 (m, 4 H); 7,66 (d, $J=7,1$ Hz, 2 H); 7,79 (s, 1 H); 7,81 (s ancho, 1 H); 7,92 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,14 (s, 1 H)	A 517 0,68
I-30	II-5	IIIb-7	7-(2-Metoxifenil)-2-{{[5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,28 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,54 a 1,71 (m, 4 H); 1,95 (m, 2 H); 2,04 (s, 3 H); 2,19 (s, 3 H); 2,54 (m enmascarado, 1 H); 2,85 (d, $J=11,0$ Hz, 2 H); 3,69	A 546 0,67

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
				(s, 3 H); 4,62 (m, 1 H); 6,79 (s, 1 H); 6,82 (s ancho, 1 H); 7,13 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H); 7,20 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,48 (m, 2 H); 7,74 (s ancho, 1 H); 7,81 (s, 1 H); 8,02 (s, 1 H); 9,21 (s, 1 H)	
I-31	II-1	IIIb-51	2-{{[4-Metoxi-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,28 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 3,73 (s, 3 H); 4,64 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,40 (dd, $J=2,3$ y $8,9$ Hz, 1 H); 6,63 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H); 7,46 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H); 7,53 (m, 3 H); 7,66 (d, $J=7,3$ Hz, 2 H); 7,83 (s ancho, 1 H); 7,90 (s, 1 H); 8,09 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H); 9,20 (s, 1 H)	A 435 1,06
I-32	II-25	IIIb-3	2-{{[4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-[3-(metilsulfinil)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,55 a 1,78 (m, 4 H); 1,91 a 2,02 (m, 2 H); 2,20 (s, 3 H); 2,34 a 2,45 (m, 1 H); 2,79 (s, 3 H); 2,82 a 2,93 (m, 2 H); 4,68 (spt, $J=5,9$ Hz, 1 H); 6,72 (dd, $J=1,5$ y $8,3$ Hz, 1 H); 6,89 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H); 7,67 a 7,81 (m, 4 H); 7,88 (s ancho, 1 H); 7,92 a 8,01 (m, 2 H); 8,16 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,27 (s, 1 H)	A 564 0,62
I-33	II-31	IIIb-3	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-{{[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,53 a 1,77 (m, 4 H); 1,91 a 2,05 (m, 2 H); 2,21 (s, 3 H); 2,34 a 2,46 (m, 1 H); 2,78 a 2,95 (m, 2 H); 3,80 (s, 3 H); 4,67 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,64 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 7,18 (dd, $J=5,0$ y $7,2$ Hz, 1 H); 7,47 (s ancho, 1 H); 7,70 (s ancho, 1 H); 7,86 a 7,95 (m, 2 H); 8,11 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 8,28 (dd, $J=1,7$ y $4,9$ Hz, 1 H); 9,23 (s, 1 H)	A 533 0,64
I-34	II-22	IIIb-3	7-(2-Cianofenil)-2-{{[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,31 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,62 a 1,80 (m, 4 H); 2,03 (m, 2 H); 2,24 (s, 3 H); 2,44 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 2,91 (m, 2 H); 4,70 (m, 1 H); 6,81 (dd, $J=1,3$ y $8,6$ Hz, 1 H); 6,95 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H); 7,64 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,78 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,88 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 8,13 (s, 1 H); 8,26 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H); 8,46 (s, 1 H); 8,52 (s, 1 H); 8,80 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 9,28 (s, 1 H)	A 525 0,64

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/MH+/ Tr
I-35	II-1	IIIb-37	2-{{[4-(1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,35 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 4,87 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 7,07 (m, 2 H); 7,31 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H); 7,48 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H); 7,58 (m, 3 H); 7,69 (d, $J=6,8$ Hz, 2 H); 7,71 (s, 1 H); 7,87 (s ancho, 1 H); 8,10 (s, 1 H); 8,21 (s, 1 H); 8,46 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H); 9,30 (s, 1 H)	A 471 0,68
I-36	II-1	IIIb-43	2-{{[4-{Metil[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino}-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	(mezcla de confómeros 70-30): 1,27 (d, $J=6,4$ Hz, 6 H); 1,74 (m, 4 H); 2,66 (m, 6 H); 2,87 (s, 3 H); 3,40 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H); 4,56 (m, 1 H); 6,21 (dd, $J=2,9$ y 8,8 Hz, 0,7 H); 6,26 (m, 0,3 H); 6,37 (d, $J=2,4$ Hz, 0,3 H); 6,40 (d, $J=2,9$ Hz, 0,7 H); 7,34 a 7,55 (m, 5 H); 7,65 (m, 3 H); 7,92 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H); 9,11 (s, 1 H)	A 531 0,71
I-37	II-5	IIIb-54	7-(2-Metoxifenil)-2-{{[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,19 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 2,25 (s, 3 H); 2,43 (s ancho, 4 H); 3,42 (s ancho, 4 H); 3,69 (s, 3 H); 4,75 (spt, $J=5,9$ Hz, 1 H); 6,38 (s, 1 H); 6,74 (s ancho, 1 H); 7,05 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H); 7,13 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,38 (dd, $J=1,7$ y 7,6 Hz, 1 H); 7,40 a 7,47 (m, 1 H); 7,69 (s ancho, 1 H); 7,97 (s, 1 H); 8,27 (s, 1 H); 9,09 (s, 1 H)	A 534 0,46
I-38	II-5	IIIb-55	7-(2-Metoxifenil)-2-{{[6-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,25 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,70 a 1,78 (m, 4 H); 1,88 a 2,00 (m, 2 H); 2,19 (s, 3 H); 2,52 a 2,56 (m, 1 H); 2,79 a 2,92 (m, 2 H); 3,70 (s, 3 H); 4,78 (quin, $J=6,4$ Hz, 1 H); 6,80 (s ancho, 1 H); 6,89 (s, 1 H); 7,07 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H); 7,15 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,40 (dd, $J=1,2$ y 7,6 Hz, 1 H); 7,43 a 7,49 (m, 1 H); 7,72 (s ancho, 1 H); 8,07 (s, 1 H); 8,82 (s, 1 H); 9,19 (s, 1 H)	A 533 0,44
I-39	II-11	IIIb-3	7-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-2-{{[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,57 a 1,75 (m, 4 H); 1,95 (m, 2 H); 2,20 (s, 3 H); 2,38 (m, 1 H); 2,86 (m, 2 H); 3,68 (s, 3 H); 4,67 (spt, $J=6,2$ Hz, 1 H); 6,62 (dd, $J=1,5$ y 8,3 Hz, 1 H); 6,88 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H); 7,15 (dd, $J=4,6$ y 9,3 Hz, 1 H); 7,25 (s ancho, 1 H); 7,30 (td, $J=3,2$ y 8,8 Hz, 1 H); 7,37 (dd, $J=3,2$ y 9,3 Hz, 1	A 550 0,70

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/MH+/ Tr
				H); 7,70 (s ancho, 1 H); 7,92 (s, 1 H); 8,16 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 9,22 (s, 1 H)	
I-40	II-9	IIIb-3	7-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,27 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,56 a 1,73 (m, 4 H); 1,94 (m, 2 H); 2,19 (s, 3 H); 2,37 (m, 1 H); 2,85 (m, 2 H); 3,65 (m, 3 H); 4,65 (spt, J=6,0 Hz, 1 H); 6,60 (dd, J=1,5 y 8,8 Hz, 1 H); 6,87 (d, J=1,0 Hz, 1 H); 7,26 (m, 3 H); 7,39 (ddd, J=2,3 y 7,7 y 12,0 Hz, 1 H); 7,76 (s ancho, 1 H); 7,92 (s, 1 H); 8,06 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 9,23 (s, 1 H)	A 550 0,69
I-41	II-24	IIIb-3	2-{{4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}-7-[2-(metilsulfinil)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	(mezcla de rotámeros 70/30): 1,25 (m, 6 H); 1,56 a 1,71 (m, 4 H); 1,93 (m, 2 H); 2,18 (s, 3 H); 2,35 (m, 1,9 H); 2,54 (s, 2,1 H); 2,84 (d, J=11,0 Hz, 2 H); 4,62 (m, 1 H); 6,47 (d, J=9,3 Hz, 0,7 H); 6,55 (d, J=8,6 Hz, 0,3 H); 6,84 (s, 1 H); 7,24 (s ancho, 1 H); 7,37 (d, J=7,1 Hz, 0,7 H); 7,46 (d, J=7,1 Hz, 0,3 H); 7,64 (t, J=7,5 Hz, 0,7 H); 7,70 (d, J=7,8 Hz, 0,3H); 7,75 a 7,94 (m, 3,7 H); 8,06 (m, 1,3 H); 9,92 (m, 1 H)	A 564 0,60
I-42	II-5	IIIb-34	2-{{4-[3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,26 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,79 (m, 1 H); 2,11 (m, 1 H); 2,21 (s, 6 H); 2,47 (m enmascarado, 1 H); 2,78 (quin, J=7,8 Hz, 1 H); 3,00 (t, J=8,3 Hz, 1 H); 3,19 (m, 1 H); 3,38 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 3,70 (s, 3 H); 4,62 (spt, J=6,0 Hz, 1 H); 5,94 (dd, J=1,8 y 8,4 Hz, 1 H); 6,21 (d, J=2,4 Hz, 1 H); 6,82 (s ancho, 1 H); 7,11 (t, J=7,1 Hz, 1 H); 7,17 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,47 (m, 2 H); 7,68 (m, 2 H); 7,83 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 9,11 (s, 1 H)	A 547 0,67
I-43	II-5	IIIb-43	7-(2-Metoxifenil)-2-{{4-metil[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino}-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,26 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,68 (m, 4 H); 2,48 (m enmascarado, 4 H); 2,54 (m, 2 H); 2,86 (s, 3 H); 3,38 (t, J=7,5 Hz, 2 H); 3,70 (s, 3 H); 4,58 (spt, J=6,1 Hz, 1 H); 6,10 (dd, J=2,4 y 8,6 Hz, 1 H); 6,35 (d, J=2,2 Hz, 1 H); 6,84 (s ancho, 1 H); 7,10 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 7,16 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,44 (m, 2 H); 7,70 (m, 2 H); 7,83 (d, J=8,6 Hz, 1 H);	A 561 0,70



## ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
				9,12 (s, 1 H)	
I-44	II-14	IIIb-3	7-(2-Fluoro-3-metoxifenil)-2- {[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2- (propan-2- iloxi)fenil]amino}tieno[3,2- d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,66 (m, 4 H); 1,95 (m, 2 H); 2,20 (s, 3 H); 2,37 (m, 1 H); 2,86 (m, 2 H); 3,93 (s, 3 H); 4,67 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,61 (dd, $J=1,6$ y 7,9 Hz, 1 H); 6,88 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H); 7,13 (m, 1 H); 7,28 (m, 2 H); 7,53 (s ancho, 1 H); 7,77 (s ancho, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 8,15 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,25 (s, 1 H)	A 550 0,69
I-45	II-5	IIIb-19	2-{{[4-(1-Etilpiperidin-3-il)-2- (propan-2-iloxi)fenil]amino}-7- (2-metoxifenil)tieno[3,2- d]pirimidin-6-carboxamida	1,00 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H); 1,29 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,40 (m, 1 H); 1,51 (m, 1 H); 1,73 (m, 2 H); 1,89 (m, 2 H); 2,34 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H); 2,65 (m, 1 H); 2,85 (t, $J=11,1$ Hz, 2 H); 3,70 (s, 3 H); 4,67 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,61 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H); 6,85 a 6,94 (m, 2 H); 7,13 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H); 7,20 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,48 (m, 2 H); 7,73 (s ancho, 1 H); 7,87 (s, 1 H); 8,12 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 9,21 (s, 1 H)	A 546 0,72
I-46	II-16	IIIb-3	7-(2-Fluorofenil)-2-1[4-(1- metilpiperidin-4-il)-2-(propan- 2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2- d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,65 (m, 4 H); 1,93 (m, 2 H); 2,19 (s, 3 H); 2,38 (m, 1 H); 2,85 (d, $J=11,2$ Hz, 2 H); 4,67 (spt, $J=5,9$ Hz, 1 H); 6,64 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 7,36 (m, 2 H); 7,58 (m, 3 H); 7,78 (s ancho, 1 H); 7,94 (s, 1 H); 8,15 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,26 (s, 1 H)	A 520 0,69
I-47	II-32	IIIb-3	2-{{[4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2- (propan-2-iloxi)fenil]amino}-7- (1H-pirrol-2-il)tieno[3,2- d]pirimidin-6-carboxamida	1,27 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,71 (m, 4 H); 1,96 (m, 2 H); 2,20 (s, 3 H); 2,43 (m, 1 H); 2,87 (m, 2 H); 4,66 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,20 (q, $J=2,9$ Hz, 1 H); 6,83 (dd, $J=1,7$ y 8,1 Hz, 1 H); 6,94 (m, 3 H); 7,95 a 8,04 (m, 3 H); 8,33 (s, 1 H); 9,19 (s, 1 H); 11,74 (s ancho, 1 H)	A 491 0,56
I-48	II-26	IIIb-3	7-[2-Fluoro-5- (hidroximetil)fenil]-2-{{[4-(1- metilpiperidin-4-il)-2-(propan- 2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2- d]pirimidin-6-carboxamida	1,30 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,56 a 1,74 (m, 4 H); 1,95 (m, 2 H); 2,19 (s, 3 H); 2,36 (m, 1 H); 2,85 (d, $J=11,5$ Hz, 2 H); 4,59 (d, $J=5,6$ Hz, 2 H); 4,68 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 5,30 (t, $J=5,9$ Hz, 1 H); 6,68 (dd, $J=1,0$ y 7,6 Hz, 1 H); 6,88 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H); 7,30 (dd, $J=8,6$ y 10,0 Hz, 1 H); 7,43 a 7,53 (m, 1 H);	A 550 0,64

## ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/MH+/ Tr
				7,53 a 7,61 (m, 2 H); 7,75 (s ancho, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 8,17 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,26 (s, 1 H)	
I-49	II-5	IIIb-8	2-[[4-(5-Metoxi-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,31 (d, $J=6,4$ Hz, 6 H); 2,30 (s ancho, 3 H); 2,39 (m, 2 H); 2,47 (m enmascarado, 2 H); 3,02 (s ancho, 2 H); 3,43 (s ancho, 3 H); 3,71 (s ancho, 3 H); 4,62 (s, 1 H); 6,76 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H); 6,91 (s ancho, 1 H); 7,10 (m, 2 H); 7,19 (dd, $J=0,6$ y $7,9$ Hz, 1 H); 7,46 (m, 2 H); 7,74 (s ancho, 1 H); 7,91 (d, $J=0,7$ Hz, 1 H); 8,18 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 9,23 (s ancho, 1 H)	C 560 3,58
I-50	II-10	IIIb-25	7-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,26 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 2,22 (s, 3 H); 2,45 (t, $J=4,9$ Hz, 4 H); 3,06 (t, $J=4,6$ Hz, 4 H); 3,71 (s, 3 H); 4,65 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,36 (dd, $J=2,6$ y $8,9$ Hz, 1 H); 6,62 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H); 6,95 (td, $J=2,6$ y $8,5$ Hz, 1 H); 7,04 (s ancho, 1 H); 7,08 (dd, $J=2,4$ y $11,5$ Hz, 1 H); 7,48 (dd, $J=7,0$ y $8,4$ Hz, 1 H); 7,69 (s ancho, 1 H); 7,78 (s, 1 H); 7,95 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H); 9,15 (s, 1 H)	C 551 3,39
I-51	II-5	IIIb-37	2-[[4-(1H-Imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,34 (d, $J=6,0$ Hz, 6 H); 3,72 (s, 3 H); 4,87 (m, 1 H); 6,94 (s ancho, 1 H); 6,98 (dd, $J=2,5$ y $8,7$ Hz, 1 H); 7,08 (t, $J=1,2$ Hz, 1 H); 7,16 (m, 1 H); 7,21 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,29 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H); 7,48 (m, 2 H); 7,69 (t, $J=1,4$ Hz, 1 H); 7,76 (s ancho, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 8,18 (t, $J=1,2$ Hz, 1 H); 8,35 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H); 9,27 (s, 1 H)	C 501 3,46
I-52	II-5	IIIb-58	4-[5-[[6-carbamoil-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]amino]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo	1,23 (d, $J=6,4$ Hz, 6 H); 1,32 (m, 2 H); 1,45 (s, 9 H); 1,70 (m, 2 H); 2,62 (m, 1 H); 2,74 a 2,89 (m, 2 H); 3,66 (s, 3 H); 3,99 (m, 2 H); 4,54 (m, 1 H); 6,03 (s, 1 H); 6,72 (s ancho, 1 H); 7,05 (t, $J=7,0$ Hz, 1 H); 7,13 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H); 7,37 (dd, $J=1,7$ y $7,6$ Hz, 1 H); 7,45 (ddd, $J=1,7$ y $7,2$ y $8,5$ Hz, 1 H); 7,75 (s ancho, 1 H); 9,22 (s, 1 H); 9,44 (s ancho, 1 H)	A 592 0,99

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
I-53	II-5	IIIb-9	7-(2-Metoxifenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,10 (m, 6 H); 1,23 (m, 6 H); 1,29 (m, 2 H); 1,30 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,59 (m, 2 H); 2,96 (m, 1 H); 3,71 (s, 3 H); 4,68 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,60 (dd, $J=1,2$ y 8,3 Hz, 1 H); 6,89 (m, 2 H); 7,14 (td, $J=1,0$ y 7,5 Hz, 1 H); 7,20 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,45 (m, 2 H); 7,73 (s ancho, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 8,14 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,22 (s, 1 H)	A 574 0,79
I-54	II-5	IIIb-11	2-[[4-(2,6-Dimetilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	(mezcla de diastereoisómeros 60/40) 0,90 a 1,12 (m, 8,6 H); 1,29 (dd, $J=2,6$ y 6,0 Hz, 6 H); 1,41 (m, 0,4 H); 1,63 (m, 0,6 H); 1,99 (d, $J=13,9$ Hz, 0,4 H); 2,56 (s, 1 H); 2,64 a 2,82 (m, 2 H); 3,68 a 3,73 (m, 3 H); 4,53 a 4,72 (m, 1 H); 6,57 (dd, $J=1,2$ y 7,6 Hz, 0,6 H); 6,70 (d, $J=8,6$ Hz, 0,4 H); 6,82 a 6,96 (m, 2 H); 7,08 a 7,22 (m, 2 H); 7,42 a 7,56 (m, 2 H); 7,73 (s ancho, 1 H); 7,87 (d, $J=10,5$ Hz, 1 H); 8,03 a 8,16 (m, 1 H); 9,21 (s, 1 H)	A 546 0,75
I-55	II-5	IIIb-12	2-[[4-(2-Etilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	(mezcla de diastereoisómeros 50/50) 0,88 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H); 1,06 a 1,83 (m, 12 H); 2,35 a 2,43 (m, 0,5 H); 2,52 a 2,86 (m, 5 H); 3,04 (m, 0,5 H); 3,70 (s, 3 H); 4,66 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,57 (m, 1 H); 6,86 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H); 6,91 (s ancho, 1 H); 7,13 (t, $J=7,4$ Hz, 1 H); 7,20 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H); 7,48 (m, 2 H); 7,74 (s ancho, 1 H); 7,87 (s, 1 H); 8,13 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H); 9,21 (s, 1 H)	C 546 3,72 y 3,75
I-56	II-5	IIIb-4	7-(2-Metoxifenil)-2-[[4-(piperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,30 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,49 (qd, $J=3,9$ y 12,3 Hz, 2 H); 1,65 (m, 2 H); 2,48 (m enmascarado, 1 H); 2,59 (m, 2 H); 3,03 (m, 2 H); 3,70 (s, 3 H); 4,66 (spt, $J=6,1$ Hz, 2 H); 6,58 (dd, $J=1,7$ y 8,6 Hz, 1 H); 6,85 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H); 6,90 (s ancho, 1 H); 7,13 (td, $J=1,1$ y 7,4 Hz, 1 H); 7,20 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H); 7,48 (m, 2 H); 7,74 (s ancho, 1 H); 7,87 (s, 1 H); 8,14 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,21 (s, 1 H)	A 518 0,68

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
I-57	II-10	IIIb-3	7-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-2- {[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2- (propan-2- iloxi)fenil]amino}tieno[3,2- d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, $J=6,0$ Hz, 6 H); 1,54 a 1,77 (m, 4 H); 1,97 (td, $J=3,4$ y 11,2 Hz, 2 H); 2,20 (s, 3 H); 2,39 (m, 1 H); 2,87 (d, $J=11,8$ Hz, 2 H); 3,71 (s, 3 H); 4,67 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,66 (dd, $J=1,7$ y 8,4 Hz, 1 H); 6,88 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H); 6,96 (td, $J=2,5$ y 8,5 Hz, 1 H); 7,10 (, 1 H); 7,10 (dd, $J=2,6$ y 11,6 Hz, 1 H); 7,49 (dd, $J=7,1$ y 8,3 Hz, 1 H); 7,72 (s ancho, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 8,13 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H); 9,21 (s, 1 H)	A 550 0,68
I-58	II-5	IIIb-27	2- $\{[4-(3,5$ -Dimetilpiperazin-1- il)-2-(propan-2- iloxi)fenil]amino}-7-(2- metoxifenil)tieno[3,2- d]pirimidin-6-carboxamida	1,13 (m, 6 H); 1,27 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 2,19 (m, 2 H); 2,89 a 3,13 (m, 2 H); 3,52 (s ancho, 2 H); 3,70 (s, 3 H); 4,66 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,32 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H); 6,64 (s ancho, 1 H); 6,86 (s ancho, 1 H); 7,13 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H); 7,18 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 7,47 (m, 2 H); 7,71 (s ancho, 1 H); 7,78 (s, 1 H); 7,96 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H); 9,16 (s, 1 H)	A 547 0,69
I-59	II-5	IIIb-28	7-(2-Metoxifenil)-2- $\{[2$ - (propan-2-iloxi)-4-(3,4,5- trimetilpiperazin-1- il)fenil]amino}tieno[3,2- d]pirimidin-6-carboxamida	1,06 (s, 3 H); 1,08 (s, 3 H); 1,26 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 2,19 (s, 3 H); 2,29 (m, 4 H); 3,43 (d, $J=10,8$ Hz, 2 H); 3,70 (s, 3 H); 4,66 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,29 (dd, $J=2,3$ y 8,7 Hz, 1 H); 6,61 (dd, $J=0,5$ y 2,2 Hz, 1 H); 6,85 (s ancho, 1 H); 7,13 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H); 7,18 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,47(m, 2 H); 7,71 (s ancho, 1 H); 7,77 (s, 1 H); 7,93 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H); 9,15 (s, 1 H)	A 561 0,70
I-60	II-5	IIIb-44	2- $\{[4-[(8aR)$ - Hexahidropirrol[1,2- ajpirazin-2(1H)-il]-2-(propan- 2-iloxi)fenil]amino}-7-(2- metoxifenil)tieno[3,2- d]pirimidin-6-carboxamida	1,26 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,37 (m, 1 H); 1,71 (m, 2 H); 1,83 (m, 1 H); 2,06 (m, 2 H); 2,23 (td, $J=3,2$ y 11,1 Hz, 1 H); 2,34 (m, 1 H); 2,67 (td, $J=3,2$ y 11,5 Hz, 1 H); 3,00 (m, 2 H); 3,51 (d, $J=11,2$ Hz, 1 H); 3,66 (d, $J=10,5$ Hz, 1 H); 3,70 (s, 3 H); 4,65 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,31 (dd, $J=2,4$ y 9,0 Hz, 1 H); 6,63 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H); 6,86 (s ancho, 1 H); 7,13 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H); 7,19 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H); 7,46 (m, 2 H); 7,71 (s ancho, 1 H); 7,76 (s, 1 H); 7,96 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H);	A 559 0,69

## ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
				9,15 (s, 1 H)	
I-61	II-5	IIIb-58	7-(2-Metoxifenil)-2-[[3-(piperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,23 (d, $J=6,4$ Hz, 6 H); 1,68 (m, 2 H); 1,97 (m, 2 H); 2,79 (m, 1 H); 2,98 (m, 2 H); 3,30 (m, 2 H); 3,67 (s, 3 H); 4,52 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,01 (s, 1 H); 6,73 (s ancho, 1 H); 7,09 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H); 7,17 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 7,35 (dd, $J=1,2$ y 7,6 Hz, 1 H); 7,47 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H); 7,78 (s ancho, 1 H); 8,49 (m, 1 H); 8,83 (m, 1 H); 9,22 (s, 1 H); 9,44 (s, 1 H)	A 492 0,52
I-62	II-5	IIIb-19	2-((4-[(3R)-1-Etilpiperidin-3-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil)amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,00 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H); 1,29 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,40 (m, 1 H); 1,55 (ddd, $J=3,8$ y 3,9 y 12,3 Hz, 1 H); 1,72 (m, 2 H); 1,89 (m, 2 H); 2,34 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H); 2,64 (m, 1 H); 2,84 (m, 2 H); 3,70 (s, 3 H); 4,67 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,61 (dd, $J=1,7$ y 8,6 Hz, 1 H); 6,90 (s ancho, 1 H); 6,90 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H); 7,13 (td, $J=1,0$ y 7,5 Hz, 1 H); 7,20 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H); 7,47 (m, 2 H); 7,73 (s ancho, 1 H); 7,87 (s, 1 H); 8,12 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,21 (s, 1 H)	A 546 0,73
I-63	II-5	IIIb-19	2-((4-[(3S)-1-Etilpiperidin-3-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil)amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,00 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H); 1,29 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,40 (qd, $J=3,7$ y 12,1 Hz, 1 H); 1,53 (m, 1 H); 1,72 (m, 2 H); 1,90 (m, 2 H); 2,34 (q, $J=7,3$ Hz, 2 H); 2,64 (m, 1 H); 2,84 (m, 2 H); 3,70 (s, 3 H); 4,67 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,61 (dd, $J=1,5$ y 8,1 Hz, 1 H); 6,90 (s ancho, 1 H); 6,90 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H); 7,13 (td, $J=1,1$ y 7,4 Hz, 1 H); 7,20 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H); 7,49 (m, 2 H); 7,73 (s ancho, 1 H); 7,87 (s, 1 H); 8,12 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,21 (s, 1 H)	A 546 0,73
I-64	II-27	IIIb-3	2-[[4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(tiofen-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,68 (m, 4 H); 1,96 (m, 2 H); 2,19 (s, 3 H); 2,41 (m, 1 H); 2,86 (m, 2 H); 4,68 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,76 (dt, $J=1,0$ y 8,3 Hz, 1 H); 6,92 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H); 7,53 (dd, $J=1,3$ y 5,0 Hz, 1 H); 7,70 (dd, $J=2,9$ y 5,1 Hz, 1 H); 7,78 (s ancho, 1 H); 7,92 (s ancho, 1 H); 8,02 (m, 2 H); 8,20 (d, $J=8,3$ Hz,	A 508 0,68

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
				1 H); 9,22 (s, 1 H)	
I-65	II-33	IIIb-3	7-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,27 (m, 6 H); 1,55 a 1,83 (m, 4 H); 1,92 a 2,35 (m, 6 H); 2,83 a 3,02 (m, 2 H); 3,94 (s ancho, 3 H); 4,66 (m, 1 H); 6,67 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H); 6,90 (s ancho, 1 H); 7,11 (m, 1 H); 7,80 (m, 2 H); 8,04 (s ancho, 1 H); 8,12 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 8,26 (s ancho, 1 H); 9,28 (s ancho, 1 H)	A 551 0,67
I-66	II-5	IIIb-15	7-(2-Metoxifenil)-2-((2-(propan-2-iloxi)-4-[(2R,4S)-2-(propan-2-il)piperidin-4-il]fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	0,89 (t, $J=7,3$ Hz, 6 H); 1,15 (m, 1 H); 1,29 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,39 a 1,72 (m, 4 H); 2,35 (m, 1 H); 2,53 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H); 2,65 (m, 1 H); 3,09 (m, 1 H); 3,70 (s, 3 H); 4,66 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,59 (dd, $J=1,6$ y $8,2$ Hz, 1 H); 6,85 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H); 6,90 (s ancho, 1 H); 7,13 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H); 7,19 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,49 (m, 2 H); 7,73 (s ancho, 1 H); 7,87 (s, 1 H); 8,12 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 9,21 (s, 1 H)	A 560 0,77
I-67	II-5	IIIb-15	7-(2-Metoxifenil)-2-((2-(propan-2-iloxi)-4-[(2R,4R)-2-(propan-2-il)piperidin-4-il]fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	0,86 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H); 0,92 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H); 1,30 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,55 a 1,82 (m, 4 H); 1,94 (m, 1 H); 2,38 (m, 1 H); 2,61 a 2,91 (m, 3 H); 3,70 (s, 3 H); 4,64 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,62 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 6,90 (s ancho, 1 H); 7,13 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H); 7,19 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 7,49 (m, 2 H); 7,73 (s ancho, 1 H); 7,87 (s, 1 H); 8,13 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,21 (s, 1 H)	A 560 0,77
I-68	II-2	IIIb-3	7-(2-Clorofenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,28 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,63 (m, 4 H); 1,93 (m, 2 H); 2,19 (s, 3 H); 2,36 (m, 1 H); 2,84 (m, 2 H); 4,66 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,54 (dd, $J=2,0$ y $8,3$ Hz, 1 H); 6,86 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H); 7,19 (s ancho, 1 H); 7,52 (m, 3 H); 7,63 (m, 1 H); 7,79 (s ancho, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 8,01 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,25 (s, 1 H)	A 536 0,71
I-69	II-31	IIIb-44	2-((4-[(8aR)-Hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-	1,26 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,32 a 1,58 (m, 1 H); 1,65 a 1,76 (m, 1 H); 1,83 (m, 1 H); 2,06 (m, 2 H); 2,23 (m, 1 H); 2,34 (m, 2 H); 2,67	A 560 0,64

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/MH+/ Tr
			d]pirimidin-6-carboxamida	(m, 1 H); 3,02 (m, 2 H); 3,53 (d, $J=11,7$ Hz, 1 H); 3,68 (d, $J=11,7$ Hz, 1 H); 3,80 (s, 3 H); 4,66 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,35 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H); 6,64 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H); 7,17 (dd, $J=5,1$ y $7,6$ Hz, 1 H); 7,46 (s ancho, 1 H); 7,68 (s ancho, 1 H); 7,82 (s, 1 H); 7,92 (m, 2 H); 8,26 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H); 9,18 (s, 1 H)	
I-70	II-5	IIIb-58	2-{{3-(1-Etilpiperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,04 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H); 1,22 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H); 1,48 (m, 2 H); 1,73 (m, 2 H); 1,91 (m, 2 H); 2,37 (m, 3 H); 2,91 (d, $J=11,7$ Hz, 2 H); 3,66 (s, 3 H); 4,48 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,00 (s, 1 H); 6,71 (s ancho, 1 H); 7,08 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H); 7,14 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 7,36 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H); 7,43 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,75 (s ancho, 1 H); 9,21 (s, 1 H); 9,34 (s, 1 H)	A 520 0,53
I-71	II-3	IIIb-3	7-(3-Clorofenil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,30 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,67 (m, 4 H); 1,95 (td, $J=2,3$ y $11,8$ Hz, 2 H); 2,19 (s, 3 H); 2,40 (m, 1 H); 2,86 (m, 2 H); 4,69 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,76 (dd, $J=2,0$ y $8,3$ Hz, 1 H); 6,91 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H); 7,55 (m, 3 H); 7,81 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H); 7,84 (s ancho, 1 H); 7,88 (s ancho, 1 H); 8,00 (s, 1 H); 8,24 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,26 (s, 1 H)	A 536 0,73
I-72	II-21	IIIb-3	7-(2-Metilfenil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,27 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,55 a 1,71 (m, 4 H); 1,93 (m, 2 H); 2,11 (s, 3 H); 2,19 (s, 3 H); 2,36 (m, 1 H); 2,85 (d, $J=11,7$ Hz, 2 H); 4,64 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,52 (dd, $J=1,5$ y $8,3$ Hz, 1 H); 6,63 (s ancho, 1 H); 6,86 (d, $J=1,0$ Hz, 1 H); 7,33 (m, 2 H); 7,44 (m, 2 H); 7,84 (s ancho, 1 H); 7,90 (s, 1 H); 7,95 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,24 (s, 1 H)	A 516 0,73
I-73	II-34	IIIb-3	2-{{4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,72 (m, 4 H); 1,96 (t, $J=10,5$ Hz, 2 H); 2,20 (s, 3 H); 2,45 (m, 1 H); 2,87 (d, $J=11,5$ Hz, 2 H); 3,92 (s, 3 H); 4,69 (m, 1 H); 6,84 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 6,95 (s, 1 H); 7,90 (s ancho, 1 H);	A 506 0,60

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
				7,97 (m, 2 H); 8,08 (s, 1 H); 8,14 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 8,32 (s, 1 H); 9,18 (s, 1 H)	
I-74	II-8	IIIb-3	7-(2,5-Dimetoxifenil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,53 a 1,75 (m, 4 H); 1,94(m,2H);2,19(s,3H);2,37 (m, 1 H); 2,85 (d, $J=11,2$ Hz, 2 H); 3,65 (s, 3 H); 3,77 (s, 3 H); 4,67 (spt, $J=5,9$ Hz, 1 H); 6,59 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 6,97 (s ancho, 1 H); 7,07 (m, 3 H); 7,72 (s ancho, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 8,18 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,21 (s, 1 H)	A 562 0,69
I-75	II-18	IIIb-3	7-[2-(Difluorometoxi)fenil]-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,27 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,66 a 1,90 (m, 4 H); 2,38 a 2,57 (m parcialmente enmascarado, 6 H); 3,20 (m, 2 H); 4,62 (m, 1 H); 6,61 (dd, $J=1,3$ y 8,5 Hz, 1 H); 6,86 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H); 6,92 (t, $J=74,1$ Hz, 1 H); 7,32 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,35 (s ancho, 1 H); 7,40 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,52 a 7,59 (m, 2 H); 7,77 (s ancho, 1 H); 8,01 (m, 2 H); 9,24 (s, 1 H)	A 568 0,70
I-76	II-35	IIIb-3	2-{{4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}-7-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,30 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,74 (m, 4 H); 2,03 (t, $J=10,5$ Hz, 2 H); 2,24 (s, 3 H); 2,44 (m, 1 H); 2,92 (m, 2 H); 4,68 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,81 (dd, $J=1,5$ y 8,3 Hz, 1 H); 6,94 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H); 7,91 (m, 2 H); 8,05 (s, 1 H); 8,19 (m, 3 H); 9,19 (s, 1 H); 12,96 (s ancho, 1 H)	A 492 0,59
I-77	II-5	IIIb-30	2-({4-[3-(2-Hidroxietil)-4-metilpiperazin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,26 (d, $J=6,1$ H, 6 H); 1,52 (dq, $J=7,0$ y 14,0 Hz, 1 H); 1,77 (m, 1 H); 2,26 (m, 5 H); 2,48 (m enmascarado, 1 H); 2,74 (m, 2 H); 3,38 (m, 2 H); 3,53 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H); 3,70 (s, 3 H); 4,44 (s ancho, 1 H); 4,64 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,30 (dd, $J=2,3$ y 8,9 Hz, 1 H); 6,60 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H); 6,86 (s ancho, 1 H); 7,12 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H); 7,18 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 7,47 (m, 2 H); 7,71 (s ancho, 1 H); 7,77 (s, 1 H); 7,94 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H); 9,15 (s, 1 H)	A 577 0,64
I-78	II-31	IIIb-7	7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-{{5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-	1,28 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,64 (m, 4 H); 1,96 (t, $J=10,3$ Hz, 2 H); 2,09 (s, 3	A 547 0,63



ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
			iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	H); 2,19 (s, 3 H); 2,55 (m, 1 H); 2,86 (d, J=10,8 Hz, 2 H); 3,79 (s, 3 H); 4,62 (spt, J=6,0 Hz, 1 H); 6,81 (s, 1 H); 7,16 (dd, J=5,4 y 11,7 Hz, 1 H); 7,46 (s ancho, 1 H); 7,71 (s ancho, 1 H); 7,86 (s, 1 H); 7,91 (d, J=6,8 Hz, 1 H); 8,00 (s, 1 H); 8,27 (d, J=3,9 Hz, 1 H); 9,24 (s, 1 H)	
I-79	II-31	IIIb-25	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,26 (d, J=5,9 Hz, 6 H); 2,22 (s, 3 H); 2,44 (m, 4 H); 3,05 (m, 4 H); 3,80 (s, 3 H); 4,65 (spt, J=6,0 Hz, 1 H); 6,34 (dd, J=2,3 y 8,9 Hz, 1 H); 6,62 (d, J=2,4 Hz, 1 H); 7,17 (dd, J=4,9 y 7,3 Hz, 1 H); 7,45 (s ancho, 1 H); 7,67 (s ancho, 1 H); 7,83 (s, 1 H); 7,90 (dd, J=2,0 y 7,3 Hz, 1 H); 7,94 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 8,26 (dd, J=2,0 y 5,1 Hz, 1 H); 9,18 (s, 1 H)	A 534 0,60
I-80	II-5	IIIb-16	2-({4-[1-(2-Hidroxietil)piperidin-4-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, J=5,9 Hz, 6 H); 1,64 (m, 4 H); 2,07 (m, 2 H); 2,41 (m, 3 H); 2,98 (d, J=10,8 Hz, 2 H); 3,52 (s ancho, 2 H); 3,70 (s, 3 H); 4,37 (s ancho, 1 H); 4,67 (spt, J=6,0 Hz, 1 H); 6,60 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 6,92 (s ancho, 1 H); 7,13 (t, J=7,1 Hz, 1 H); 7,20 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,49 (m, 2 H); 7,75 (s ancho, 1 H); 7,87 (s, 1 H); 8,14 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 9,21 (s, 1 H)	A 562 0,67
I-81	II-5	IIIb-48	7-(2-Metoxifenil)-2-[[4-(3-metoxipiridin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,35 (d, J=5,9 Hz, 6 H); 3,72 (s, 3 H); 3,91 (s, 3 H); 4,72 (spt, J=6,0 Hz, 1 H); 6,96 (s ancho, 1 H); 6,98 (dd, J=1,7 y 8,6 Hz, 1 H); 7,15 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 7,21 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,26 (d, J=1,7 Hz, 1 H); 7,37 (d, J=4,6 Hz, 1 H); 7,51 (m, 2 H); 7,76 (s ancho, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 8,26 (d, J=4,6 Hz, 1 H); 8,37 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,43 (s, 1 H); 9,29 (s, 1 H)	A 542 0,78
I-82	II-5	IIIb-56	7-(2-Metoxifenil)-2-[[6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,27 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,22 (s, 3 H); 2,40 (t, J=4,7 Hz, 4 H); 3,37 (m, 4 H); 3,70 (s, 3 H); 5,19 (spt, J=6,1 Hz, 1 H); 6,16 (d, J=8,5 Hz, 1 H); 6,85 (s ancho, 1 H); 7,11 (t, J=7,4 Hz, 1 H); 7,17 (d, J=8,2 Hz,	A 534 0,68

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
				1 H); 7,42 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H); 7,47 (t, $J=7,2$ Hz, 1 H); 7,73 (s ancho, 1 H); 7,83 (s, 1 H); 8,02 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H); 9,15 (s, 1 H)	
I-83	II-5	IIIb-10	7-(2-Metoxifenil)-2-[[4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,11 (m, 12 H); 1,30 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,56 (m, $J=12,7$ Hz, 4 H); 2,14 a 2,29 (m, 3 H); 2,88 (s ancho, 1 H); 3,71 (s, 3 H); 4,69 (spt, $J=5,9$ Hz, 1 H); 6,61 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H); 6,91 (m, 2 H); 7,14 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H); 7,20 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 7,49 (m, 2 H); 7,74 (s ancho, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 8,15 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,22 (s, 1 H)	A 588 0,78
I-84	II-5	IIIb-13	2-((4-[(2S,4S)-2-Etil-1-metilpiperidin-4-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	0,84 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H); 1,30 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,33 a 1,70 (m, 6 H); 1,86 (m, 1 H); 2,12 (m, 1 H); 2,18 (s, 3 H); 2,44 (m, 1 H); 2,89 (dt, $J=2,9$ y 11,2 Hz, 1 H); 3,71 (s, 3 H); 4,68 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,60 (dd, $J=1,6$ y 8,4 Hz, 1 H); 6,87 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H); 6,90 (s ancho, 1 H); 7,14 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H); 7,20 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,49 (m, 2 H); 7,74 (s ancho, 1 H); 7,87 (s, 1 H); 8,13 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,22 (s, 1 H)	A 560 0,74
I-85	II-5	IIIb-13	2-((4-[(2S,4R)-2-Etil-1-metilpiperidin-4-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	0,86 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H); 1,30 (dd, $J=1,2$ y 6,1 Hz, 6 H); 1,43 a 1,84 (m, 6 H); 2,30 (s, 3 H); 2,45 (m, 1 H); 2,55 a 2,74 (m, 3 H); 3,71 (s, 3 H); 4,68 (spt, $J=5,9$ Hz, 1 H); 6,62 (dd, $J=1,7$ y 8,6 Hz, 1 H); 6,89 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H); 6,92 (s ancho, 1 H); 7,14 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H); 7,20 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,49 (m, 2 H); 7,74 (s ancho, 1 H); 7,87 (s, 1 H); 8,13 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 9,22 (s, 1 H)	A 560 0,76
I-86	II-31	IIIb-5	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-((2-(propan-2-iloxi)-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,00 (d, $J=6,4$ Hz, 6 H); 1,30 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,58 (m, 2 H); 1,72 (m, 2 H); 2,20 (t, $J=10,6$ Hz, 2 H); 2,40 (m, $J=12,0$ Hz, 1 H); 2,72 (m, 1 H); 2,88 (d, $J=9,3$ Hz, 2 H); 3,80 (s, 3 H); 4,68 (m, 1 H); 6,64 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 7,19 (t, $J=5,9$ Hz, 1 H); 7,48 (s ancho, 1 H); 7,70 (s ancho, 1 H); 7,92 (m, 2 H);	A 561 0,69

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
				8,11 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 8,28 (d, $J=3,7$ Hz, 1 H); 9,24 (s, 1 H)	
I-87	II-36	IIIb-3	7-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,56 a 1,75 (m, 4 H); 1,98 (t, $J=11,0$ Hz, 2 H); 2,21 (s, 3 H); 2,40 (m, 1 H); 2,87 (d, $J=11,2$ Hz, 2 H); 3,78 (s, 3 H); 4,67 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,64 (dd, $J=1,5$ y 8,3 Hz, 1 H); 6,89 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H); 7,66 (m, 2 H); 7,93 (dd, $J=2,9$ y 8,8 Hz, 1 H); 7,99 (s, 1 H); 8,09 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 8,26 (d, $J=3,2$ Hz, 1 H); 9,25 (s, 1 H)	A 551 0,67
I-88	II-36	IIIb-5	7-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[[2-(propan-2-iloxi)-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,01 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,29 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,48 a 1,66 (m, 2 H); 1,75 (s, 2 H); 2,14 a 2,29 (m, 2 H); 2,41 (s ancho, 1 H); 2,73 (s ancho, 1 H); 2,84 a 2,95 (m, 2 H); 3,78 (s, 3 H); 4,67 (spt, $J=6,2$ Hz, 1 H); 6,63 (dd, $J=1,6$ y 8,4 Hz, 1 H); 6,89 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H); 7,61 a 7,74 (m, 2 H); 7,93 (dd, $J=3,1$ y 8,9 Hz, 1 H); 7,99 (s, 1 H); 8,09 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 8,26 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H); 9,25 (s, 1 H)	A 579 0,72
I-89	II-36	IIIb-7	7-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,28 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,63 (m, 4 H); 1,99 (t, $J=10,5$ Hz, 2 H); 2,09 (s, 3 H); 2,20 (s, 3 H); 2,57 (m, 1 H); 2,87 (d, $J=11,0$ Hz, 2 H); 3,78 (s, 3 H); 4,62 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,81 (s, 1 H); 7,61 (s ancho, 1 H); 7,71 (s ancho, 1 H); 7,91 (m, 2 H); 7,98 (s, 1 H); 8,25 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H); 9,25 (s, 1 H)	A 565 0,68
I-90	II-37	IIIb-3	7-(6-Metoxipiridin-2-il)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,31 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,76 a 2,03 (m, 4 H); 2,55 a 2,63 (m enmascarado, 2 H); 2,68 a 2,79 (m, 4 H); 3,89 (s, 3 H); 4,67 (m, 1 H); 6,79 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 6,88 (dd, $J=3,5$ y 5,3 Hz, 1 H); 6,93 (s ancho, 1 H); 7,86 a 7,93 (m, 4 H); 8,09 (s, 1 H); 8,25 (s, 3 H); 9,26 (s, 1 H)	A 533 0,70
I-91	II-2	III-16	7-(2-Clorofenil)-2-[[4-[1-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-	1,28 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,53 a 1,72 (m, 4 H); 1,96 a 2,07 (m, 2 H); 2,34 (m, 1 H); 2,40 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H); 2,95 (d, $J=11,5$ Hz, 2 H);	A 566 0,69

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/MH+/ Tr
			d]pirimidin-6-carboxamida	3,51 (q, $J=5,9$ Hz, 2 H); 4,31 (t, $J=5,4$ Hz, 1 H); 4,66 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,54 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 6,86 (s, 1 H); 7,18 (s ancho, 1 H); 7,46 a 7,57 (m, 3 H); 7,63 (m, 1 H); 7,79 (s ancho, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 8,01 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,25 (s, 1 H)	
I-92	II-5	IIIb-57	7-(2-Metoxifenil)-2-[[6-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,34 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,98 (m, 4 H); 2,76 (s, 4 H); 3,02 (s, 2 H); 3,45 (m, $J=5,4$ Hz, 2 H); 3,70 (s, 3 H); 5,30 (spt, $J=6,2$ Hz, 1 H); 6,66 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H); 6,92 (s ancho, 1 H); 7,12 (td, $J=0,9$ y 7,4 Hz, 1 H); 7,19 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,45 (dd, $J=1,6$ y 7,5 Hz, 1 H); 7,49 (td, $J=1,7$ y 8,3 Hz, 1 H); 7,76 (s ancho, 1 H); 7,98 (s, 1 H); 8,36 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 9,27 (s, 1 H); 9,74 (s ancho, 1 H)	A 533 0,71
I-93	II-5	IIIb-45	2-[[4-(1,7-Diazaespiro[4.4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,27 (d, $J=6,1$ Hz, 6H); 1,54 (m, 1 H); 1,89 (m, 4 H); 2,15 (m, 2 H); 2,35 (m, 1 H); 3,15 (t, $J=7,1$ Hz, 1 H); 3,23 (m enmascarado, 2 H); 3,41 (s, 1 H); 3,70 (s, 3 H); 4,63 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 5,96 (dd, $J=2,6$ y 8,9 Hz, 1 H); 6,22 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H); 6,83 (s ancho, 1 H); 7,11 (td, $J=1,1$ y 7,5 Hz, 1 H); 7,17 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,47 (m, 2 H); 7,71 (s ancho, 1 H); 7,73 (s, 1 H); 7,88 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H); 9,12 (s, 1 H)	A 559 0,71
I-94	II-31	IIIb-36	2-([4-[3-(Dietilamino)pirrolidin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	0,98 (t, $J=7,1$ Hz, 6 H); 1,25 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H); 1,80 (m, 1 H); 2,12 (m, 1 H); 2,59 (m, 4 H); 2,98 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H); 3,18 (m, 1 H); 3,38 a 3,42 (m parcialmente enmascarado, 3 H); 3,79 (s, 3 H); 4,63 (spt, $J=5,9$ Hz, 1 H); 5,97 (dd, $J=2,4$ y 8,8 Hz, 1 H); 6,21 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H); 7,15 (dd, $J=5,1$ y 7,3 Hz, 1 H); 7,43 (s ancho, 1 H); 7,66 (s ancho, 1 H); 7,77 (s, 1 H); 7,80 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H); 7,89 (dd, $J=1,7$ y 7,3 Hz, 1 H); 8,25 (dd, $J=1,7$ y 5,1 Hz, 1 H); 9,13 (s, 1 H)	A 576 0,67

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
I-95	II-38	IIIb-34	2-([4-[3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(1-metil-1H-pirrol-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,24 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,79 (m, 1 H); 2,13 (m, 1 H); 2,21 (s, 6 H); 2,78 (m, 1 H); 3,01 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 3,21 (m, 1 H); 3,28 a 3,44 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 3,48 (s, 3 H); 4,61 (spt, J=6,1 Hz, 1 H); 6,02 (dd, J=2,4 y 8,8 Hz, 1 H); 6,17 a 6,28 (m, 3 H); 6,80 (s ancho, 1 H); 7,04 (t, J=2,2 Hz, 1 H); 7,74 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 7,86 (s, 1 H); 7,91 (s ancho, 1 H); 9,12 (s, 1 H)	A 520 0,67
I-96	II-38	IIIb-3	2-([4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]aminol-7-(1-metil-1H-pirrol-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, J=5,9 Hz, 6 H); 1,63 a 1,88 (m, 4 H); 2,24 a 2,58 (m parcialmente enmascarado, 6 H); 3,08 (m, 2 H); 3,48 (s, 3 H); 4,66 (m, 1 H); 6,22 (t, J=3,2 Hz, 1 H); 6,30 (dd, J=1,3 y 3,8 Hz, 1 H); 6,69 (d ancho, J=8,1 Hz, 1 H); 6,85 (s ancho, 1 H); 6,89 (s ancho, 1 H); 7,08 (s ancho, 1 H); 7,96 (s ancho, 1 H); 8,00 (s, 1 H); 8,10 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 9,23 (s, 1 H)	A 505 0,68
I-97	II-39	IIIb-3	2-([4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(2-metilpiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,27 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,54 a 1,74 (m, 4 H); 1,97 (m, 2 H); 2,20 (s, 3 H); 2,29 (s, 3 H); 2,38 (m, 1 H); 2,86 (m, 2 H); 4,65 (m, 1 H); 6,55 (dd, J=2,1 y 8,3 Hz, 1 H); 6,87 (d, J=2,1 Hz, 1 H); 7,36 (dd, J=4,9 y 7,6 Hz, 1 H); 7,39 (s ancho, 1 H); 7,70 (dd, J=2,0 y 7,6 Hz, 1 H); 7,79 (s ancho, 1 H); 7,92 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,95 (s, 1 H); 8,56 (dd, J=2,0 y 4,9 Hz, 1 H); 9,26 (s, 1 H)	A 517 0,49
I-98	II-40	IIIb-3	7-(Furan-2-il)-2-([4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,62 a 1,80 (m, 4 H); 1,97 (m, 2 H); 2,20 (s, 3 H); 2,45 (m, 1 H); 2,88 (m, 2 H); 4,68 (m, 1 H); 6,68 (dd, J=1,8 y 3,3 Hz, 1 H); 6,86 (dd, J=2,1 y 8,4 Hz, 1 H); 6,95 (d, J=2,1 Hz, 1 H); 7,33 (d ancho, J=3,3 Hz, 1 H); 7,84 (d ancho, J=1,8 Hz, 1 H); 7,90 (s ancho, 1 H); 8,09 (s ancho, 1 H); 8,12 (s, 1 H); 8,20 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 9,20 (s, 1 H)	A 492 0,65
I-99	II-41	IIIb-3	7-[5-(Aminometil)furan-2-il]-2-([4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-	1,0 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,59 a 1,80 (m, 4 H); 1,98 (m, 2 H); 2,21 (s, 3 H); 2,43	A 521 0,48

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
			iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	(m parcialmente enmascarado, 1 H); 2,88 (m, 2 H); 3,77 (s, 2 H); 4,69 (m, 1 H); 6,42 (d ancho, J=2,9 Hz, 1 H); 6,84 (d ancho, J=8,3 Hz, 1 H); 6,95 (s ancho, 1 H); 7,20 (d ancho, J=2,9 Hz, 1 H); 7,94 (s ancho, 1 H); 8,04 (s ancho, 1 H); 8,10 (s, 1 H); 8,22 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 9,19 (s, 1 H)	
I-100	II-31	IIIb-26	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,28 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,05 (s, 3 H); 2,23 (s, 3 H); 2,46 (m, 4 H); 2,78 (m, 4 H); 3,79 (s, 3 H); 4,60 (spt, J=6,1 Hz, 1 H); 6,69 (s, 1 H); 7,16 (dd, J=5,1 y 7,3 Hz, 1 H); 7,43 (s ancho, 1 H); 7,69 (s ancho, 1 H); 7,82 (s, 1 H); 7,91 (dd, J=2,0 y 7,3 Hz, 1 H); 8,01 (s, 1 H); 8,27 (dd, J=2,0 y 5,1 Hz, 1 H); 9,22 (s, 1 H)	A 548 0,63
I-101	II-43	IIIb-3	2-[[4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(1H-pirrol-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,32 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,61 a 1,79 (m, 4 H); 1,97 (m, 2 H); 2,20 (s, 3 H); 2,42 (m, 1 H); 2,88 (m, 2 H); 4,70 (m, 1 H); 6,56 (m, 1 H); 6,81 (dd, J=2,0 y 8,5 Hz, 1 H); 6,92 (m, 2 H); 7,51 (m, 1 H); 7,60 (s ancho, 1 H); 7,88 (s ancho, 1 H); 7,92 (s, 1 H); 8,37 (d, J=8,5 Hz, 1 H); 9,16 (s, 1 H); 11,18 (s ancho, 1 H)	A 491 0,64
I-102	II-31	IIIb-34	2-([4-[3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,25 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,79 (m, 1 H); 2,13 (m, 1 H); 2,21 (s, 6 H); 2,78 (m, 1 H); 3,00 (m, 1 H); 3,21 (m, 1 H); 3,25 a 3,42 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 3,79 (s, 3 H); 4,63 (m, 1 H); 5,98 (dd, J=2,5 y 9,0 Hz, 1 H); 6,21 (d, J=2,5 Hz, 1 H); 7,15 (dd, J=5,1 y 7,3 Hz, 1 H); 7,42 (s ancho, 1 H); 7,66 (s ancho, 1 H); 7,77 (s, 1 H); 7,80 (d ancho, J=9,0 Hz, 1 H); 7,89 (dd, J=2,1 y 7,3 Hz, 1 H); 8,25 (dd, J=2,1 y 5,1 Hz, 1 H); 9,13 (s, 1 H)	A 548 0,62
I-103	II-44	IIIb-5	7-(2-Etoxipiridin-3-il)-2-([2-(propan-2-iloxi)-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	0,99 (d, J=6,6 Hz, 6 H); 1,19 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 1,29 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,59 (m, 2 H); 1,72 (m, 2 H); 2,18 (m, 2 H); 2,39 (m, 1 H); 2,70 (m, 1 H); 2,87 (m, 2 H); 4,28 (q, J=7,1 Hz,	A 575 0,72

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
				2 H); 4,68 (m, 1 H); 6,64 (dd, J=2,3 y 8,5 Hz, 1 H); 6,88 (d, J=2,3 Hz, 1 H); 7,17 (dd, J=5,1 y 7,3 Hz, 1 H); 7,48 (s ancho, 1 H); 7,69 (s ancho, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 7,93 (dd, J=2,1 y 7,3 Hz, 1 H); 8,13 (d, J=8,5 Hz, 1 H); 8,25 (dd, J=2,1 y 5,1 Hz, 1 H); 9,23 (s, 1 H)	
I-104	II-44	IIIb-7	7-(2-Etoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,17 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 1,28 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,50 a 1,71 (m, 4 H); 1,97 (m, 2 H); 2,09 (s,3H);2,19(s,3H); 2,54 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 2,86 (m, 2 H); 4,28 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 4,62 (m, 1 H); 6,81 (s, 1 H); 7,14 (dd, J=5,1 y 7,3 Hz, 1 H); 7,46 (s ancho, 1 H); 7,69 (s ancho, 1 H); 7,85 (s, 1 H); 7,93 (dd, J=2,1 y 7,3 Hz, 1 H); 8,02 (s, 1 H); 8,24 (dd, J=2,1 y 5,1 Hz, 1 H); 9,24 (s, 1 H)	A 561 0,67
I-105	II-5	IIIb-26	7-(2-Metoxifenil)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,28 (d, J=5,9 Hz, 6 H); 2,00 (s, 3 H); 2,22 (s, 3 H); 2,43 (m, 4 H); 2,77 (t, J=4,4 Hz, 4 H); 3,69 (s, 3 H); 4,59 (spt, J=6,1 Hz, 1 H); 6,68 (s, 1 H); 6,82 (s ancho, 1 H); 7,13 (t, J=7,3 Hz, 1 H); 7,19 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,48 (m, 2 H); 7,73 (s ancho, 1 H); 7,77 (s, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 9,19 (s, 1 H)	A 547 0,68
I-106	II-44	IIIb-3	7-(2-Etoxipiridin-3-il)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,19 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 1,29 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,58 a 1,75 (m, 4 H); 1,93 (m, 2 H); 2,19 (s, 3 H); 2,39 (m, 1 H); 2,85 (d, J=11,0 Hz, 2 H); 4,28 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 4,67 (quin, J=6,1 Hz, 1 H); 6,64 (dd, J=1,7 y 8,3 Hz, 1 H); 6,88 (d, J=1,5 Hz, 1 H); 7,16 (dd, J=5,1 y 7,3 Hz, 1 H); 7,48 (s ancho, 1 H); 7,69 (s ancho, 1 H); 7,93 (m, 2 H); 8,13 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,24 (dd, J=2,0 y 5,1 Hz, 1 H); 9,23 (s, 1 H)	A 547 0,67
I-107	II-44	IIIb-25	7-(2-Etoxipiridin-3-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,20 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 1,26 (d, J=5,9 Hz, 6 H); 2,22 (s, 3 H); 2,44 (m, 4 H); 3,05 (m, 4 H); 4,28 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 4,65 (m, 1 H); 6,34 (dd, J=2,5 y 8,8 Hz, 1 H); 6,62 (d, J=2,5 Hz, 1 H); 7,15 (dd, J=5,1 y 7,3	A 548 0,85

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
				Hz, 1 H); 7,46 (s ancho, 1 H); 7,67 (s ancho, 1 H); 7,82 (s, 1 H); 7,91 (dd, J=2,2 y 7,3 Hz, 1 H); 7,96 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 8,23 (dd, J=2,2 y 5,1 Hz, 1 H); 9,18 (s, 1 H)	
I-108	II-45	IIIb-25	7-(2-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,26 (d, J=5,9 Hz, 6 H); 2,22 (s, 3 H); 2,32 (s, 3 H); 2,45 (m, 4 H); 3,06 (m, 4 H); 3,76 (s, 3 H); 4,65 (spt, J=6,0 Hz, 1 H); 6,33 (dd, J=2,4 y 8,8 Hz, 1 H); 6,64 (d, J=2,4 Hz, 1 H); 7,42 (s ancho, 1 H); 7,65 (s ancho, 1 H); 7,77 (d, J=2,2 Hz, 1 H); 7,85 (s, 1 H); 7,94 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 8,07 (d, J=2,4 Hz, 1 H); 9,17 (s, 1 H)	A 548 0,63
I-109	II-45	IIIb-3	7-(2-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,30 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,54 a 1,77 (m, 4 H); 1,94 (td, J=2,3 y 11,6 Hz, 2 H); 2,19 (s, 3 H); 2,34 (s, 3 H); 2,40 (m, 1 H); 2,85 (d, J=11,2 Hz, 2 H); 3,77 (s, 3 H); 4,68 (spt, J=6,1 Hz, 1 H); 6,64 (dd, J=1,5 y 8,3 Hz, 1 H); 6,90 (d, J=1,7 Hz, 1 H); 7,45 (s ancho, 1 H); 7,67 (s ancho, 1 H); 7,80 (d, J=2,2 Hz, 1 H); 7,94 (s, 1 H); 8,09 (dd, J=0,7 y 2,4 Hz, 1 H); 8,14 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 9,23 (s, 1 H)	A 547 0,67
I-110	II-36	IIIb-25	7-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,25 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,22 (s, 3 H); 2,43 (m, 4 H); 3,06 (m, 4 H); 3,78 (s, 3 H); 4,64 (spt, J=6,0 Hz, 1 H); 6,33 (dd, J=2,4 y 8,8 Hz, 1 H); 6,63 (d, J=2,4 Hz, 1 H); 7,62 (s ancho, 1 H); 7,68 (s ancho, 1 H); 7,87 a 7,93 (m, 3 H); 8,24 (d, J=2,9 Hz, 1 H); 9,19 (s, 1 H)	A 552 0,63
I-111	II-45	IIIb-7	7-(2-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,28 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,65 (m, 4 H); 2,05 (s, 3 H); 2,25 (m, 8 H); 2,55 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 2,90 (d, J=8,6 Hz, 2 H); 3,76 (s, 3 H); 4,61 (spt, J=6,1 Hz, 1 H); 6,80 (s, 1 H); 7,35 (s ancho, 1 H); 7,68 (d, J=2,4 Hz, 1 H); 7,71 (s ancho, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 8,09 (d, J=1,5 Hz, 1 H); 9,23 (s, 1 H)	A 561 0,67
I-112	II-46	IIIb-3	2-[[4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]aminol-7-(1-metil-1H-pirazol-3-	1,30 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,68 (m, 4 H); 1,97 (m, 2 H); 2,20 (s, 3 H); 2,41 (m, 1	A 506 0,66



Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/MH+/ Tr
			il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	H); 2,87 (d, $J=11,2$ Hz, 2 H); 3,99 (s, 3 H); 4,68 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,79 (dd, $J=1,6$ y $8,4$ Hz, 1 H); 6,93 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H); 7,17 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H); 7,98 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H); 8,02 (s, 1 H); 8,04 (s ancho, 1 H); 8,26 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,23 (s, 1 H); 9,85 (s ancho, 1 H)	
I-113	II-5	IIIb-31	2-({4-[3-(2-Metoxietil)-4-metilpiperazin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,26 (d, $J=5,8$ Hz, 6 H); 1,62 (m, 1 H); 1,86 (m, 1 H); 2,13 a 2,31 (m, 5 H); 2,71 (t, $J=9,6$ Hz, 1 H); 2,79 (d, $J=11,5$ Hz, 1 H); 3,26 (s, 3 H); 3,35 a 3,49 (m, 5 H); 3,70 (s, 3 H); 4,59 a 4,72 (m, 1 H); 6,30 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H); 6,60 (s, 1 H); 6,91 (s ancho, 1 H); 7,12 (t, $J=7,4$ Hz, 1 H); 7,18 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H); 7,48 (m, 2 H); 7,74 (s ancho, 1 H); 7,79 (s, 1 H); 7,95 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H); 9,16 (s, 1 H)	A 591 0,71
I-114	II-5	IIIb-47	7-(2-Metoxifenil)-2-{{4-((3R)-3-[metil(oxetan-3-il)amino]piperidin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,26 (d, $J=6,1$ Hz, 7 H); 1,51 (m, 1 H); 1,71 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H); 2,21 (s, 3 H); 2,46 (s ancho, 3 H); 3,48 (m, 2 H); 3,70 (s, 3 H); 4,00 (quin, $J=6,8$ Hz, 1 H); 4,50 (m, 4 H); 4,65 (spt, $J=5,9$ Hz, 1 H); 6,28 (d, $J=7,1$ Hz, 1 H); 6,58 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H); 6,86 (s ancho, 1 H); 7,12 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H); 7,18 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 7,38 a 7,53 (m, 2 H); 7,71 (s ancho, 1 H); 7,76 (s, 1 H); 7,94 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H); 9,15 (s, 1 H)	A 603 0,70
I-115	II-42	IIIb-3	7-(2-Metilfuran-3-il)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-2-iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,30 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,57 a 1,77 (m, 4 H); 1,95 (m, 2 H); 2,19 (s, 3 H); 2,21 (s, 3 H); 2,40 (m, 1 H); 2,86 (m, 2 H); 4,68 (m, 1 H); 6,68 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H); 6,73 (dd, $J=2,3$ y $8,3$ Hz, 1 H); 6,90 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H); 7,30 (s ancho, 1 H); 7,71 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H); 7,90 (s ancho, 1 H); 7,95 (s, 1 H); 8,24 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,22 (s, 1 H)	A 506 0,68
I-116	II-37	IIIb-7	7-(6-Metoxipiridin-2-il)-2-{{5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-	1,29 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,62 (m, 4 H); 1,95 a 2,06 (m, 2 H); 2,20 (s, 3 H); 2,21 (s, 3 H); 2,60 (m, 1 H); 2,88 (d, $J=11,0$ Hz, 2 H); 3,88	A 547 0,70

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
			d]pirimidin-6-carboxamida	(s, 3 H); 4,64 (dt $J=6,1$ y $11,9$ Hz, 1 H); 6,85 (s, 1 H); 6,89 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,88 (m, 3 H); 7,97 (s, 1 H); 8,14 (s, 1 H); 8,20 (s ancho, 1 H); 9,25 (s, 1 H)	
I-117	II-31	IIIb-35	2-({4-[3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]-5-metil-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,28 (dd, $J=1,0$ y $5,9$ Hz, 6 H); 1,58 (m, 1 H); 1,86 (m, 1 H); 2,06 (s, 3 H); 2,18 (s, 3 H); 2,23 (dd, $J=6,0$ y $9,2$ Hz, 1 H); 2,41 (m, 5 H); 2,59 (m, 1 H); 3,61 (m, 1 H); 3,79 (m, 3 H); 4,60 (dt, $J=6,3$ y $12,2$ Hz, 1 H); 6,77 (s, 1 H); 7,16 (dd, $J=5,0$ y $7,2$ Hz, 1 H); 7,44 (s ancho, 1 H); 7,70 (s ancho, 1 H); 7,84 (s, 1 H); 7,91 (dd, $J=2,0$ y $7,3$ Hz, 1 H); 8,01 (s, 1 H); 8,27 (dd, $J=1,8$ y $5,0$ Hz, 1 H); 9,22 (s, 1 H)	A 562 0,70
I-118	II-5	IIIb-35	2-({4-[3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]-5-metil-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,28 (dd, $J=1,0$ y $5,9$ Hz, 6 H); 1,57 (m, 1 H); 1,85 (m, 1 H); 2,02 (s, 3 H); 2,18 (s, 3 H); 2,21 (dd, $J=6,0$ y $9,2$ Hz, 1 H); 2,38 (m, 1 H); 2,46 (s, 4 H); 2,58 (dd, $J=7,2$ y $8,9$ Hz, 1 H); 3,60 (m, 1 H); 3,70 (s, 3 H); 4,60 (spt, $J=6,1$ Hz, 1 H); 6,76 (s, 1 H); 6,82 (s ancho, 1 H); 7,13 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H); 7,20 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,49 (m, 2 H); 7,73 (s ancho, 1 H); 7,79 (s, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 9,20 (s, 1 H)	A 561 0,75
I-119	II-19	IIIb-58	2-({3-[1-(Oxetan-3-il)piperidin-4-il]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino)-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,22 (d, $J=6,4$ Hz, 6 H); 1,50 (qd, $J=3,4$ y $12,2$ Hz, 2 H); 1,74 (d, $J=11,5$ Hz, 2 H); 1,83 (m, 2 H); 2,42 (tt, $J=3,8$ y $11,6$ Hz, 1 H); 2,73 (d, $J=11,2$ Hz, 2 H); 3,39 (s, 1 H); 4,43 a 4,51 (m, 3 H); 4,57 (m, 2 H); 6,01 (s, 1 H); 7,36 (s ancho, 1 H); 7,47 (m, 2 H); 7,60 (m, 2 H); 7,74 (s ancho, 1 H); 9,26 (s, 1 H); 9,40 (s ancho, 1 H)	A 602 0,59
I-120	II-47	IIIb-7	7-(2-Metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-([5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, $J=6,1$ Hz, 6 H); 1,56 a 1,73 (m, 4 H); 2,03 (m, 2 H); 2,10 (s, 3 H); 2,23 (s, 3 H); 2,49 (s, 3 H); 2,58 (m, 1 H); 2,90 (d, $J=10,5$ Hz, 2 H); 3,77 (s, 3 H); 4,62 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H); 6,80 (s, 1 H); 7,01 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H); 7,31 (s ancho, 1 H); 7,71 (s ancho, 1 H); 7,77 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H);	A 561 0,68

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
				7,84 (s, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 9,22 (s, 1 H)	
I-121	II-47	IIIb-25	7-(2-Metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,26 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,25 (s, 3 H); 2,46 (m enmascarado, 7 H); 3,07 (m, 4 H); 3,77 (s, 3 H); 4,64 (spt, J=6,0 Hz, 1 H); 6,35 (dd, J=2,6 y 8,9 Hz, 1 H); 6,62 (d, J=2,4 Hz, 1 H); 7,01 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 7,33 (s ancho, 1 H); 7,66 (s ancho, 1 H); 7,78 (d, J=7,3 Hz, 1 H); 7,82 (s, 1 H); 7,92 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 9,16 (s, 1 H)	A 548 0,64
I-122	II-47	IIIb-3	7-(2-Metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,55 a 1,78 (m, 4 H); 2,00 (t, J=10,8 Hz, 2 H); 2,22 (s, 3 H); 2,41 (m, 1 H); 2,50 (s enmascarado, 3 H); 2,89 (d, J=11,2 Hz, 2 H); 3,78 (s, 3 H); 4,67 (spt, J=6,0 Hz, 1 H); 6,65 (dd, J=1,6 y 8,4 Hz, 1 H); 6,89 (d, J=1,5 Hz, 1 H); 7,03 (d, J=7,3 Hz, 1 H); 7,36 (s ancho, 1 H); 7,69 (s ancho, 1 H); 7,80 (d, J=7,3 Hz, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 8,11 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 9,22 (s, 1 H)	A 547 0,68
I-123	II-19	IIIb-58	2-[[3-(1-Etilpiperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,04 (t, J=7,3 Hz, 3 H); 1,22 (d, J=6,8 Hz, 6 H); 1,48 (qd, J=3,4 y 12,7 Hz, 2 H); 1,73 (d, J=11,7 Hz, 2 H); 1,93 (m, 2 H); 2,37 (m, 3 H); 2,90 (d, J=11,7 Hz, 2 H); 4,47 (dt, J=6,8 y 13,3 Hz, 1 H); 5,98 (s, 1 H); 7,33 (s ancho, 1 H); 7,46 (m, 2 H); 7,57 (m, 2 H); 7,72 (s ancho, 1 H); 9,25 (s, 1 H); 9,35 (s, 1 H)	A 572 0,61
I-124	II-5	IIIb-8	2-([4-[(3R,4S)-3-Hidroxi-1-metilpiperidin-4-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, d in ppm, CLOROFORMO-d): 1,37 (d, J=5,5 Hz, 6 H); 1,65 (d, J=11,0 Hz, 1 H); 2,06 (m, 1 H); 2,21 (m, 2 H); 2,32 (s, 3 H); 2,36 (s ancho, 1 H); 2,55 (d, J=12,6 Hz, 1 H); 2,95 (d, J=11,0 Hz, 1 H); 3,01 (d, J=11,0 Hz, 1 H); 3,76 (s, 3 H); 3,87 (s ancho, 1 H); 4,61 (dt, J=6,0 y 12,1 Hz, 1 H); 5,49 (s ancho, 1 H); 6,03 (s ancho, 1 H); 6,64 (d, J=8,5 Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 7,11 (d, J=8,2 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,4 Hz, 1 H); 7,47 (d, J=7,7 Hz, 1 H); 7,54 (t,	A 548 0,64

## ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/MH+/ Tr
				J=7,8 Hz, 1 H); 7,86 (s, 1 H); 8,31 (d, J=8,2 Hz, 1 H); 8,97 (s, 1 H)	
I-125	II-31	IIIb-20	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-([4-[(8S,8aS)-octahidroindolizin-8-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,24 (m, J=6,1 Hz, 7 H); 1,35 a 1,80 (m, 7 H); 1,91 (td, J=6,1 y 9,8 Hz, 1 H); 2,07 (m, 2 H); 2,31 (m, 1 H); 3,01 (m, 2 H); 3,80 (s, 3 H); 4,67 (spt, J=6,0 Hz, 1 H); 6,62 (dd, J=1,5 y 8,3 Hz, 1 H); 6,87 (d, J=1,5 Hz, 1 H); 7,18 (dd, J=5,1 y 7,3 Hz, 1 H); 7,47 (s ancho, 1 H); 7,69 (s ancho, 1 H); 7,91 (dd, J=2,0 y 7,3 Hz, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 8,08 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,28 (dd, J=2,0 y 5,1 Hz, 1 H); 9,24 (s, 1 H)	A 559 0,67
I-126	II-31	IIIb-20	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-([4-[(8R,8aS)-octahidroindolizin-8-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,25 a 1,34 (m, 6 H); 1,39 a 1,74 (m, 8 H); 1,96 (m, 2 H); 2,21 (s ancho, 1 H); 3,00 (d, J=16,9 Hz, 2 H); 3,12 (d, J=10,0 Hz, 1 H); 3,79 (s, 3 H); 4,52 (spt, J=6,0 Hz, 1 H); 6,84 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,14 (dd, J=5,0 y 7,2 Hz, 1 H); 7,47 (s ancho, 1 H); 7,53 (s ancho, 1 H); 7,69 (s ancho, 1 H); 7,90 (m, 2 H); 8,03 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,26 (dd, J=2,0 y 4,9 Hz, 1 H); 9,23 (s, 1 H)	A 559 0,68
I-127	II-5	IIIb-49	7-(2-Metoxifenil)-2-([4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,33 (d, J=5,9 Hz, 6 H); 3,72 (s, 3 H); 3,85 (s, 3 H); 4,78 (spt, J=6,0 Hz, 1 H); 6,92 (d, J=6,8 Hz, 2 H); 7,19 (m, 3 H); 7,51 (m, 2 H); 7,74 (s ancho, 1 H); 7,81 (s, 1 H); 7,92 (s, 1 H); 8,08 (s, 1 H); 8,23 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 9,24 (s, 1 H)	A 484 0,97
I-128	II-31	IIIb-52	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-[(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-il)amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,99 (m, 2 H); 2,13 (m, 2 H); 2,55 (t, J=6,8 Hz, 2 H); 2,97 (s, 3 H); 3,77 (s, 3 H); 7,06 (m, 2 H); 7,38 (m, 2 H); 7,67 (s ancho, 1 H); 7,75 (s, 1 H); 7,86 (m, 1 H); 8,22 (d, J=4,9 Hz, 1 H); 9,27 (s, 1 H); 9,75 (s, 1 H)	A 475 0,70
I-129	II-31	IIIb-38	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-([4-(2-metil-1Himidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,32 (d, J=6,4 Hz, 6 H); 2,27 (s, 3 H); 3,80 (s, 3 H); 4,77 (spt, J=6,1 Hz, 1 H); 6,79 (dd, J=2,0 y 8,8 Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 7,10 (s, 1 H); 7,19 (dd, J=4,9 y 7,3 Hz, 1 H); 7,22 (s, 1 H); 7,48 (s ancho, 1 H); 7,70 (s ancho, 1 H); 7,93 (d, J=7,3	A 561 0,63

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
				H <sub>z</sub> , 1 H); 8,12 (s, 1 H); 8,25 (d, J=4,9 Hz, 1 H); 8,34 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 9,30 (s, 1 H)	
I-130	II-5	IIIb-17	2-[[5-Fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, J=6,0 Hz, 6 H); 1,54 a 1,81 (m, 4 H); 1,95 (m, 2 H); 2,19 (s, 3 H); 2,63 (m, 1 H); 2,85 (d, J=11,3 Hz, 2 H); 3,71 (s, 3 H); 4,65 (spt, J=6,2 Hz, 1 H); 6,89 (d, J=6,8 Hz, 1 H); 6,95 (s ancho, 1 H); 7,11 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 7,19 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,49 (m, 2 H); 7,77 (s ancho, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 8,14 (d, J=13,2 Hz, 1 H); 9,27 (s, 1 H)	A 550 0,71
I-131	II-31	IIIb-17	2-[[5-Fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,30 (d, J=5,9 Hz, 6 H); 1,59 a 1,81 (m, 4 H); 1,94(m,2H);2,19(s,3H);2,66 (m, 1 H); 2,85 (d, J=11,2 Hz, 2 H); 3,81 (s, 3 H); 4,65 (spt, J=6,0 Hz, 1 H); 6,90 (d, J=7,1 Hz, 1 H); 7,14 (dd, J=4,9 y 7,3 Hz, 1 H); 7,49 (s ancho, 1 H); 7,72 (s ancho, 1 H); 7,93 (dd, J=1,8 y 7,2 Hz, 1 H); 7,97 (s, 1 H); 8,11 (d, J=13,0 Hz, 1 H); 8,28 (dd, J=1,8 y 5,0 Hz, 1 H); 9,29 (s, 1 H)	A 551 0,56
I-132	II-31	IIIb-39	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 1,79 (s, 3 H); 2,08 (s, 3 H); 3,80 (s, 3 H); 4,70 (m, 1 H); 6,89 (s, 1 H); 6,98 (s, 1 H); 7,08 (s, 1 H); 7,18 (m, 1 H); 7,49 (s, 1 H); 7,73 (s, 1 H); 7,92 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 8,25 (d, J = 5,0 Hz, 1 H); 8,30 (s, 1 H); 9,30 (s, 1 H)	A 530 0,66
I-133	II-5	IIIb-42	7-(2-Metoxifenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,35 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 3,71 (s, 3 H); 4,81 (m, 1 H); 6,85 (s ancho, 1 H); 7,12 a 7,25 (m, 3 H); 7,45 a 7,55 (m, 3 H); 7,78 (s ancho, 1 H); 8,07 (s, 1 H); 7,19 (s, 1 H); 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 9,22 (s, 1 H); 9,29 (s, 1 H)	A 502 0,91
I-134	II-5	IIIb-60	7-(2-Metoxifenil)-2-[(1-fenil-1H-pirazol-5-il)amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	3,78 (s, 3 H); 6,31 (d, J = 1,9 Hz, 1 H); 6,24 (s ancho, 1 H); 7,05 (t, J = 7,7 Hz, 1 H); 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 8,26 (m, 2 H); 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2 H); 7,44 (m, 3 H); 7,59 (d, J = 1,9 Hz, 1 H); 7,71 (s	A 443 0,76

## ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
				ancho, 1 H); 9,10 (s, 1 H); 9,29 (s ancho, 1 H)	
I-135	II-5	IIIb-50	7-(2-Metoxifenil)-2-[[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,35 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 3,71 (s, 3 H); 3,88 (s, 3 H); 4,75 (m, 1 H); 6,63 (d, J = 1,9 Hz, 1 H) 6,92 (s ancho, 1 H); 7,16 (m, 2 H); 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,39 (d, J = 1,7 Hz, 1 H); 7,48 a 7,56 (m, 2 H); 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1 H); 7,75 (s ancho, 1 H); 7,98 (s, 1 H); 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 9,26 (s, 1 H)	A 515 1,0
I-136	II-31	IIIb-64	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-[[3-metil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,22 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 2,09 (s, 3 H); 3,78 (s, 3 H); 4,45 (m, 1 H); 5,93 (s, 1 H); 7,10 (dd, J = 5,0 y 7,2 Hz, 1 H); 7,39 (m ancho, 1 H); 7,69 (m ancho, 1 H); 7,80 (dd, J = 2,2 y 7,2 Hz, 1 H); 8,22 (dd, J = 2,2 y 5,0 Hz, 1 H); 9,21 (s, 1 H); 9,32 (s, 1 H)	A 424 0,58
I-137	II-16	IIIb-7	7-(2-Fluorofenil)-2-[[5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 1,53 a 1,70 (m, 4 H); 1,97 (m, 2 H); 2,08 (s, 3 H); 2,20 (s, 3 H); 2,52 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 2,85 (m, 2 H); 4,62 (m, 1 H); 6,80 (s, 1 H); 7,35 (m, 2 H); 7,48 a 7,67 (m, 3 H); 7,78 (m ancho, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 8,02 (s, 1 H); 9,28 (s, 1 H)	B 534 0,83
I-138	II-5	IIIb-52	7-(2-Metoxifenil)-2-[(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-il)amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,99 (m, 2 H); 2,11 (t, J = 6,9 Hz, 2 H); 2,52 (t, J = 6,9 Hz, 2 H); 2,72 (s, 3 H); 3,68 (s, 3 H); 6,72 (m ancho, 1 H); 7,05 (m, 2 H); 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,38 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1 H); 7,40 a 7,49 (m, 2 H); 7,73 (m ancho, 1 H); 7,79 (d, J = 2,5 Hz, 1 H); 9,23 (s, 1 H); 9,73 (s, 1 H)	B 474 1,01
I-139	II-10	IIIb-59	7-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-2-[[3-(piperidin-3-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,21 (d ancho, J = 6,0 Hz, 6 H); 1,30 a 1,53 (m, 2 H); 1,63 (m, 1 H); 1,88 (m, 1 H); 2,40 a 2,60 (m parcialmente enmascarado, 3 H); 2,90 a 3,08 (m, 2 H); 3,58 (m ancho, 1 H); 3,68 (s, 3 H); 4,52 (m, 1 H); 6,00 (s, 1 H); 6,89 (dt, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1 H); 6,93 (m ancho, 1 H); 7,04 (dd, J = 2,5 y 11,4 Hz, 1 H); 7,39 (dd, J = 7,1 y 8,5	B 510 0,74

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/MH+/ Tr
				H <sub>z</sub> , 1 H); 7,72 (m ancho, 1 H); 9,21 (s, 1 H); 9,39 (s ancho, 1 H)	
I-140	II-31	IIIb-63	2-{{3-Ciclopropil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	0,49 (m, 2 H); 0,80 (m, 2 H); 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 1,78 (m, 1 H); 3,78 (s, 3 H); 4,49 (m, 1 H); 5,79 (s, 1 H); 7,10 (dd, J = 5,0 y 7,3 Hz, 1 H); 7,38 (m ancho, 1 H); 7,70 (m ancho, 1 H); 7,79 (dd, J = 2,0 y 7,3 Hz, 1 H); 8,23 (dd, J = 2,0 y 5,0 Hz, 1 H); 9,21 (s, 1 H); 9,31 (s ancho, 1 H)	B 450 0,92
I-141	II-10	IIIb-62	7-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-2-{{1-(propan-2-il)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,33 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 3,68 (s, 3 H); 4,69 (m, 1 H); 6,71 (s, 1 H); 6,89 (dt, J = 2,9 y 8,8 Hz, 1 H); 6,97 (m ancho, 1 H); 7,05 (dd, J = 2,9 y 11,9 Hz, 1 H); 7,39 a 7,49 (m, 2 H); 7,73 (m ancho, 1 H); 7,99 (td, J = 1,7 y 7,5 Hz, 1 H); 8,50 (dd, J = 1,7 y 5,0 Hz, 1 H); 8,90 (d, J = 1,7 Hz, 1 H); 9,27 (s, 1 H); 9,65 (s ancho, 1 H)	B 504 0,86
I-142	II-31	IIIb-53	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-[(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il)amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	2,00 (m, 2 H); 2,11 (m, 2 H); 2,48 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 3,28 (s, 3 H); 3,80 (s, 3 H); 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 7,18 (dd, J = 5,0 y 7,3 Hz, 1 H); 6,91 (m ancho, 1 H); 7,48 (dd, J = 2,6 y 8,8 Hz, 1 H); 7,71 (m ancho, 1 H); 7,82 (d, J = 2,6 Hz, 1 H); 7,90 (dd, J = 1,8 y 7,3 Hz, 1 H); 8,28 (dd, J = 1,8 y 5,0 Hz, 1 H); 9,28 (s, 1 H); 9,80 (s ancho, 1 H)	B 475 0,88
I-143	II-10	IIIb-42	7-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-2-{{[2-(propan-2-iloxi)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,35 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 3,72 (s, 3 H); 4,73 (m, 1 H); 6,99 (m, 1 H); 7,08 a 7,19 (m, 2 H); 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,51 (m, 2 H); 7,73 (s, 1 H); 8,09 (s, 1 H); 8,20 (s, 1 H); 8,42 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 9,22 (s, 1 H); 9,29 (s, 1 H)	B 520 1,19
I-144	II-31	IIIb-41	2-{{[4-(2,4-Dimetil-1Himidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 2,09 (s, 3 H); 2,21 (s, 3 H); 3,80 (s, 3 H); 4,75 (m, 1 H); 6,76 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 6,90 (s, 1 H); 7,05 (s, 1 H); 7,20 (m, 1 H); 7,49 (m ancho, 1 H); 7,70 (m ancho, 1 H); 7,92 (m, 1 H); 8,10 (s, 1 H); 8,25 (m, 1 H); 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1 H);	B 530 0,89

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
				9,30 (s, 1 H)	
I-145	II-31	IIIb-51	2-{{[4-Metoxi-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 3,71 (s, 3 H); 3,80 (s, 3 H); 4,63 (m, 1 H); 6,35 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1 H); 6,61 (s ancho, 1 H); 7,17 (m, 1 H); 7,43 (m ancho, 1 H); 7,68 (m ancho, 1 H); 7,88 (m, 2 H); 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 8,25 (d, J = 5,0 Hz, 1 H); 9,19 (s, 1 H)	B 466 1,26
I-146	II-5	IIIb-61	2-{{[3-Ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il]amino}-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	0,61 (m, 2 H); 0,89 (m, 2 H); 1,36 (m, 1 H); 3,68 (s, 3 H); 6,04 (s, 1 H); 6,75 (m ancho, 1 H); 7,08 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,27 (tt, J = 1,7 y 7,5 Hz, 1 H); 7,29 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1 H); 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 2 H); 7,45 (m, 3 H); 7,71 (m ancho, 1 H); 9,11 (s, 1 H); 9,22 (s ancho, 1 H)	B 483 1,17
I-147	II-31	IIIb-29	2-{{[4-(5,6-Dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 3,61 (m, 2 H); 3,80 (s, 3 H); 4,08 (m, 2 H); 4,31 (s, 2 H); 4,72 (m, 1 H); 6,48 (dd, J = 3,0 y 8,9 Hz, 1 H); 6,79 (d, J = 3,0 Hz, 1 H); 6,90 (d, J = 10 Hz, 1 H); 7,10 (d, J = 1,0 Hz, 1 H); 7,19 (dd, J = 5,0 y 7,3 Hz, 1 H); 7,46 (m ancho, 1 H); 7,69 (m ancho, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 7,90 (dd, J = 2,0 y 7,3 Hz, 1 H); 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 1 H); 8,28 (dd, J = 2,0 y 5,0 Hz, 1 H); 9,20 (s, 1 H)	B 557 0,84
I-148	II-5	IIIb-6	2-{{[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	0,30 (m, 2 H); 0,42 (m, 2 H); 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 1,48 a 1,72 (m, 5 H); 2,21 (m, 2 H); 2,41 (m, 1 H); 3,00 (m, 2 H); 3,70 (s, 3 H); 4,68 (m, 1 H); 6,59 (dd, J = 1,7 y 8,6 Hz, 1 H); 6,86 (d, J = 1,7 Hz, 1 H); 6,90 (m ancho, 1 H); 7,13 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,42 a 7,52 (m, 2 H); 7,74 (m ancho, 1 H); 7,86 (s, 1 H); 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 9,20 (s, 1 H)	B 558 0,95
I-149	II-11	IIIb-6	2-{{[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	0,30 (m, 2 H); 0,42 (m, 2 H); 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 1,48 a 1,72 (m, 5 H); 2,21 (m, 2 H); 2,42 (m, 1 H); 3,00 (m, 2 H); 3,69 (s, 3 H); 4,68 (m, 1 H); 6,60 (dd, J = 1,7 y 8,6 Hz, 1 H); 6,89	B 576 0,96



Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/MH+/ Tr
				(d, J = 1,7 Hz, 1 H); 7,15 (dd, J = 4,5 y 9,2 Hz, 1 H); 7,24 (m ancho, 1 H); 7,30 (dt, J = 3,0 y 9,02 Hz, 1 H); 7,38 (dd, J = 3,0 y 9,4 Hz, 1 H); 7,70 (m ancho, 1 H); 7,90 (s, 1 H); 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 9,21 (s, 1 H)	
I-150	II-31	IIIb-6	2-{{4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	0,30 (m, 2 H); 0,42 (m, 2 H); 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 1,48 a 1,72 (m, 5 H); 2,22 (m, 2 H); 2,42 (m, 1 H); 3,01 (m, 2 H); 3,80 (s, 3 H); 4,68 (m, 1 H); 6,61 (dd, J = 1,7 y 8,4 Hz, 1 H); 6,89 (d, J = 1,7 Hz, 1 H); 7,19 (dd, J = 4,9 y 7,4 Hz, 1 H); 7,48 (m ancho, 1 H); 7,70 (m ancho, 1 H); 7,81 (m, 2 H); 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 8,29 (dd, J = 1,9 y 4,9 Hz, 1 H); 9,22 (s, 1 H)	B 559 0,89
I-151	II-31	IIIb-40	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-{{4-(4-metil-1Himidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 2,25 (s, 3 H); 3,80 (s, 3 H); 3,83 (m, 1 H); 6,98 (dd, J = 2,1 y 8,7 Hz, 1 H); 7,21 (dd, J = 5,0 y 7,5 Hz, 1 H); 8,24 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 7,40 (s, 1 H); 7,50 (m ancho, 1 H); 7,71 (m ancho, 1 H); 7,92 (dd, J = 1,9 y 7,5 Hz, 1 H); 8,08 (s, 2 H); 8,28 (m, 2 H); 9,29 (s, 1 H)	B 516 0,87
I-152	II-10	IIIb-53	7-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-2-[(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il)amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	2,00 (m, 2 H); 2,10 (m, 2 H); 2,48 (m, 2 H); 3,18 (s, 3 H); 3,70 (s, 3 H); 6,90 a 7,16 (m, 4 H); 7,48 (m, 2 H); 7,72 (m ancho, 1 H); 7,82 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 9,22 (s, 1 H); 9,78 (s, 1 H)	B 492 0,99
I-153	II-30	IIIb-25	2-{{4-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}aminol-7-(1-oxidopiridin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,25 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 2,21 (s, 3 H); 2,43 (m, 4 H); 3,05 (m, 4 H); 4,65 (m, 1 H); 6,40 (dd, J = 2,2 y 9,0 Hz, 1 H); 6,60 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 7,62 (m, 2 H); 7,76 (m, 2 H); 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 7,89 (s, 1 H); 8,50 (m, 1 H); 9,00 (m ancho, 1 H); 9,29 (s, 1 H)	B 520 0,68
I-154	II-5	IIIb-46	2-{{4-(1-Etil-1,7-diazaespiro[4.4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); 1,23 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 1,64 (m, 1 H); 1,76 (m, 4 H); 2,08 (m, 1 H); 2,40 a 2,65 (m parcialmente enmascarado, 3 H); 2,82 (m, 1 H); 2,92 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 3,10 a 3,38 (m parcialmente	B 587 0,96

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/MH+/ Tr
				enmascarado, 3 H); 3,70 (s, 3 H); 4,61 (m, 1 H); 5,92 (dd, J = 2,1 y 9,0 Hz, 1 H); 6,19 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 6,82 (m ancho, 1 H); 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,41 a 7,51 (m, 2 H); 7,70 (m, 2 H); 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 9,10 (s, 1 H)	
I-155	II-44	IIIb-26	7-(2-Etoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,08 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 2,03 (s, 3 H); 2,22 (s, 3 H); 2,45 (m, 4 H); 2,79 (m, 4 H); 4,29 (q, J = 7,0 Hz, 2 H); 4,60 (m, 1 H); 6,70 (s, 1 H); 7,13 (dd, J = 5,1 y 7,4 Hz, 1 H); 7,47 (m ancho, 1 H); 7,70 (m ancho, 1 H); 7,81 (s, 1 H); 7,92 (dd, J = 2,1 y 7,4 Hz, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 8,23 (dd, J = 2,1 y 5,1 Hz, 1 H); 9,21 (s, 1 H)	B 562 0,88
I-156	II-5	IIIb-67	2-[[4-(3,5-Dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 2,25 (s, 3 H); 2,39 (s, 3 H); 3,70 (s, 3 H); 4,76 (m, 1 H); 6,85 (dd, J = 2,1 y 8,8 Hz, 1 H); 6,95 (m ancho, 1 H); 7,13 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,19 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,49 (m, 2 H); 7,78 (m ancho, 1 H); 8,09 (s, 1 H); 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 9,29 (s, 1 H)	B 530 1,13
I-157	II-36	IIIb-26	7-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,28 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,05 (s, 3 H); 2,23 (s, 3 H); 2,46 (m, 4 H); 2,78 (m, 4 H); 3,78 (s, 3 H); 4,60 (m, 1 H); 6,70 (s, 1 H); 7,55 a 7,74 (m ancho, 2 H); 7,86 a 7,94 (m, 2 H); 7,98 (s, 1 H); 8,25 (d, J=3,1 Hz, 1 H); 9,23 (s, 1 H)	B 566 0,88
I-158	II-47	IIIb-38	7-(2-Metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 2,29 (s, 3 H); 2,47 (s, 3 H); 3,79 (s, 3 H); 4,79 (m, 1 H); 6,81 (dd, J = 2,2 y 8,6 Hz, 1 H); 6,90 (d, J = 1,0 Hz, 1 H); 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,11 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 7,22 (d, J = 1,0 Hz, 1 H); 7,40 (m ancho, 1 H); 7,70 (m ancho, 1 H); 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 8,11 (s, 1 H); 8,36 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 9,29 (s, 1 H)	B 530 0,89
I-159	II-5	IIIb-66	7-(2-Metoxifenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-(propan-2-	1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 2,13 (s, 3 H); 2,30 (m ancho, 8 H); 3,38 (s, 2 H);	B 547 0,82

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
			iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	3,70 (s, 3 H); 4,61 (m, 1 H); 6,82 (dd, J = 1,9 y 8,8 Hz, 1 H); 6,89 (m ancho, 1 H); 6,91 (d, J = 1,9 Hz, 1 H); 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,42 a 7,52 (m, 2 H); 7,71 (m ancho, 1 H); 7,90 (s, 1 H); 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 9,21 (s, 1 H)	
I-160	II-47	IIIb-26	7-(2-Metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 2,03 (s, 3 H); 2,22 (s, 3 H); 2,40 a 2,53 (m parcialmente enmascarado, 7 H); 2,79 (m, 4 H); 3,78 (s, 3 H); 4,60 (m, 1 H); 6,70 (s, 1 H); 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 7,30 (m ancho, 1 H); 7,70 (m ancho, 1 H); 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 7,80 (s, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 9,20 (s, 1 H)	B 562 0,89
I-161	II-5	IIIb-65	7-(2-Metoxifenil)-2-[[1-metil-2-oxo-6-(propan-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,22 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 2,04 (m, 2 H); 2,16 (m, 2 H); 2,69 (m, 2 H); 3,20 (s, 3 H); 3,70 (s, 3 H); 4,18 (m, 1 H); 6,90 (m, 2H); 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,19 (d, = 8,0 Hz, 1 H); 7,48 (m, 2 H); 7,72 (m ancho, 1 H); 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 8,13 (s, 1 H); 9,22 (s, 1 H)	B 532 1,18
I-162	II-31	IIIb-65	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-[[1-metil-2-oxo-6-(propan-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,21 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); 2,04 (m, 2 H); 2,17 (m, 2 H); 2,69 (m, 2 H); 3,20 (s, 3 H); 3,70 (s, 3 H); 4,16 (m, 1 H); 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 7,18 (dd, J = 5,0 y 7,3 Hz, 1 H); 7,48 (m ancho, 1 H); 7,70 (m ancho, 1 H); 7,91 (dd, J = 2,0 y 7,3 Hz, 1 H); 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 8,23 (m, 2 H); 9,26 (s, 1 H)	B 533 1,09
I-163	II-5	IIIb-68	7-(2-Metoxifenil)-2-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,28 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,24 (s, 3 H); 2,34 (m, 4 H); 2,68 (m, 4 H); 3,68 (s, 3 H); 4,49 (m, 1 H); 6,43 (dd, J=2,9 y 9,0 Hz, 1 H); 6,64 (s ancho, 1 H); 6,89 (d, J=9,0 Hz, 1 H); 7,09 (t ancho, J=7,8 Hz, 1 H); 7,19 (d ancho, J=7,8 Hz, 1 H); 7,38 (dd, J=1,8 y 7,8 Hz, 1 H); 7,48 (m, 1 H); 7,74 (d, J=2,9 Hz, 1 H); 7,78 (s ancho, 1 H); 7,92 (s, 1 H); 9,26 (s, 1 H)	B 533 0,93
I-164	II-5	IIIb-69	7-(2-Metoxifenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)-4-(tetrahidro-	1,24 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,33 (m, 2 H); 1,85 (m, 2	B 534 0,98

## ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
			2H-piran-4-ilamino)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	H); 3,41 (m, 3 H); 3,70 (s, 3 H); 3,86 (m, 2 H); 4,49 (m, 1 H); 5,17 (d ancho, J=8,3 Hz, 1 H); 6,03 (dd, J=2,5 y 8,5 Hz, 1 H); 6,31 (d, J=2,5 Hz, 1 H); 6,82 (s ancho, 1 H); 7,09 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,15 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,40 a 7,50 (m, 2 H); 7,65 a 7,75 (m, 3 H); 9,10 (s, 1 H)	
I-165	II-48	IIIb-26	7-(3-Metoxipiridin-2-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-ilo)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,28 (m, 6 H); 2,00 (s, 3 H); 2,23 (s, 3 H); 2,50 (m enmascarado, 4 H); 2,77 (m, 4 H); 3,70 (s, 3 H); 4,59 (m, 1 H); 6,68 (s, 1 H); 7,49 a 7,97 (m, 6 H); 8,35 (m, 1 H); 9,23 (s, 1 H)	B 548 0,82
I-166	II-31	IIIb-70	2-[[4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)-2-(propan-2-ilo)fenil]amino]-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,26 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,49 (m, 2 H); 1,82 (m, 2 H); 2,75 (m, 2 H); 3,42 (m, 2 H); 3,60 (m, 1 H); 3,80 (s, 3 H); 4,57 a 4,68 (m, 2 H); 6,34 (dd, J=2,1 y 8,4 Hz, 1 H); 6,61 (d, J=2,1 Hz, 1 H); 7,17 (dd, J=5,1 y 8,3 Hz, 1 H); 7,45 (m ancho, 1 H); 7,67 (m ancho, 1 H); 7,81 (s, 1 H); 7,87 a 7,93 (m, 2 H); 8,26 (dd, J=2,0 y 5,1 Hz, 1 H); 9,17 (s, 1 H)	B 535 0,83
I-167	II-5	IIIb-73	7-(2-Metoxifenil)-2-((4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-(propan-2-ilo)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,24 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,35 (m, 2 H); 1,85 (m, 2 H); 2,02 (m, 2 H); 2,17 (s, 3 H); 2,71 (m, 2 H); 3,13 (m, 1 H); 3,69 (s, 3 H); 4,48 (m, 1 H); 5,09 (d ancho, J=8,6 Hz, 1 H); 6,00 (dd, J=2,5 y 8,5 Hz, 1 H); 6,28 (d, J=2,5 Hz, 1 H); 6,82 (s ancho, 1 H); 7,08 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,15 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,39 a 7,48 (m, 2 H); 7,62 a 7,76 (m, 3 H); 9,09 (s, 1 H)	B 547 0,86
I-168	II-10	IIIb-74	2-[[1-Ciclobutil-3-(1-etilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-(4-fluoro-2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,03 (t, J=7,3 Hz, 3 H); 1,44 a 1,82 (m, 6 H); 1,94 (m, 2 H); 2,16 (m, 2 H); 2,34 (q, J=7,3 Hz, 2 H); 2,42 (m, 3 H); 2,91 (m, 2 H); 3,67 (s, 3 H); 4,78 (m, 1 H); 6,02 (s, 1 H); 6,88 (td, J=2,4 y 8,6 Hz, 1 H); 6,94 (m ancho, 1 H); 7,03 (dd, J=2,4 y 11,5 Hz, 1 H); 7,39 (dd, J=6,8 y 8,6 Hz, 1 H); 7,72 (m ancho, 1 H); 9,21 (s, 1 H); 9,42 (s ancho, 1 H)	B 550 0,84

## ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/MH+/ Tr
I-169	II-31	IIIb-66	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,30 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,15 (s, 3 H); 2,55 a 2,45 (m ancho, 8 H); 3,38 (s, 2 H); 3,80 (s, 3 H); 4,63 (m, 1 H); 6,68 (dd, J=1,7 y 8,3 Hz, 1 H); 6,94 (d, J=1,7 Hz, 1 H); 7,17 (dd, J=5,0 y 7,3 Hz, 1 H); 7,48 (s ancho, 1 H); 7,71 (s ancho, 1 H); 7,91 (dd, J=2,0 y 7,3 Hz, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 8,14 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,28 (dd, J=2,0 y 5,0 Hz, 1 H); 9,25 (s, 1 H)	B 548 0,83
I-170	II-31	IIIb-71	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-{{4-(1-metilpirrolidin-3-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,29 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,73 (m, 1 H); 2,20 (m, 1 H); 2,30 (s, 3 H); 2,39 (dd, J=5,7 y 8,5 Hz, 1 H); 2,61 (m, 2 H); 2,83 (t, J=8,5 Hz, 1 H); 3,27 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 3,80 (s, 3 H); 4,64 (m, 1 H); 6,66 (dd, J=2,1 y 8,3 Hz, 1 H); 6,92 (d, J=2,1 Hz, 1 H); 7,17 (dd, J=5,1 y 7,3 Hz, 1 H); 7,47 (m ancho, 1 H); 7,70 (m ancho, 1 H); 7,91 (dd, J=2,0 y 7,3 Hz, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 8,08 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,28 (dd, J=2,0 y 5,1 Hz, 1 H); 9,24 (s, 1 H)	B 519 0,89
I-171	II-5	IIIb-75	7-(2-Metoxifenil)-2-{{3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,20 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,22 (s, 3 H); 2,47 (m ancho parcialmente enmascarado 4 H); 2,99 (m ancho, 4 H); 3,70 (s, 3 H); 4,85 (m, 1 H); 6,59 (dd, J=1,5 y 8,3 Hz, 1 H); 6,81 (t, J=8,3 Hz, 1 H); 7,00 (s ancho, 1 H); 7,12 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,19 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,45 a 7,52 (m, 2 H); 7,79 (s ancho, 1 H); 7,99 (dd, J=1,5 y 8,3 Hz, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 9,25 (s, 1 H)	B 533 0,83
I-172	II-36	IIIb-72	7-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-{{1-(propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,23 (d, J=6,6 Hz, 6 H); 1,54 (m, 2 H); 1,71 (m, 2 H); 2,70 (m, 1 H); 3,41 (m, 2 H); 3,75 (s, 3 H); 3,89 (m, 2 H); 4,50 (m, 1 H); 6,02 (s, 1 H); 7,48 a 7,72 (m ancho, 2 H); 7,78 (dd, J=2,9 y 8,6 Hz, 1 H); 8,19 (d, J=2,9 Hz, 1 H); 9,25 (s, 1 H); 9,43 (s ancho, 1 H)	B 512 1,01
I-173	II-36	IIIb-64	7-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-{{3-metil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,23 (d, J=6,6 Hz, 6 H); 2,10 (s, 3 H); 3,76 (s, 3 H); 4,46 (m, 1 H); 5,98 (s, 1 H); 7,53 a 7,72 (m ancho, 2 H); 7,82 (dd, J=3,1 y 8,7 Hz, 1 H); 8,21 (d, J=3,1 Hz, 1 H);	B 442 0,95

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
				9,23 (s, 1 H); 9,39 (s ancho, 1 H)	
I-174	II-31	IIIb-76	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-[(5-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-7-il)amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,88 (m, 2 H); 2,52 (s, 3 H); 3,00 (m, 2 H); 3,78 (s, 3 H); 3,87 (m, 2 H); 6,66 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,07 a 7,16 (m, 2 H); 7,23 (d, J=2,1 Hz, 1 H); 7,33 (s ancho, 1 H); 7,67 (s ancho, 1 H); 7,82 (dd, J=2,0 y 7,3 Hz, 1 H); 8,25 (dd, J=2,0 y 5,1 Hz, 1 H); 9,21 (s, 1 H); 9,45 (s ancho, 1 H)	B 463 0,90
I-175	II-19	IIIb-72	2-[[1-(Propan-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,23 (d, J=6,5 Hz, 6 H); 1,50 (m, 2 H); 1,68 (m, 2 H); 2,68 (m, 1 H); 3,40 (m, 2 H); 3,89 (m, 2 H); 4,49 (m, 1 H); 5,99 (s, 1 H); 7,36 (m ancho, 1 H); 7,41 a 7,50 (m, 2 H); 7,57 (m, 2 H); 7,74 (m ancho, 1 H); 9,26 (s, 1 H); 9,41 (s ancho, 1 H)	B 547 1,14
I-176	II-31	IIIb-75	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	Para este lote, todas las señales son anchas con: 1,20 (d, J=6,0 Hz, 6 H); 2,22 (s, 3 H); 2,48 (m parcialmente enmascarado, 4 H); 2,99 (m, 4 H); 3,80 (s, 3 H); 4,83 (m, 1 H); 6,60 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 6,84 (t, J=8,2 Hz, 1 H); 7,19 (m, 1 H); 7,53 (s, 1 H); 7,75 (s, 1 H); 7,90 a 8,00 (m, 2 H); 8,08 (s, 1 H); 8,28 (d, J=5,0 Hz, 1 H); 9,28 (s, 1 H)	B 534 0,74
I-177	II-31	IIIb-68	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	Para este lote, todas las señales son anchas con: 1,19 (d, J=6,0 Hz, 6 H); 2,25 (s, 3 H); 2,39 (m, 4 H); 2,71 (m, 4 H); 3,78 (s, 3 H); 4,50 (m, 1 H); 6,45 (dd, J=2,1 y 8,5 Hz, 1 H); 6,90 (d, J=8,5 Hz, 1 H); 7,11 (m, 1 H); 7,41 (s, 1 H); 7,72 (s, 1 H); 7,76 (d, J=2,1 Hz, 1 H); 7,81 (d, J=7,4 Hz, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 8,27 (d, J=5,0 Hz, 1 H); 9,29 (s, 1 H)	B 534 0,82
I-178	II-31	IIIb-73	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-[(4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,24 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,36 (m, 2 H); 1,85 (m, 2 H); 2,01 (m, 2 H); 2,17 (s, 3 H); 2,70 (m, 2 H); 3,13 (m, 1 H); 3,79 (s, 3 H); 4,48 (m, 1 H); 5,11 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 6,03 (dd, J=2,4 y 8,8 Hz, 1 H); 6,29 (d, J=2,4 Hz, 1 H); 7,11 (dd, J=5,1 y 7,3 Hz, 1 H); 7,42 (s ancho, 1	B 548 0,73

ES 2 577 382 T3

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
				H); 7,65 (parcialmente enmascarado ancho s, 1 H); 7,68 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 7,72 (s, 1 H); 7,87 (dd, J=2,0 y 7,3 Hz, 1 H); 8,23 (dd, J=2,0 y 5,1 Hz, 1 H); 9,12 (s, 1 H)	
I-179	II-31	IIIb-77	2-{{[4-(4-Etilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,03 (t, J=7,2 Hz, 3 H); 1,26 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,37 (q, J=7,2 Hz, 2 H); 2,50 (m enmascarado, 4 H); 3,06 (m, 4 H); 3,80 (s, 3 H); 4,64 (m, 1 H); 6,34 (dd, J=2,5 y 8,8 Hz, 1 H); 6,62 (d, J=2,5 Hz, 1 H); 7,17 (dd, J=4,9 y 7,3 Hz, 1 H); 7,44 (s ancho, 1 H); 7,67 (s ancho, 1 H); 7,83 (s, 1 H); 7,90 (dd, J=2,0 y 7,3 Hz, 1 H); 7,93 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 8,26 (dd, J=2,0 y 4,9 Hz, 1 H); 9,18 (s, 1 H)	B 548 0,79
I-180	II-5	IIIb-78	7-(2-Metoxifenil)-2-{{[1-metil-2-oxo-8-(propan-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,32 (d, J=6,0 Hz, 6 H); 1,96 (m, 2 H); 2,10 (t, J=6,5 Hz, 2 H); 2,35 (t ancho, J=6,5 Hz, 2 H); 3,19 (s, 3 H); 3,69 (s, 3 H); 4,71 (m, 1 H); 6,82 (m ancho, 1 H); 7,00 (s, 1 H); 7,13 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,20 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,41 a 7,55 (m, 2 H); 7,76 (m ancho, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 8,14 (s, 1 H); 9,25 (s, 1 H)	B 532 1,3
I-181	II-5	IIIb-72	7-(2-Metoxifenil)-2-{{[1-(propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,23 (d, J=6,5 Hz, 6 H); 1,52 (m, 2 H); 1,68 (m, 2 H); 2,68 (m, 1 H); 3,40 (m, 2 H); 3,67 (s, 3 H); 3,90 (m, 2 H); 4,50 (m, 1 H); 6,01 (s, 1 H); 6,70 (m ancho, 1 H); 7,07 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,15 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,36 (dd, J=1,8 y 7,8 Hz, 1 H); 7,45 (td, J=1,8 y 7,8 Hz, 1 H); 7,75 (m ancho, 1 H); 9,21 (s, 1 H); 9,37 (s ancho, 1 H)	B 493 1,03
I-182	II-31	IIIb-78	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-{{[1-metil-2-oxo-8-(propan-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,32 (d, J=6,0 Hz, 6 H); 1,99 (m, 2 H); 2,11 (t, J=6,5 Hz, 2 H); 2,41 (t ancho, J=6,5 Hz, 2 H); 3,19 (s, 3 H); 3,79 (s, 3 H); 4,71 (m, 1 H); 7,01 (s, 1 H); 7,15 (dd, J=5,0 y 7,3 Hz, 1 H); 7,45 (m ancho, 1 H); 7,73 (m ancho, 1 H); 7,89 (dd, J=2,0 y 7,3 Hz, 1 H); 7,95 (s, 1 H); 8,12 (s, 1 H); 8,27 (dd, J=2,0 y 5,0 Hz, 1 H); 9,27 (s, 1 H)	B 533 1,31

Compuesto I'	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	condiciones/ MH+/ Tr
I-183	II-31	IIIb-49	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	1,33 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 3,81 (s, 3 H); 3,85 (s, 3 H); 4,78 (m, 1 H); 6,96 (dd, J=2,1 y 8,6 Hz, 1 H); 7,17 a 7,23 (m, 2 H); 7,49 (m ancho, 1 H); 7,71 (m ancho, 1 H); 7,82 (s, 1 H); 7,94 (dd, J=2,1 y 7,3 Hz, 1 H); 7,98 (s, 1 H); 8,09 (s, 1 H); 8,20 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,29 (dd, J=2,1 y 5,0 Hz, 1 H); 9,26 (s, 1 H)	B 516 1,19

Nota 1:

Los Ejemplos I-1 a I-8 se prepararon en forma de hidrocloreto.

Nota 2:

- 5 Los Ejemplos I-54, I-55, I-56, I-66, I-67, I-99 y I-139 de la Tabla 4 se obtienen después de la desprotección del anillo piperidinílico, protegido en el átomo de nitrógeno con un grupo terc-butiloxicarbonilo, mediante tratamiento con un ácido según se describe en el ejemplo a continuación: 7-(2-Metoxifenil)-2-[[4-(piperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida

- 10 Una disolución 1 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo (90 ml) se añade lentamente a una mezcla de 536 mg de 4-[4-[[6-carbamoil-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]amino]-3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en 5 ml de acetato de etilo enfriado en un baño de hielo. Después de la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h, y después el precipitado se separa por filtración y se enjuaga con éter. El sólido se suspende en 60 ml de agua, y se añaden 40 ml de una disolución 1 M de hidróxido de sodio, y la mezcla se deja agitar durante 5 min. La mezcla se extrae tres veces con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con 50 ml de agua y después con 50 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío. El residuo se recoge con éter, y el sólido se separa por filtración y se seca a vacío, de manera que se obtienen 321 mg de 7-(2-metoxifenil)-2-[[4-(piperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida en forma de un sólido amarillo.

- 20 Nota 3: El Ejemplo I-61 se preparó a partir del Ejemplo I-52 según el siguiente método: se añaden 140 mg de 4-[5-[[6-carbamoil-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]amino]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo a una disolución de 4 ml de ácido clorhídrico 4N en dioxano a una temperatura de alrededor de 20°C, y la mezcla se deja agitar durante 30 minutos. Después de concentrar la mezcla a presión reducida, se obtiene un sólido que se lava sucesivamente con éter etílico, con diclorometano, con dioxano y para finalizar, con diclorometano. El sólido se seca a presión reducida, de manera que se obtienen 112 mg de hidrocloreto de 7-(2-metoxifenil)-2-[[3-(piperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida.

- 30 Nota 4: El Ejemplo I-70 se preparó a partir del Ejemplo I-61 según el siguiente método: se añaden 57 microlitros de trietilamina y 14 microlitros de yodoetano, a una temperatura de alrededor de 20°C, a una disolución de 69 mg de hidrocloreto de 7-(2-metoxifenil)-2-[[3-(piperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida en 1,7 ml de DMF, en una atmósfera de argón, y la mezcla se deja agitar durante 15 h a temperatura ambiente. Después se añaden 30 microlitros de trietilamina y 6 microlitros de yodoetano y entonces, después de agitar durante 15 h, se lleva a cabo otra adición de 30 microlitros de trietilamina y de 16 microlitros de yodoetano, dejando la mezcla agitar durante otras 48 horas. El medio de reacción se diluye con 30 ml de acetato de etilo, y después la fase orgánica se lava tres veces con 15 ml de agua. La fase acuosa se extrae dos veces con 25 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío, de manera que se obtiene un sólido amarillo. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano/metanol/NH<sub>4</sub>OH (95/5/0,05% hasta 90/10/0,1%), de manera que se obtienen 40 mg de 2-[[3-(1-etilpiperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida en forma de un sólido amarillo.

- 40 Nota 5: El Ejemplo I-119 se preparó a partir del 4-[5-[[6-carbamoil-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]amino]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo, obtenido según el Ejemplo 10, según las siguientes etapas:

Se añaden 220 mg de 4-[5-[[6-carbamoil-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]amino]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo a 5 ml de una disolución 1 N de ácido clorhídrico en acetato de etilo a una temperatura de alrededor de 20°C, y la mezcla se deja agitar durante 30



minutos. Se lleva a cabo otra adición de 3 ml de la disolución ácida 1 N, y la mezcla se deja agitar durante 15 h. Después de concentrar la mezcla a presión reducida, se obtiene un sólido que se lava sucesivamente con diclorometano y después con éter. El sólido se seca a presión reducida, de manera que se obtienen 139 mg de

5 de hidrocloreto de 2-[[3-(piperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida.

Se añaden 10 ml de hidróxido de sodio 1 N a una disolución de 50 mg de hidrocloreto de 2-[[3-(piperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida en 10 ml de acetato de etilo. La mezcla se agita, y después la fase acuosa se extrae dos veces con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío, de manera que se obtienen 42 mg de 2-[[3-(piperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida.

10

Se añaden 1 ml de ácido acético, 6 microlitros de 3-oxetanona y 190 mg de resina amberlite IRA400 de cianoborohidruro (Aldrich, cargando  $2 \times 10^3$  mol/g), a temperatura ambiente, a una disolución de 50 mg de 2-[[3-(piperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-

15 carboxamida en 3 ml de THF anhidro, en una atmósfera de argón. Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, se añaden 10 microlitros de 3-oxetanona y 186 mg de la misma resina amberlite IRA400 decianoborohidruro, y la mezcla se deja agitar durante otras 15 h. Se añaden otros 6 microlitros de 3-

20 oxetanona y 100 mg de resina amberlite IRA400 de cianoborohidruro, y después la mezcla se deja agitar durante 2 h. La mezcla se filtra, y la resina se lava con 50 ml de acetato de etilo y después con 20 ml de etanol. El filtrado se concentra a vacío, y el producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol/NH<sub>4</sub>OH (96/4/0,1%), de manera que se obtienen 30 mg de 2-[[3-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida en forma de un sólido amarillo.

25 Nota 6: El Ejemplo I-123 se preparó a partir de hidrocloreto de 2-[[3-(piperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida (véase la nota 5), según las siguientes etapas:

Se añaden 70 microlitros de trietilamina y 17 microlitros de yodoetano, a una temperatura de alrededor de 20°C, a una disolución de 100 mg de hidrocloreto de 2-[[3-(piperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida en 2,5 ml de DMF en una atmósfera de argón, y la mezcla se deja agitar durante 4 h. Después se añaden 70 microlitros de trietilamina y 10 microlitros de yodoetano y entonces, después de agitar durante 15 h, se lleva a cabo otra adición de 70 microlitros de trietilamina y 10 microlitros de yodoetano, y la mezcla se deja agitar durante otras 24 horas. El medio de reacción se diluye con 40 ml de acetato de etilo, y después la fase orgánica se lava tres veces con 15 ml de agua. La fase acuosa se extrae dos veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío, de manera que se obtiene un sólido amarillo. El producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol/NH<sub>4</sub>OH (96/4/0,1%), de manera que se obtienen 57 mg de 2-[[3-(1-etilpiperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida en forma de un sólido amarillo.

30

35

40 Nota 7:

Los Ejemplos I-62 y I-63 se aíslan mediante separación de los enantiómeros del Ejemplo I-45 mediante cromatografía quiral según las siguientes condiciones: columna Chiralpak IC, 5 µm, 20 x 250 mm, detección a λ = 254 nm, elución con 60 MTBE/15 heptano/5 metanol/0,1 TEA a un caudal de 20 ml/min. Esta separación produce I-62 (TR 14,2 min., o (589 nm) 20,1 (c = 1,635 mg/0,5 ml de DMSO)) y I-63 (TR 19,3 min., o (589 nm) 20,1 (c = 1,793 mg/0,5 ml de DMSO)).

45

Nota 8: 2-[2-Isopropil-4-(tetrahidropiran-4-ilamino)fenilamino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida

El Ejemplo I-164 se obtuvo a partir de 2-{4-[formil-(tetrahidropiran-4-il)amino]-2-isopropoxifenilamino}-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida, obtenida según el Ejemplo 10, según las siguiente etapas:

Una mezcla de 0,3 g de 2-{4-[formil-(tetrahidropiran-4-il)amino]-2-isopropoxifenilamino}-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida y 30 ml de una disolución 1,25 M de ácido clorhídrico en metanol se agita en un autoclave a 60°C durante 15 h. La mezcla se concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se recoge en agua y se alcaliniza con una disolución amoniacal, y después se extrae tres veces con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre una columna de sílice de 50 g, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol/acetoneitrilo (95/5/5 v/v/v), de manera que se obtiene un lote impuro de 0,23 g que se somete a una segunda purificación sobre 50 g de sílice, con el mismo eluyente, de manera que se obtienen 0,20 g de 2-[2-isopropil-4-(tetrahidropiran-4-ilamino)fenilamino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida. La última se recoge con agitación en una mezcla de 5 ml de éter dietílico y 5 ml de éter de petróleo y después se filtra. El sólido amarillo obtenido se seca a vacío (20 mbares/1h) a 40°C, de manera que se obtienen 0,19 g de 2-[2-

50

55

60

isopropil-4-(tetrahidropiran-4-ilamino)fenilamino]-7-(2-metoxifenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida, en forma de un sólido de color anaranjado (punto de fusión: 192°C).

Tiempo de retención Tr (min.) = 0,98; [M+H]<sup>+</sup>: m/z 534 (método B).

Nota 9: 2-[2-Isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenilamino]-7-(2-metoxi-fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida

5 El Ejemplo I-167 se obtuvo a partir de 2-[4-[formil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-isopropoxifenilamino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida, obtenida según el Ejemplo 10, según las siguientes etapas:

Se añade una disolución 5N de ácido clorhídrico (6,25 ml) a un matraz de fondo redondo de una sola boca que contiene 0,25 g de 2-[4-[formil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-isopropoxifenilamino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 40 h, y después se añaden otros 2,0 ml de disolución 5N de ácido clorhídrico, y la agitación se continúa durante 20 h. La mezcla se vierte entonces en 25 ml de agua y se alcaliniza añadiendo una disolución de amoníaco acuoso al 28% (8 ml). Después de extraer con acetato de etilo (3 x 30 ml), los extractos orgánicos se combinan, se lavan con agua (3 x 20 ml) hasta pH neutro, se secan sobre sulfato de magnesio, y después se concentran hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre un cartucho de 25 g de sílice de 15-40 µm, llevándose a cabo la elución sucesivamente con mezclas 94/3/3 v/v/v y después 90/5/5 v/v/v de diclorometano/metanol/acetonitrilo, y después una mezcla de diclorometano/metanol/acetonitrilo/amoníaco acuoso al 28% (93/3/3/1 v/v/v/v) a un caudal de 20 ml/min. El sólido pastoso naranja obtenido se tritura en éter diisopropílico y se vuelve a concentrar hasta sequedad a presión reducida, y después se tritura en éter de petróleo y se filtra. El sólido obtenido se seca en una estufa a presión reducida (40°C, 10-3 mbares), de manera que se obtienen 0,13 g de 2-[2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenilamino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida en forma de un sólido naranja oscuro.

Tiempo de retención Tr (min.) = 0,86; [M+H]<sup>+</sup>: m/z 547 (método B).

25 Nota 10: El Ejemplo I-93 se obtuvo a partir de 2-[[4-(1-formil-1,7-diazaespiro[4,4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida, obtenida según el Ejemplo 10, según las siguientes etapas:

Una mezcla de 76 mg de 2-[[4-(1-formil-1,7-diazaespiro[4,4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida y 2 ml de hidróxido de sodio 5N en 15 ml de metanol se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se mantiene a reflujo durante 1 h 30. La mezcla se agita a AT durante 15 h y después se mantiene nuevamente a reflujo durante 5 h 30. Después el medio de reacción se hace pasar en 20 ml de agua y después el metanol se elimina mediante concentración a presión reducida. La fase acuosa resultante se lava varias veces con diclorometano (3 veces, 20 ml) y después se acidifica de manera que se obtiene un pH con un valor de alrededor de 7/8, y después la fase acuosa se extrae otras tres veces con 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío, de manera que se obtienen 72 mg de ácido 2-[[4-(1,7-diazaespiro[4,4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico en forma de un sólido marrón.

Una mezcla de 40 mg de ácido 2-[[4-(1,7-diazaespiro[4,4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxílico, 63 mg de BOP y 68 mg de HOBt en 20 ml de DMF se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se añaden 23 mg de cloruro de amonio y 74 mg de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla se agita a AT durante 48 h. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano/metanol (100/0 hasta 90/10). Después de concentrar las fracciones hasta sequedad, se obtiene un sólido marrón que se vuelve a purificar mediante HPLC de fase inversa (columna Macherey-Nagel 250x40 mm, C18 de fase inversa Nucleodur 10 µm; eluyente: MeCN que contiene 0,07% de TFA, H<sub>2</sub>O que contiene 0,07% de TFA; gradiente de elución desde 10 hasta 95% de MeCN; caudal 70 ml/min. y recogida mediante detección UV a 254 nm).

Las fracciones que contienen el producto esperado se cargan sobre un cartucho Varian Bond Elut SCX (2 g) acondicionado con metanol. La fase se lava con metanol y después con metanol/NH<sub>3</sub> 7N. Después de concentrar el disolvente hasta sequedad, se obtienen 7 mg de 2-[[4-(1,7-diazaespiro[4,4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida en forma de un sólido de color anaranjado.

50 Ejemplo 13: [7-(2-Metoxifenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]aminol]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol (I-185)

Una mezcla de 1,80 g de 7-(2-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo, 1,37 g de N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida y 4,44 g de 1-[N-(2-metilpropan-2-il)-P,P-di(pirrolidin-1-il)fosforimidoil]pirrolidina (BTPP) en 50 ml de DMF anhidra se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Después la mezcla se evapora a vacío a una temperatura de 55°C, y el residuo se diluye con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío. El producto bruto se purifica sobre 100 g de sílice, llevándose a cabo la elución con 0-2,5% de metanol que contiene 10% en volumen de

disolución acuosa de amoníaco al 28% en diclorometano, de manera que se obtienen 2,264 g de 2-[[formil[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido marrón.

5 Una disolución 1M de hidrido[bis(2-metilpropil)]aluminio en tolueno se añade gota a gota a una disolución de 2,26 g de 2-[[formil[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en 30 ml de tolueno y 30 ml de THF, enfriado hasta -70°C en argón. Después de 5 min., el baño se sustituye por un baño de agua enfriada con hielo, y la mezcla se agita durante 2 h. La mezcla se enfría entonces hasta -40°C y se trata con 10 ml de una disolución saturada de cloruro de amonio, 10 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo. La suspensión resultante se filtra sobre Clarcel, y el Clarcel se enjuaga con acetato de etilo. La fase acuosa se satura con cloruro de sodio y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío, de manera que se obtienen 1,47 g de una mezcla que contiene principalmente {[6-(hidroximetil)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il][4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}metanol en forma de un sólido de color anaranjado.

15 Una disolución de 1,47 g de una mezcla de {[6-(hidroximetil)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il][4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}metanol en 30 ml de THF y 13,4 ml de hidróxido de sodio 1M se agita a temperatura ambiente durante 1 h 40. La mezcla se diluye con 80 ml de acetato de etilo y 10 ml de una disolución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. La fase acuosa se satura con cloruro de sodio y nuevamente se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío. El producto bruto se purifica sobre 50 g de sílice, llevándose a cabo la elución con 50-100% de acetona en diclorometano, y después con 2-4% de metanol que contiene 10% en volumen de disolución acuosa de amoníaco al 28% en diclorometano, de manera que se obtiene un sólido marrón. La trituración en éter etílico da 457 mg de [7-(2-metoxifenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol en forma de un sólido amarillo.

**Ejemplo 14: 2-[[2-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]propan-2-ol (I-210)**

Una disolución 3M de bromuro de metilmagnesio (11,2 ml) se añade lentamente a una disolución de 2,60 g de 7-(2-metoxifenil)-2-(metilsulfanil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en 30 ml de THF, enfriado hasta -70°C. La mezcla se agita mientras se deja que temperatura vuelva hasta la temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se trata con una disolución saturada de cloruro de amonio, y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío, de manera que se obtienen 2,58 g de 2-[7-(2-metoxifenil)-2-(metilsulfanil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]propan-2-ol en forma de un polvo amarillo.

35 Una mezcla de 2,58 g de 2-[7-(2-metoxifenil)-2-(metilsulfanil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]propan-2-ol y 4,08 g de perborato de sodio hidratado en 15 ml de ácido acético se calienta a 95°C durante 1 h, y después se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con hidróxido de sodio 1M y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. El residuo se purifica sobre 80 g de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano, de manera que se obtienen 1,57 g de 2-[7-(2-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]propan-2-ol en forma de un polvo amarillo.

45 Se añaden 170 mg de hidruro de sodio al 60% a una disolución de 424 mg de N-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]formamida en 7 ml de DMSO. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min., y después se añaden 643 mg de 2-[7-(2-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]propan-2-ol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se purifica sobre 40 g de sílice (deposición sólida), llevándose a cabo la elución con metanol al 2% en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC de fase inversa, llevándose a cabo la elución con acetonitrilo/ácido clorhídrico 0,001 M, de manera que se obtienen 180 mg de hidrocloreto de 2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]propan-2-ol en forma de un polvo amarillo.

**Ejemplo 15: 2-[7-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]propan-2-ol (I-211)**

55 Se añaden 170 mg de hidruro de sodio al 60% a una disolución de 424 mg de N-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]formamida en 7 ml de DMSO. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min., y después se añaden 674 mg de 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se purifica sobre sílice (deposición sólida), llevándose a cabo la elución con diclorometano/ciclohexano (1/1), y después con diclorometano/metanol/NH<sub>4</sub>OH (96/4/0,4). El compuesto se purifica nuevamente sobre 80 g de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano/metanol/NH<sub>4</sub>OH (98/2/0,2), de manera que se obtienen 217 mg de 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en forma de un polvo beige.

Una disolución 3M de bromuro de metilmagnesio (0,44 ml) se añade lentamente a una disolución de 158 mg de 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en 1,2 ml de THF, enfriado hasta 0°C. La mezcla se agita mientras se deja que la temperatura vuelva hasta la temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se trata con una disolución saturada de cloruro de amonio, y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía sobre 40 g de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano/metanol (98/2), de manera que se obtienen 150 mg de 2-[7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]propan-2-ol. El sólido se trata con un equivalente de una disolución 1 M de ácido clorhídrico en dioxano, y la mezcla se concentra a vacío, de manera que se obtienen 130 mg de hidrocloreuro de 2-[7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]propan-2-ol en forma de un polvo naranja.

**Ejemplo 16: [7-(2-Metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol (I-191)**

Se añaden 0,7 ml de 1-[N-(2-metilpropan-2-il)-P,P-di(pirrolidin-1-il)fosforimidoil]pirrolidina (BTPP) a una mezcla de 300 mg de 7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-(metilsulfonil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo y 231 mg de N-[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida en 8 ml de DMF anhidra. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h, y después se evapora a vacío a una temperatura de 55°C, y el residuo se diluye con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío. El producto bruto se purifica sobre 25 g de sílice, llevándose a cabo la elución con 50-100% de acetona en diclorometano, de manera que se obtienen 422 mg de 2-{formil[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color anaranjado.

Se añaden gota a gota 4,85 ml de una disolución 1 M de hidrido[bis(2-metilpropil)]aluminio en tolueno a una disolución de 419 mg de 2-{formil[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en 15 ml de tolueno y 15 ml de THF, enfriado hasta -70°C en argón. Después de 5 min., el baño se sustituye por un baño de agua enfriada con hielo, y la mezcla se agita durante 2 h. Después la mezcla se enfría hasta -40°C y se trata con 30 ml de una disolución saturada de cloruro de amonio y 30 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se extrae tres veces con 15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan con las fases orgánicas de otra reacción llevada a cabo en las mismas condiciones, pero partiendo de 145 mg de 2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío, de manera que se obtienen 457 mg de una mezcla que contiene principalmente {[6-(hidroximetil)-7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il][5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}metanol en forma de un sólido beige.

Una disolución de 457 mg de la mezcla de {[6-(hidroximetil)-7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il][5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}metanol en 30 ml de THF y 4,75 ml de hidróxido de sodio 1 M se agita a temperatura ambiente durante 2 h 15. La mezcla se diluye con 80 ml de acetato de etilo, 40 ml de agua y 5 ml de una disolución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase acuosa se extrae tres veces con 40 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con 50 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío. El producto bruto se purifica sobre 25 g de sílice, llevándose a cabo la elución con 1-5% de metanol (que contiene 10% en volumen de hidróxido de amonio al 28%) en diclorometano, de manera que se obtiene un aceite marrón. Colocando el aceite en disolución en 1 ml de acetonitrilo, y añadiendo éter diisopropílico y pentano, da una suspensión que se concentra a vacío. Después de triturar con pentano, el sólido resultante se separa por filtración y se seca a vacío, de manera que se obtienen 177 mg de [7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol en forma de un sólido beige.

**Ejemplo 17: [7-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol (I-202)**

Se añaden 0,7 ml de 1-[N-(2-metilpropan-2-il)-P,P-di(pirrolidin-1-il)fosforimidoil]pirrolidina (BTPP) a una disolución de 245 mg de N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]formamida en 5 ml de DMF anhidra. Después de 10 min., se añade una disolución de 350 mg de 7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en 6,5 ml de DMF anhidra, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 42 h. Después la mezcla se evapora a vacío a una temperatura de 60°C, y el residuo se purifica sobre 120 g de sílice, llevándose a cabo la elución con 5% de metanol en diclorometano, de manera que se obtienen 503 mg de 2-{formil[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color anaranjado.

Se añaden gota a gota 5,47 ml de una disolución 1 M de hidrido[bis(2-metilpropil)]aluminio en tolueno a una disolución de 500 mg de 2-{formil[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en 13 ml de tolueno anhidro, enfriado hasta -70°C en argón.

Después de 3 h a  $-70^{\circ}\text{C}$ , se añaden 10 ml de una disolución 5N de hidróxido de sodio. Después de volver a la temperatura ambiente, la mezcla se extrae tres veces con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una mezcla de 10 ml de agua y 6 ml de hidróxido de sodio 5N. La fase acuosa se extrae dos veces con 10 ml de acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío, de manera que se obtienen 517 mg de una mezcla que contiene principalmente {[6-(hidroximetil)-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il][4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}metanol en forma de un sólido de color anaranjado.

Una disolución de 517 mg de la mezcla de {[6-(hidroximetil)-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il][4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}metanol en 24 ml de THF y 10 ml de hidróxido de sodio 1 M se agita a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se extrae tres veces con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con 10 ml de agua, y las fases orgánicas se concentran a vacío. El producto bruto se purifica sobre 80 g de sílice, llevándose a cabo la elución con 5-8% de metanol en diclorometano, de manera que se obtiene una espuma amarilla. Después de triturar con éter, el sólido resultante se separa por filtración y se seca a vacío, de manera que se obtienen 247 mg de [7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol en forma de un sólido amarillo.

Los compuestos (I'') obtenidos según Ejemplos 13 a 17 se describen en la Tabla 5.

Tabla 5:

Compuesto I''	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	MS condiciones/MH+/Tr
I-184	II-5	IIIb-3	[7-(2-Metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,30 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,53 a 1,74 (m, m, 4 H); 1,93 (m, 2 H); 2,18 (s, 3 H); 2,37 (m, 1 H); 2,84 (m, 2 H); 3,74 (s, 3 H); 4,66 (m, 3 H); 5,86 (t, J=5,6 Hz, 1 H); 6,60 (dd, J=1,7 y 8,3 Hz, 1 H); 6,86 (d, J=1,7 Hz, 1 H); 7,10 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,19 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,38 (dd, J=1,8 y 7,8 Hz, 1H); 7,47 (dt, J=1,8 y 7,8 Hz, 1 H); 7,72 (s, 1 H); 8,21 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 9,06 (s, 1 H)	A 519 0,73
I-185	II-5	IIIb-25	[7-(2-Metoxifenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,27 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,22 (s, 3 H); 2,44 (m, 4 H); 3,04 (m, 4 H); 3,74 (s, 3 H); 4,53 a 4,71 (m, 3 H); 5,84 (t ancho, J=5,7 Hz, 1 H); 6,31 (dd, J=1,9 y 8,8 Hz, 1 H); 6,61 (d, J=1,9 Hz, 1 H); 7,09 (t, J=8,0 Hz, 1 H); 7,18 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 7,37 (dd, J=1,7 y 8,0 Hz, 1 H); 7,45 (td, J=1,7 y 8,0 Hz, 1 H); 7,61 (s, 1 H); 8,05 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 9,01 (s, 1 H)	B 520 0,79
I-186	II-47	IIIb-25	[7-(2-Metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,26 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,22 (s, 3 H); 2,45 (m, 4 H); 2,50 (s enmascarado, 3 H); 3,05 (m, 4 H); 3,83 (s, 3 H); 4,64 (m, 3 H); 5,88 (s ancho, 1 H); 6,34 (dd, J=1,9 y 8,8 Hz, 1 H); 6,61 (d, J=1,9 Hz, 1 H); 7,01 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 7,65 (s, 1 H); 7,69 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 7,97 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 9,02 (s, 1 H)	B 535 0,79
I-187	II-36	IIIb-25	[7-(5-Fluoro-2-	1,26 (d, J=6,1 Hz, 6 H);	B 539 0,91

ES 2 577 382 T3

Compuesto I"	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	MS condiciones/ MH+/Tr
			metoxipiridin-3-il)-2- {[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	2,22 (s, 3 H); 2,45 (m, 4 H); 3,04 (m, 4 H); 3,84 (s, 3 H); 4,64 (spt, J=6,1 Hz, 1 H); 4,69 (d, J=5,8 Hz, 1 H); 5,94 (t, J=5,8 Hz, 1 H); 6,31 (dd, J=2,5 y 9,0 Hz, 1 H); 6,62 (d, J=2,5 Hz, 1 H); 7,72 (s, 1 H); 7,87 (dd, J=2,9 y 8,8 Hz, 1 H); 7,95 (d, J=9,0 Hz, 1 H); 8,28 (d, J=2,9 Hz, 1 H); 9,04 (s, 1 H)	
I-188	II-44	IIIb-25	[7-(2-Etoxipiridin-3-il)-2- {[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,21 (t, J=7,2 Hz, 3 H); 1,27 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,22 (s, 3 H); 2,44 (m, 4 H); 3,04 (m, 4 H); 4,34 (q, J=7,2 Hz, 2 H); 4,65 (spt, J=6,1 Hz, 1 H); 4,69 (s ancho, 2 H); 5,92 (s ancho, 1 H); 6,32 (dd, J=2,6 y 8,9 Hz, 1 H); 6,62 (d, J=2,6 Hz, 1 H); 7,15 (dd, J=5,0 y 7,3 Hz, 1 H); 7,66 (s, 1 H); 7,83 (dd, J=2,0 y 7,3 Hz, 1 H); 8,00 (d, J=8,9 Hz, 1 H); 8,26 (dd, J=2,0 y 5,0 Hz, 1 H); 9,03 (s, 1 H)	B 535 0,91
I-189	II-31	IIIb-26	[7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2- {[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,28 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,03 (s, 3 H); 2,22 (s, 3 H); 2,45 (m ancho, 4 H); 2,77 (m, 4 H); 3,85 (s, 3 H); 4,59 (m, 1 H); 4,67 (d, J=5,7 Hz, 2 H); 5,92 (t, J=5,7 Hz, 1 H); 6,68 (s, 1 H); 7,17 (dd, J=4,9 y 7,3 Hz, 1 H); 7,68 (s, 1 H); 7,85 (dd, J=2,1 y 7,3 Hz, 1 H); 8,07 (s, 1 H); 8,29 (dd, J=2,1 y 4,9 Hz, 1 H); 9,07 (s, 1 H)	B 535 0,89
I-190	II-36	IIIb-26	[7-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2- {[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,28 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,04 (s, 3 H); 2,23 (s, 3 H); 2,45 (m ancho, 4 H); 2,77 (m, 4 H); 3,84 (s, 3 H); 4,59 (m, 1 H); 4,70 (d, J=5,7 Hz, 2 H); 5,95 (t, J=5,7 Hz, 1 H); 6,69 (s, 1 H); 7,73 (s, 1 H); 7,89 (dd, J=2,9 y 8,7 Hz, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 8,29 (d, J=2,9 Hz, 1 H); 9,08 (s, 1H)	B 553 0,95
I-191	II-47	IIIb-26	[7-(2-Metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2- {[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,28 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,04 (s, 3 H); 2,23 (s, 3 H); 2,45 (m, 4 H); 2,50 (s enmascarado, 3 H); 2,78 (m, 4 H); 3,82 (s, 3 H); 4,59 (m, 1 H); 4,67 (d, J=5,7 Hz, 2 H); 5,90 (t, J=5,7 Hz, 1 H); 6,69 (s, 1 H); 7,01 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 7,67 (s, 1H); 7,71 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 8,09 (s, 1 H); 9,05 (s, 1 H)	B 549 0,84

## ES 2 577 382 T3

Compuesto I"	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	MS condiciones/ MH+/Tr
I-192	II-47	IIIb-72	[7-(2-Metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[1-(propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,25 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,53 (m, 2 H); 1,69 (m, 2 H); 2,47 (s, 3 H); 2,69 (m, 1 H); 3,41 (m, 2 H); 3,80 (s, 3 H); 3,90 (m, 2 H); 4,55 (m, 1 H); 4,64 (d, J=5,6 Hz, 2 H); 5,89 (t, J=5,6 Hz, 1 H); 6,06 (s, 1 H); 6,96 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 7,63 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 9,07 (s, 1 H); 9,27 (s, 1 H)	B 495 1,11
I-193	II-44	IIIb-26	[7-(2-Etoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1.18 (t, J=7.2 Hz, 2 H); 1.28 (d, J=6.1 Hz, 4H); 2.03 (s, 3 H); 2.23 (s, 3 H); 2.45 (m ancho, 4 H); 2.77 (m, 4 H); 4.34 (q, J=7.2 Hz, 2 H); 4.59 (m, 1 H); 4.69 (m ancho, 1 H); 5.93 (t ancho, J=5.6 Hz, 1 H); 6.69 (s, 1 H); 7.15 (dd, J=5.0 y 7.5 Hz, 1 H); 7.68 (s, 1 H); 7.85 (dd, J=2.1 y 7.5 Hz, 1 H); 8.07 (s, 1 H); 8.27 (dd, J=2.1 y 5.0 Hz, 1 H); 9.07 (s, 1 H)	B 549 0.98
I-194	II-5	IIIb-26	[7-(2-Metoxifenil)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1.28 (d, J=6.1 Hz, 6 H); 2.01 (s, 3 H); 2.22 (s, 3 H); 2.44 (m, 4 H); 2.76 (m, 4 H); 3.73 (s, 3 H); 4.54 to 4.69 (m, 3 H); 5.85 (t, J=5.7 Hz, 1 H); 6.68 (s, 1 H); 7.10 (t, J=7.8 Hz, 1 H); 7.18 (d, J=7.8 Hz, 1 H); 7.39 (dd, J=1.7 y 7.8 Hz, 1 H); 7.45 (dt, J=1.7 y 7.8 Hz, 1 H); 7.64 (s, 1 H); 8.12 (s, 1 H); 9.04 (s, 1 H)	B 534 0.85
I-195	II-47	IIIb-80	[7-(2-Metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[4-(1-metil-1,7-diazaespiro[4.4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1.25 (d, J=6.1 Hz, 6 H); 1.65 (m, 1 H); 1.69 to 1.81 (m, 4 H); 2.08 (m, 1 H); 2.24 (s, 3 H); 2.50 (s enmascarado, 3 H); 2.64 (m, 1 H); 2.74 (m, 1 H); 2.91 (d, J=9.5 Hz, 1 H); 3.19 (m, 1 H); 3.26 (d parcialmente enmascarado, J=9.5 Hz, 1 H); 3.33 (m, 1 H); 3.83 (s, 3 H); 4.57 a 4.65 (m, 3 H); 5.86 (t, J=5.8 Hz, 1 H); 5.97 (dd, J=2.2 y 8.6 Hz, 1 H); 6.19 (d, J=2.2 Hz, 1 H); 7.00 (d, J=7.5 Hz, 1 H); 7.58 (s, 1 H); 7.68 (d, J=7.5 Hz, 1 H); 7.83 (d, J=8.6 Hz, 1 H); 8.97 (s, 1 H)	B 575 1.01
I-196	II-31	IIIb-79	[2-[[4-Cloro-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,30 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 3,85 (s, 3 H); 4,66 a 4,77 (m, 3 H); 5,95 (s ancho, 1 H); 6,78 (dd, J=2,2 y 8,8 Hz, 1 H); 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1 H); 7,19 (dd, J=5,1 y 7,4 Hz,	B 457 1,59

## ES 2 577 382 T3

Compuesto I"	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	MS condiciones/ MH+/Tr
			il]metanol	1 H); 7,85 (dd, J=1,7 y 7,4 Hz, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 8,27 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 8,30 (dd, J=1,7 y 5,1 Hz, 1 H); 9,14 (s, 1 H)	
I-197	II-19	IIIb-64	(2-[[3-Metil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,22 (d, J=6,6 Hz, 6 H); 2,07 (s, 3 H); 4,41 (spt, J=6,6 Hz, 1H); 4,63 (m ancho, 2 H); 5,89 (s, 1 H); 5,98 (t ancho, J=5,6 Hz, 1 H); 7,46 a 7,62 (m, 4 H); 9,06 (s, 1 H); 9,12 (s ancho, 1 H)	B 464 1,22
I-198	II-36	IIIb-64	[7-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[[3-metil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,23 (d, J=6,6 Hz, 6 H); 2,08 (s, 3 H); 3,81 (s, 3 H); 4,44 (spt, J=6,6 Hz, 1 H); 4,66 (d, J=5,4 Hz, 2 H); 5,94 (m, 2 H); 7,80 (dd, J=2,9 y 8,6 Hz, 1 H); 8,24 (d, J=2,9 Hz, 1 H); 9,07 (s, 1 H); 9,19 (s ancho, 1 H)	B 429 1,05
I-199	II-19	IIIb-72	(2-[[1-(Propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,23 (m ancho, 6 H); 1,50 (m, 2 H); 1,69 (m, 2 H); 2,68 (m, 1 H); 3,39 (m, 2 H); 3,88 (m, 2 H); 4,48 (spt, J=6,6 Hz, 1 H); 4,64 (m ancho, 2 H); 5,98 (s ancho, 1 H); 6,01 (s, 1 H); 7,45 a 7,63 (m, 4 H); 9,09 (s, 1 H); 9,22 (s ancho, 1 H)	B 534 1,27
I-200	II-5	IIIb-72	[7-(2-Metoxifenil)-2-[[1-(propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,23 (d, J=6,6 Hz, 6 H); 1,52 (m, 2 H); 1,69 (m, 2 H); 2,69 (m, 1 H); 3,40 (m, 2 H); 3,69 (s, 3 H); 3,89 (d, J=14,0 Hz, 2 H); 4,49 (dt, J=6,6 y 13,0 Hz, 1H); 4,60 (m ancho, 2 H); 5,85 (t ancho, J=5,7 Hz, 1 H); 6,03 (s, 1 H); 7,04 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,12 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,29 (dd, J=1,8 y 7,5 Hz, 1 H); 7,40 (m, 1 H); 9,05 (s, 1 H); 9,17 (s, 1 H)	B 480 1,2
I-201	II-11	IIIb-64	[7-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-2-[[3-metil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,23 (d, J=6,5 Hz, 6 H); 2,08 (s, 3 H); 3,69 (s, 3 H); 4,45 (spt, J=6,5 Hz, 1 H); 4,61 (s ancho, 2 H); 5,88 (s ancho, 1 H); 5,95 (s, 1 H); 7,12 (dd, J=4,6 y 9,0 Hz, 1 H); 7,17 (dd, J=3,2 y 9,0 Hz, 1 H); 7,24 (dt, J=3,2 y 9,0 Hz, 1 H); 9,04 (s, 1 H); 9,14 (s, 1 H)	B 428 1,04
I-202	II-11	IIIb-25	[7-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-il)il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,27 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,22 (s, 3 H); 2,44 (m, 4 H); 3,04 (m, 4 H); 3,72 (s, 3 H); 4,64 (m, 3 H); 5,87 (t, J=5,7 Hz, 1 H); 6,31 (dd, J=2,6 y	B 538 0,82



## ES 2 577 382 T3

Compuesto I"	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	MS condiciones/ MH+/Tr
			3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	8,9 Hz, 1 H); 6,62 (d, J=2,6 Hz, 1 H); 7,17 (dd, J=4,6 y 9,0 Hz, 1 H); 7,23 a 7,33 (m, 2 H); 7,66 (s ancho, 1 H); 8,02 (d, J=8,9 Hz, 1 H); 9,02 (s, 1 H)	
I-203	II-19	IIIb-25	(2-[[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,25 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,22 (s, 3H); 2,44 (m, 4 H); 3,04 (m, 4 H); 4,56 a 4,76 (m, 3 H); 5,97 (t, J=5,7 Hz, 1 H); 6,30 (dd, J=2,5 y 8,8 Hz, 1 H); 6,60 (d, J=2,5 Hz, 1 H); 7,49 a 7,65 (m, 4H); 7,66 (s, 1 H); 7,94 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 9,05 (s, 1 H)	B 574 0,89
I-204	II-31	IIIb-49	[7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,33 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 3,85 (s, 3 H); 3,87 (s, 3 H); 4,69 (d ancho, J=5,3 Hz, 2 H); 4,78 (spt, J=6,1 Hz, 1 H); 5,94 (t ancho, J=5,3 Hz, 1 H); 6,94 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,18 a 7,23 (m, 2 H); 7,80 (s, 1 H); 7,83 (s, 1 H); 7,87 (dd, J=2,0 y 7,3 Hz, 1 H); 8,08 (s, 1 H); 8,24 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,32 (dd, J=2,0 y 4,9 Hz, 1 H); 9,11 (s, 1 H)	B 503 1,28
I-205	II-5	IIIb-49	[7-(2-Metoxifenil)-2-[[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,33 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 3,75 (s, 3 H); 3,85 (s, 3 H); 4,66 (m ancho, 2 H); 4,77 (spt, J=6,1 Hz, 1H); 5,87 (t ancho, J=5,7 Hz, 1 H); 6,93 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,12 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,17 a 7,24 (m, 2 H); 7,40 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,48 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,79 (s, 1 H); 7,80 (s, 1 H); 8,07 (s, 1 H); 8,30 (d, J=8,6 Hz, 1H); 9,09 (s, 1 H)	B 502 1,34
I-206	II-49	IIIb-26	[2-[[5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(6-metilpiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,29 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,11 (s, 3 H); 2,25 a 2,93 (m ancho parcialmente enmascarado, 8 H); 2,56 (s, 3 H); 4,61 (spt, J=6,1 Hz, 1 H); 4,87 (d, J=5,6 Hz, 2 H); 6,00 (t, J=5,6 Hz, 1 H); 6,71 (s, 1 H); 7,42 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,75 (s, 1 H); 7,94 (dd, J=2,4 y 8,1 Hz, 1 H); 8,17 (s, 1 H); 8,70 (d, J=2,4 Hz, 1 H); 9,11 (s, 1H)	B 519 0,59
I-207	II-31	IIIb-25	[7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-	1,27 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 2,22 (s, 3 H); 2,44 (m, 4 H); 3,05 (m, 4 H); 3,85 (s, 3 H); 4,57 a 4,72 (m, 3 H); 5,89 (t, J=5,7 Hz, 1 H); 6,31 (dd, J=2,6 y 8,8 Hz, 1 H); 6,61 (d, J=2,6 Hz, 1 H); 7,17 (dd,	B 521 0,72

Compuesto I"	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	MS condiciones/ MH+/Tr
			il]metanol	J=5,0 y 7,4 Hz, 1 H); 7,66 (s, 1 H); 7,83 (dd, J=2,0 y 7,4 Hz, 1 H); 7,98 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 8,29 (dd, J=2,0 y 5,0 Hz, 1 H); 9,03 (s, 1 H)	
I-208	II-5	IIIb-71	[7-(2-Metoxifenil)-2-{{[4-(1-metilpirrolidin-3-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	1,30 (d, J=6,1 Hz, 6 H); 1,72 (m, 1 H); 2,19 (m, 1H); 2,29 (s, 3 H); 2,37 (t, J=8,6 Hz, 1 H); 2,60 (m, 2 H); 2,82 (t, J=8,6 Hz, 1 H); 3,23 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 3,74 (s, 3 H); 4,56 a 4,72 (m, 3 H); 5,85 (t ancho, J=5,7 Hz, 1 H); 6,63 (d ancho, J=8,3 Hz, 1 H); 6,90 (s ancho, 1 H); 7,10 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,18 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,38 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,47 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,73 (s, 1 H); 8,19 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 9,07 (s, 1 H)	B 505 0,81
I-209	II-1	IIIb-24	2-(2-{{[2-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-il}propan-2-ol	1,36 (s, 6 H); 2,81 (d, J=4,8 Hz, 3 H); 3,02 (m, 2 H); 3,13 (m, 2 H); 3,45 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 3,72 (m, 2 H); 3,81 (s, 3 H); 6,29 (dd, J=2,5 y 8,8 Hz, 1 H); 6,66 (d, J=2,5 Hz, 1 H); 7,31 (m, 2 H); 7,43 a 7,54 (m, 3 H); 7,78 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 7,84 (m ancho, 1H); 9,01 (s, 1 H); 10,72 (m ancho, 1H)	E 490 0,75
I-210	II-5	IIIb-24	2-[2-{{[2-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il}propan-2-ol	1,25 (s, 3 H); 1,37 (s, 3 H); 2,72 (s ancho, 3 H); 3,00 a 3,50 (m ancho parcialmente enmascarado 8 H); 3,65 (s, 3 H); 3,80 (s, 3 H); 6,28 (dd, J=2,5 y 8,8 Hz, 1 H); 6,64 (d, J=2,5 Hz, 1 H); 7,04 (td, J=1,3 y 7,5 Hz, 1 H); 7,10 a 7,16 (m, 2 H); 7,25 (m ancho, 1 H); 7,45 (ddd, J=2,0 y 7,5 y 8,3 Hz, 1 H); 7,78 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 8,95 (s, 1 H); 10,64 (m ancho, 1 H)	E 520 0,82
I-211	II-10	IIIb-24	2-[7-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-2-{{[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-il}propan-2-ol	Espectro a 500 MHz: 1,25 (s, H); 1,37 (s, 3 H); 2,82 (d, J=4,7 Hz, 3 H); 3,00 (m, 2 H); 3,15 (m, 2 H); 3,48 (m, 2 H); 3,67 (s, 3 H); 3,74 (m, 2 H); 3,81 (s, 3 H); 6,34 (dd, J=2,5 y 8,8 Hz, 1 H); 6,67 (d, J=2,5 Hz, 1 H); 6,88 (dt, J=2,5 y 8,5 Hz, 1 H); 7,07 (dd, J=2,5 y 11,5 Hz, 1 H); 7,16 (dd, J=7,0 y 8,5 Hz, 1 H); 7,75 (d, J=8,8 Hz, 1 H);	E 538 0,85

Compuesto I"	Compuesto II	Compuesto IIIb	Nombre	RMN	MS condiciones/ MH+/Tr
				7,87 (m ancho, 1 H); 8,97 (s, 1 H); 10,47 (m ancho, 1 H)	

Los compuestos según la invención se sometieron a ensayos farmacológicos para determinar su efecto inhibitor de la ALK cinasa.

Los ensayos consistieron en medir la actividad *in vitro* de los compuestos de la invención sobre la ALK.

- 5 Un primer ensayo usó la proteína GST-Alk (forma de tipo silvestre 1058-1620) obtenida de Carna Biosciences (referencia 08-518).

Los reactivos usados tenían la siguiente composición:

- Amortiguador enzimático (EB): HEPES 50 mM (pH: 7,0) (Sigma H7523), NaCl 100 mM (Sigma S7653), NaN<sub>3</sub> al 0,01% (Sigma S8032), BSA al 0,005% (Sigma A2153), ortovanadato sódico 0,05 mM (Calbiochem 567540).

- 10 - Amortiguador de detección (DB): HEPES 50 mM (pH: 7,0), BSA al 0,1%, KF 0,8 M (Fluka 60239), EDTA 20 mM (Sigma E5134).

El péptido usado es el descrito en Biochemistry, 2005, 44, 8533-8542; A-21-K(biotina)NH<sub>2</sub>, obtenido de NeoMPS (referencia SP081233). Todos los reactivos HTRF Mab PT66-K (61T66KLB) y estreptavidina-XL665 (610SAXLB) y el reactivo SEB se adquirieron de Cisbio.

- 15 El ensayo se llevó a cabo en una placa de 384 pocillos (Greiner 784076). Las diluciones en serie se llevaron a cabo en DMSO puro, y después se llevó a cabo una dilución intermedia de uno en tres en agua, distribuyéndose 1 microlitro de cada concentración, realizándose todas estas operaciones usando el aparato Zephyr (Caliper Life Sciences). La mezcla sustrato/ATP se preparó de la siguiente manera: adición de ATP (concentración final 400 microM, Sigma A7699), del péptido (concentración final 1 microM) y del reactivo SEB (concentración final 1,56 nM) al EB, que después se distribuyó como 7 µl. La reacción enzimática se inició añadiendo 2 µl de mezcla enzimática (concentración final 2 nM) en EB complementado con DTT (concentración final 1 mM, Sigma D5545). Estas dos distribuciones se llevaron a cabo con una pipeta multicanal (biohit). La placa se incubó a 30°C durante 1 hora. Para detener la reacción enzimática, se añaden 10 microlitros de la mezcla de detección, preparada añadiendo los dos anticuerpos, Mab PT66-K y estreptavidina-XL665, al DB. El tiempo de incubación antes de la lectura es de una noche a 4°C. La señal de HTRF se detectó en un aparato Rubystar (BMG Labtech).

Un segundo ensayo usó una proteína GST-Alk comercial (mutante L1196M 1058-1620) de Carnabio Sciences (08-529). El protocolo es el mismo que el de la forma de tipo silvestre, pero la concentración final de ATP es 200 microM y la concentración enzimática final es 1 nM.

- 30 La actividad inhibitora con respecto a ALK en estos ensayos se proporciona por la concentración que inhibe el 50% de la actividad ALK (o IC<sub>50</sub>).

Los valores de IC<sub>50</sub> para los compuestos según la invención son menores que 1 µM, preferentemente menores que 10 µM y más particularmente menores que 100 nM.

La tabla aquí a continuación indica los resultados de actividad de los compuestos según la invención.

Ej. nº	Nombre	ALK (nM)	ALK L1196M (nM)
I-7	2-({2-Metoxi-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil]amino)-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	28	NT
I-13	2-[[2-Metoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	14	NT
I-16	7-(2-Metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	7	NT
I-26	2-[[4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	0,5	NT

Ej. nº	Nombre	ALK (nM)	ALK L1196M (nM)
I-38	7-(2-Metoxifenil)-2-[[6-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	7	NT
I-100	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	3	3
I-115	7-(2-Metilfuran-3-il)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	13	17
I-118	2-([4-[3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]-5-metil-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	2	2
I-123	2-[[3-(1-Etilpiperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	0,5	4
I-127	7-(2-Metoxifenil)-2-[[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	43	54
I-131	2-[[5-Fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	3	1
I-132	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	17	65
I-159	7-(2-Metoxifenil)-2-([4-[4-metilpiperazin-1-il]metil]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	4	9
I-164	7-(2-Metoxifenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	35	57
I-172	7-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[[1-(propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	8	13
I-176	7-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	23	43
I-180	7-(2-Metoxifenil)-2-[[1-metil-2-oxo-8-(propan-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida	310	424
I-191	[7-(2-Metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	12	14
I-202	[7-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol	27	29
I-210	2-[2-[[2-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]propan-2-ol	130	NT
NT: no ensayado			

Por lo tanto parece que los compuestos según la invención tienen una actividad inhibidora de ALK.

Los compuestos según la invención pueden usarse por lo tanto para preparar medicamentos, en particular medicinas inhibidoras de ALK.

- 5 De este modo, según otro de sus aspectos, un objeto de la invención son medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), (I') o (I''), o una sal de adición del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I), (I') o (I'') como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Estos medicamentos son de uso en terapia, en particular en el tratamiento del cáncer. Entre estos cánceres, se da especial atención al tratamiento de tumores sólidos o líquidos, y al tratamiento de cánceres que son resistentes a agentes citotóxicos.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, y también al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Dichos excipientes se seleccionan, según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, de los excipientes normales que conocen los expertos en la técnica.

10 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el ingrediente activo de fórmula (I), (I') o (I'') anterior, o la sal del mismo, puede administrarse en forma de administración unitaria, como una mezcla con excipientes farmacéuticos convencionales, a animales y a seres humanos para el tratamiento de los trastornos y enfermedades anteriores.

15 Las formas de administración unitarias adecuadas incluyen formas orales tales como comprimidos, cápsulas de gelatina duras o blandas, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, infraocular e intranasal, formas para administración por inhalación, tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, formas de administración rectal, e implantes. Para la aplicación tópica, los compuestos según la invención pueden usarse en forma de cremas, geles, pomadas o lociones.

A título de ejemplo, una forma de administración unitaria de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los siguientes constituyentes:

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

- 20 Según la práctica habitual, la dosificación adecuada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración y el peso y respuesta de dicho paciente.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (I') o (I'') según la presente invención, para uso en el tratamiento del cáncer.

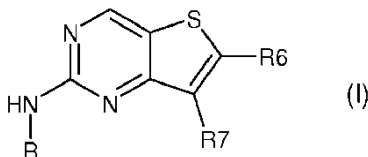
- 25 La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (I') o (I'') como se define anteriormente, o a una sal de adición de este compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable, para uso como una medicina.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (I') o (I'') como se define anteriormente, o a una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, para uso como un fármaco.

- 30 La presente invención, según otro de sus aspectos, también se refiere a un método para el tratamiento de las afecciones patológicas indicadas anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

5 R6 es -CONH<sub>2</sub> o un grupo -C(R<sub>α</sub>)(R<sub>β</sub>)(OH) en el que R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o forman juntos, con el átomo de carbono que los porta, un carbociclo de 3 a 5 miembros;

R es un grupo fenilo o heteroarilo sustituido con R1, R'1, R2 y R3;

10 R1 es un átomo de hidrógeno o se selecciona de los siguientes grupos: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y arilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: amino, hidroxilo, tiol, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-tio, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, ariloxi, aril-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxilo y carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R'1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15 R2 se selecciona de:

- un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

- un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquil-CH<sub>2</sub>- o heteroarilo;

20 en el que cada dicho grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquil-CH<sub>2</sub>- y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OR<sub>4</sub>;

estando dicho grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, NH<sub>2</sub> u OH; y

25 siendo cada R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heterocicloalquilo;

o también R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros;

- un grupo NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son, independientemente entre sí:

o un átomo de hidrógeno;

30 o un grupo heterocicloalquilo, estando dicho grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

siendo cada R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heterocicloalquilo;

35 o también R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

40 en la que cuando R es un grupo fenilo, dos sustituyentes adyacentes en el grupo fenilo pueden formar juntos un anillo heterocicloalquílico condensado con el fenilo que los porta, estando este heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: un grupo oxo y un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R7 es un grupo arilo o un grupo heteroarilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR'<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'<sub>4</sub>, R8 y OR8;

en el que:

R'4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

n es 1 o 2; y

5 R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

en la que cada uno del átomo o átomos de nitrógeno de los compuestos de fórmula (I) pueden estar, independientemente entre sí, opcionalmente en forma oxidada (N-óxido);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

10 R6 es -CONH<sub>2</sub> o un grupo -C(R<sub>α</sub>)(R<sub>β</sub>)(OH), en el que R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

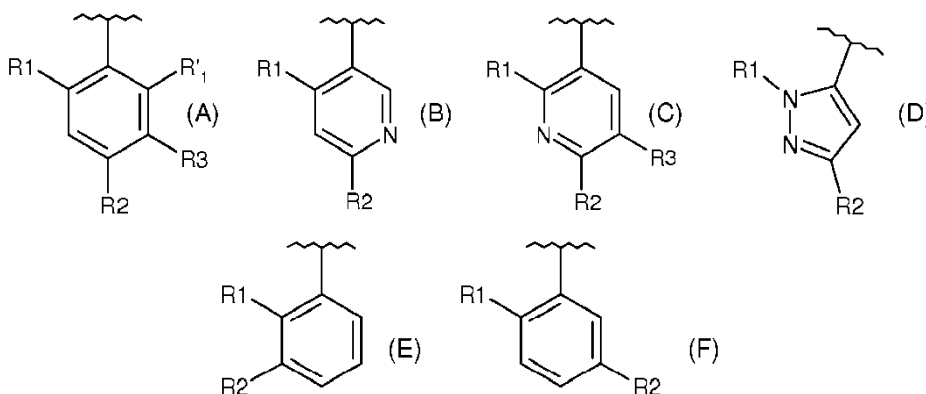
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que:

R es un grupo fenilo, piridinilo o pirazolilo sustituido con R1, R'1, R2 y R3;

15 siendo R1, R'1, R2 y R3 como se definen en la fórmula (I) según la reivindicación 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R se selecciona de los siguientes grupos:



20 siendo R1, R'1, R2 y R3 como se definen en la fórmula (I) según la reivindicación 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R1 es un átomo de hidrógeno o se selecciona de los siguientes grupos: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y arilo;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R'1 es un átomo de hidrógeno o un grupo isopropiloxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:

30 R2 se selecciona de:

- un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo, ciclopropilo o metoxi;

- un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidropiranoilo, 1,4-diazepan-1-ilo, diazabicycloheptanilo, (8aR)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, 1,7-diazaespiro[4.4]non-7-ilo, octahidroindolizinoilo, dihidroimidazopirazinilo, piperazinil-CH<sub>2</sub>, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o piridinilo; estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados,

35

independientemente en cada caso, de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OR<sub>4</sub>;

estando dicho grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, NH<sub>2</sub> u OH;

5 en el que:

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heterocicloalquilo;

o también R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros; y

10 - un grupo NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son, independientemente entre sí:

\* un átomo de hidrógeno;

\* un grupo piperidinilo o un grupo tetrahidropiranilo, en el que cada uno de dicho grupo piperidinilo y tetrahidropiranilo está independientemente y opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

\* un grupo metilo o etilo, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

15 el que:

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, cada uno independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heterocicloalquilo;

o también R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros; y

20 R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

en el que, cuando R corresponde a la fórmula (A), R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden formar juntos un anillo azepinilo u oxazepinilo condensado con el fenilo que los porta, estando este azepinilo u oxazepinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: un grupo oxo y un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:

R<sub>7</sub> es un grupo fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, pirazolilo o pirolilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR'<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'<sub>4</sub>, R<sub>8</sub> y OR<sub>8</sub>;

30 en el que:

- R'<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

- n es 1 o 2;

- R<sub>8</sub> es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que

R<sub>6</sub> es -CONH<sub>2</sub> o un grupo -C(R<sub>α</sub>)(R<sub>β</sub>)(OH) en el que R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R es un grupo fenilo, piridinilo o pirazolilo sustituido con R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>;

40 R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o se selecciona de los siguientes grupos: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y arilo;

R'<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo isopropiloxi;

R<sub>2</sub> se selecciona de:

- un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo, ciclopropilo o metoxi;



5 - un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, 1,4-diazepan-1-ilo, diazabicycloheptanilo, (8aR)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, 1,7-diazaespiro[4.4]non-7-ilo, octahidroindolizino, dihidroimidazopirazinilo, piperazinil-CH<sub>2</sub>, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o piridinilo; estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OR<sub>4</sub>;

estando dicho grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, NH<sub>2</sub> u OH;

y en el que:

10 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, cada uno independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heterocicloalquilo;

o también R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros; y

- un grupo NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son, independientemente entre sí:

15 \* un átomo de hidrógeno;

\* un grupo piperidinilo o tetrahidropirano, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

\* un grupo metilo o etilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con un grupo NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

en el que:

20 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, cada uno independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heterocicloalquilo;

o también R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros; y

R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

25 en el que, cuando R corresponde a la fórmula (A), R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden formar juntos un anillo azepinilo u oxazepinilo condensado con el fenilo que los porta, estando este anillo azepinilo u oxazepinilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de: un grupo oxo y un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30 R<sub>7</sub> es un grupo fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, pirazolilo o pirolilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, R<sub>8</sub> y OR<sub>8</sub>;

en el que:

\* R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

\* n es 1 o 2; y

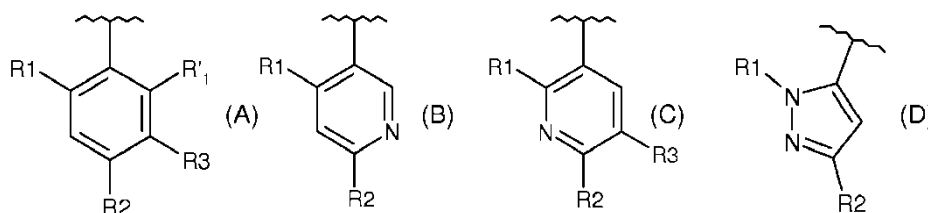
35 \* R<sub>8</sub> es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

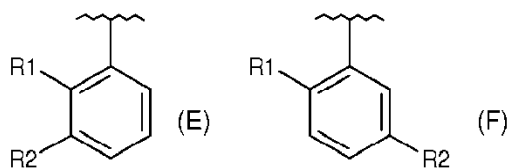
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que:

R<sub>6</sub> es -CONH<sub>2</sub> o un grupo -C(R<sub>α</sub>)(R<sub>β</sub>)(OH) en el que R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

40 R se selecciona de los siguientes grupos:





R1 es un átomo de hidrógeno o se selecciona de los siguientes grupos: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y arilo;

R'1 es un átomo de hidrógeno o un grupo isopropiloxi;

5 R2 es un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, 1,4-diazepan-1-ilo, diazabicycloheptanilo, (8aR)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1 H)-ilo, 1,7-diazaespiro[4.4]non-7-ilo, octahidroindolizino, dihidroimidazopirazinilo, piperazinil-CH<sub>2</sub>, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o piridinilo; estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OH;

estando dicho grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) u OH;

en el que:

R4 y R5 son, cada uno independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heterocicloalquilo;

15 o también R4 y R5 forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R7 es un grupo fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, pirazolilo o pirolilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, (C-C<sub>6</sub>)alquilo, OR'<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'<sub>4</sub>, R8 y OR8;

20 en el que:

R'<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

n es 1 o 2; y

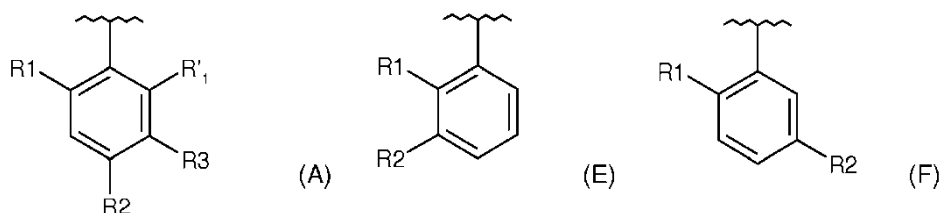
R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que:

R6 es -CONH<sub>2</sub> o un grupo -C(R<sub>α</sub>)(R<sub>β</sub>)(OH) en el que R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R es un grupo (A), (E) o (F)



30 R1 es un grupo isopropiloxi;

R'1 es un átomo de hidrógeno; R2 es un grupo piperidinilo o piperazinilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: un grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, OH, oxetanilo, pirrolidinilo, C(O)O(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OR<sub>4</sub>;

35 estando dichos grupos metilo, etilo y isopropilo opcionalmente sustituidos con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metoxi, o con un OH;

en el que R4 y R5 son, cada uno independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heterocicloalquilo;

R3 es un átomo de hidrógeno o de flúor o un metilo;

R7 es un grupo fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, pirazolilo o pirolilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>4</sup> y OR<sup>8</sup>;

5 en el que:

R<sup>4</sup> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

n es igual a 1; y

R<sup>8</sup> es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que se selecciona de los siguientes compuestos:

2-((2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil)amino)-7-feniltieno-[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

2-((2-metil-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil)amino)-7-feniltieno-[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

7-(3-clorofenil)-2-((2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil)-amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

15 7-(4-clorofenil)-2-((2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil)-amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

2-((2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil)amino)-7-(tiofen-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

2-((2-metoxi-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil)amino)-7-(tiofen-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

2-((2-metoxi-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil)amino)-7-feniltieno-[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

2-((2-metoxi-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]fenil)amino)-7-feniltieno-[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

20 7-(2-metoxifenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-ilo)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-ilo)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

25 7-(4-metoxifenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-ilo)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

7-(4-fluorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-ilo)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

2-[[2-metoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

30 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-7-(3-metoxifenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

7-(2-metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-ilo)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

2-[[5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-ilo)fenil]amino]-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

35 2-[[2-metoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil]amino]-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

2-((2-metoxi-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]fenil)amino)-7-feniltieno-[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-ilo)fenil]amino]-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

7-(2-etoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-ilo)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

40 7-(3-metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-ilo)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

2-[[5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-ilo)fenil]amino]-7-(piridin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

- 2-[[4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(3-cianofenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 5 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-feniltieno-[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-((4-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino)-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 10 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-metoxi-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-feniltieno[3,2-d]-pirimidin-6-carboxamida;
- 15 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-[3-(metilsulfinil)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-cianofenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 20 2-[[4-(1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-{metil[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino}-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 25 7-(2-metoxifenil)-2-[[6-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 30 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-[2-(metilsulfinil)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-((4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 35 7-(2-metoxifenil)-2-[[4-{metil[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino}-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(1-etilpiperidin-3-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 40 7-(2-fluorofenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(1H-pirrol-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-[2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil]-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 45 2-[[4-(5-metoxi-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

- 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 5 4-[5-[[6-carbamoil-7-(2-metoxifenil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il]amino]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(2,6-dimetilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 10 2-[[4-(2-etilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[4-(piperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 15 2-[[4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)-4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-({4-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(propan-2-iloxi)-fenil}amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 20 7-(2-metoxifenil)-2-[[3-(piperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-({4-[(3R)-1-etilpiperidin-3-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 25 2-({4-[(3S)-1-etilpiperidin-3-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(tiofen-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 30 7-(2-metoxifenil)-2-({2-(propan-2-iloxi)-4-[(2R,4S)-2-(propan-2-il)-piperidin-4-il]fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-({2-(propan-2-iloxi)-4-[(2R,4R)-2-(propan-2-il)-piperidin-4-il]fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-clorofenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 35 2-({4-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(propan-2-iloxi)-fenil}amino)-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(3-clorofenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metilfenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]-amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 40 7-(2,5-dimetoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 45 2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

- 2-({4-[3-(2-hidroxietyl)-4-metilpiperazin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-{{5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 5 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-({4-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 10 7-(2-metoxifenil)-2-{{4-(3-metoxipiridin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]-amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-{{6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-{{4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 15 2-({4-[(2S,4S)-2-etyl-1-metilpiperidin-4-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]-amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-({4-[(2S,4R)-2-etyl-1-metilpiperidin-4-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]-amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 20 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-{{2-(propan-2-iloxi)-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-{{2-(propan-2-iloxi)-4-[1-(propan-2-il)-piperidin-4-il]fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 25 7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-{{5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(6-metoxipiridin-2-il)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 30 7-(2-clorofenil)-2-{{4-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-{{6-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-{{4-(1,7-diazaespiro[4.4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 35 2-({4-[3-(dietilamino)pirrolidin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-({4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(1-metil-1H-pirrol-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 40 2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(1-metil-1H-pirrol-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(2-metilpiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(furan-2-il)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 45 7-[5-(aminometil)furan-2-il]-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-{{5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(1H-pirrol-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

- 2-({4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-etoxipiridin-3-il)-2-({2-(propan-2-iloxi)-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 5 7-(2-etoxipiridin-3-il)-2-{{5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-{{5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 10 7-(2-etoxipiridin-3-il)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-etoxipiridin-3-il)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 15 7-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 20 7-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-{{5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-({4-[3-(2-metoxietil)-4-metilpiperazin-1-il]-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 25 7-(2-metoxifenil)-2-{{4-{{(3R)-3-[metil(oxetan-3-il)amino]piperidin-1-il}-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metilfuran-3-il)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 30 7-(6-metoxipiridin-2-il)-2-{{5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-({4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-5-metil-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino)-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-({4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-5-metil-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 35 2-{{3-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-{{5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 40 7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-{{3-(1-etilpiperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 45 2-({4-{{(3R,4S)-3-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il}-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino)-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-{{4-{{(8S,8aS)-octahidroindolizin-8-il}-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-({4-[(8R,8aS)-octahidroindolizin-8-il]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-{{4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 5 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-il)amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-{{4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 10 2-{{5-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-{{5-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-{{5-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 15 7-(2-metoxifenil)-2-{{2-(propan-2-iloxi)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[(1-fenil-1H-pirazol-5-il)amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-{{4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 20 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-{{3-metil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-fluorofenil)-2-{{5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-il)amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 25 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-{{3-(piperidin-3-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-{{3-ciclopropil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 30 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-{{1-(propan-2-il)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il)amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-{{2-(propan-2-iloxi)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-fenil]amino}tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 35 2-{{4-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-{{4-metoxi-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(2-metoxipiridin-3-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[(3-ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)amino]-7-(2-metoxifenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 40 2-{{4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino}-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-{{4-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-{{4-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 45 2-{{4-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;



- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il)amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 5 2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(1-oxidopiridin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(1-etil-1,7-diazaespiro[4.4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 10 7-(2-etoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 15 7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 20 7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[1-metil-2-oxo-6-(propan-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[1-metil-2-oxo-6-(propan-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 25 7-(2-metoxifenil)-2-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)-fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 30 7-(3-metoxipiridin-2-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 35 2-[[1-ciclobutil-3-(1-etilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-(4-fluoro-2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 40 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(1-metilpirrolidin-3-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[[1-(propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 45 7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[[3-metil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-7-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;

- 2-[[1-(propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 5 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 10 2-[[4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[1-metil-2-oxo-8-(propan-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxifenil)-2-[[1-(propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 15 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[1-metil-2-oxo-8-(propan-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida;
- [7-(2-metoxifenil)-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- 20 [7-(2-metoxifenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- [7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- [7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- 25 [7-(2-etoxipiridin-3-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- [7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- [7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- 30 [7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- [7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[1-(propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- 35 [7-(2-etoxipiridin-3-il)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- [7-(2-metoxifenil)-2-[[5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- [7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-2-[[4-(1-metil-1,7-diazaespiro[4.4]non-7-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- 40 [2-[[4-cloro-2-(propan-2-iloxi)fenil]amino]-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- (2-[[3-metil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- [7-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[[3-metil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;
- 45 (2-[[1-(propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol;

[7-(2-metoxifenil)-2-{{1-(propan-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il}amino}tieno[3,2-d]pirimidin6-il]metanol;

[7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-{{3-metil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il}amino}tieno[3,2-d]pirimidin6-il]metanol;

5

[7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin6-il]metanol;

(2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin6-il]metanol;

[7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-{{4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin6-il]metanol;

10

[7-(2-metoxifenil)-2-{{4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin6-il]metanol;

[2-{{5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}-7-(6-metilpiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin6-il]metanol;

[7-(2-metoxipiridin-3-il)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin6-il]metanol;

15

[7-(2-metoxifenil)-2-{{4-(1-metilpirrolidin-3-il)-2-(propan-2-iloxi)fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin6-il]metanol;

2-(2-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin6-il)propan-2-ol;

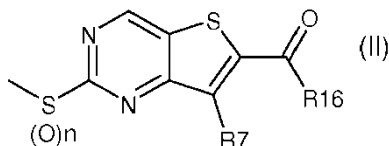
2-[2-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-7-(2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin6-il]propan-2-ol; y

2-[7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}tieno[3,2-d]pirimidin6-il]propan-2-ol;

20

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

13. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, en el que una tienopirimidina de fórmula (II):



en la que

25 R7 es un grupo arilo o heteroarilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>, R8 y OR8;

en el que:

30 R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

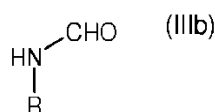
R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

n es 1 o 2;

R16 es un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

se hace reaccionar

35 a) con un compuesto de fórmula (IIIb):



en el que

R es un grupo fenilo o heteroarilo sustituido con R1, R<sup>1</sup>, R2 y R3;

R1 es un átomo de hidrógeno o se selecciona de los siguientes grupos: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y arilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: amino, hidroxilo, tiol, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-tio, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, ariloxi, aril-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxilo y carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R'1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R2 se selecciona de:

- un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

- un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquil-CH<sub>2</sub>- o heteroarilo;

estando estos grupos heterocicloalquilo, heterocicloalquil-CH<sub>2</sub>- y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OR<sub>4</sub>;

estando dicho grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, NH<sub>2</sub> u OH; y

- un grupo NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son, independientemente entre sí:

\* un átomo de hidrógeno;

\* un grupo heterocicloalquilo, estando dicho grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

\* un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando dicho grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un grupo NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

en el que:

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, cada uno independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heterocicloalquilo;

o también R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

en el que cuando R es un grupo fenilo, dos sustituyentes adyacentes al grupo fenilo pueden formar juntos un anillo heterocicloalquílico condensado con el fenilo que los porta, estando este heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: un grupo oxo y un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

b) después, a la etapa a) le sigue:

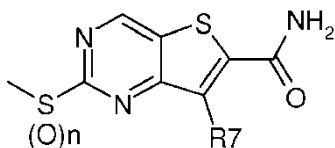
- una etapa de tratamiento de la mezcla obtenida con una disolución acuosa de amoníaco para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R<sub>6</sub> es -CONH<sub>2</sub>;

- o una etapa de reducción de la mezcla obtenida con un agente reductor en un disolvente, que hace posible la obtención de los compuestos de fórmula (I) en la que R<sub>6</sub> es un grupo -C(R<sub>α</sub>)(R<sub>β</sub>)(OH), en el que R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son átomos de hidrógeno;

- o una etapa de tratamiento de la mezcla obtenida con un exceso de un derivado organometálico (R<sub>α</sub>MgX o R<sub>β</sub>Li, por ejemplo) en un disolvente, que hace posible la obtención de los compuestos de fórmula (I) en la que R<sub>6</sub> es un grupo -C(R<sub>α</sub>)(R<sub>β</sub>)(OH), en el que R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son iguales y son un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

14. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>6</sub> es -CONH<sub>2</sub>,

en el que un compuesto de fórmula (XII):



(XII)

en el que

R7 es un grupo arilo o heteroarilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>, R8 y OR8;

en el que:

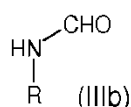
- 5 R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

siendo R8 un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

n es 1 o 2;

se hace reaccionar

- 10 con un compuesto de fórmula (IIIb)



en la que

R es un grupo fenilo o heteroarilo sustituido con R1, R<sup>1</sup>, R2 y R3;

- 15 R1 es un átomo de hidrógeno o se selecciona de los siguientes grupos: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y arilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: amino, hidroxilo, tiol, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-tio, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, ariloxi, aril-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxilo y carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R2 se selecciona de:

- 20 - un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

- un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquil-CH<sub>2</sub>- o heteroarilo;

- 25 estando estos grupos heterocicloalquilo, heterocicloalquil-CH<sub>2</sub>- y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OR<sub>4</sub>;

estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, NH<sub>2</sub> u OH;

en el que:

- 30 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, cada uno independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heterocicloalquilo;

o también R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros; y

- un grupo NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son, independientemente entre sí:

\* un átomo de hidrógeno;

- 35 \* un grupo heterocicloalquilo, estando dicho grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

\* un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

en el que:

- 40 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, cada uno independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heterocicloalquilo;

o también R4 y R5 forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros; y

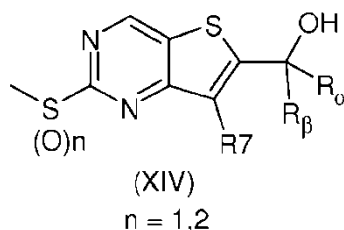
R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5 en el que cuando R es un grupo fenilo, dos sustituyentes adyacentes al grupo fenilo pueden formar juntos un anillo heterocicloalquílico condensado con el fenilo que los porta, estando este heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: un grupo oxo y un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

en presencia de una base orgánica o inorgánica en un disolvente aprótico polar.

10 15. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1 y en el que R6 es un grupo -C(R<sub>α</sub>)(R<sub>β</sub>)(OH), en el que R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o forman juntos, con el átomo de carbono que los porta, un carbociclo de 3 a 5 miembros,

en el que un compuesto de fórmula (XIV):



en la que

15 R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o forman juntos, con el átomo de carbono que los porta, un carbociclo de 3 a 5 miembros;

R7 es un grupo arilo o heteroarilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR'4, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'4, R8 y OR8;

20 en el que:

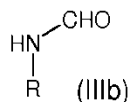
R'4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con al menos un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

n es 1 o 2;

25 se hace reaccionar

con un compuesto de fórmula (IIIb)



en la que

R es un grupo fenilo o heteroarilo sustituido con R1, R'1, R2 y R3;

30 R1 es un átomo de hidrógeno o se selecciona de los siguientes grupos: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y arilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: amino, hidroxilo, tiol, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-tio, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, ariloxi, aril-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxilo y carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35 R'1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R2 se selecciona de:

- un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

- un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquil-CH<sub>2</sub>- o heteroarilo;

estando estos grupos heterocicloalquilo, heterocicloalquil-CH<sub>2</sub>- y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, carboxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y OR<sub>4</sub>;

5 estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, NH<sub>2</sub> u OH; y

en el que:

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, cada uno independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heterocicloalquilo;

10 o también R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros; y

- un grupo NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son, independientemente entre sí:

\* un átomo de hidrógeno;

15 \* un grupo heterocicloalquilo, estando dicho grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

\* un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

en el que:

20 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, cada uno independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heterocicloalquilo;

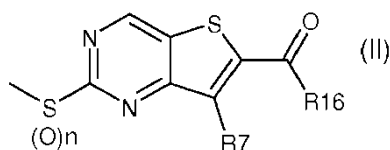
o también R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo de 4 a 7 miembros; y

R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

25 eel que cuando R es un grupo fenilo, dos sustituyentes adyacentes al grupo fenilo pueden formar juntos un anillo heterocicloalquílico condensado con el fenilo que los porta, estando este heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: un grupo oxo y un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

en presencia de una base orgánica o inorgánica en un disolvente aprótico polar.

16. Un compuesto de fórmula (II):



30 en la que:

R<sub>7</sub> es un grupo arilo o un grupo heteroarilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR'<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'<sub>4</sub>, R<sub>8</sub> y OR<sub>8</sub>;

35 en el que:

R'<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

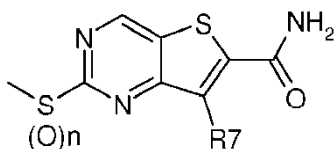
R<sub>8</sub> es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

n es 1 o 2;

40 R<sub>16</sub> es un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de fórmula (XII):



(XII)

en la que:

- 5 R7 es un grupo arilo o heteroarilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR'<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'<sup>4</sup>, R8 y OR8;

en el que:

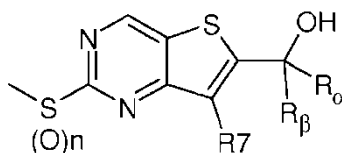
R'<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

- 10 n es igual a 1 o a 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

n = 1,2

en la que:

- 15 R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o forman juntos, con el átomo de carbono que los porta, un carbociclo de 3 a 5 miembros;

R7 es un grupo arilo o heteroarilo, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente en cada caso, de: ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR'<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R'<sup>4</sup>, R8 y OR8;

- 20 en el que:

R'<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, estando dichos grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo NH<sub>2</sub> u OH;

R8 es un grupo halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

n es 1 o 2;

- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un medicamento que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y también al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30

21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en el tratamiento del cáncer.