

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 495**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/381** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2009 PCT/EP2009/060876**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.03.2010 WO10023181**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2009 E 09782115 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2331551**

54 Título: **Tienopirimidinas para composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

**26.08.2008 EP 08015049**

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

**09.12.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AUSTEN, MATTHIAS;  
BLACK, PHILLIP;  
BLACKABY, WESLEY;  
DANILEWICZ, JOHN;  
LINNEY, IAN;  
SCHREITER, KAY y  
SCHNEIDER, MARTIN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 593 495 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Tienopirimidinas para composiciones farmacéuticas

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

5 Además, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de tienopirimidina de la invención para la producción de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que puedan estar influenciadas por la inhibición de la actividad cinasa de Mnk1 (Mnk1 a o MNK1 b) y/o Mnk2 (Mnk2a o Mnk2b) o variantes adicionales de las mismas. En particular, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de tienopirimidina de la invención para la producción de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o terapia de  
10 enfermedades metabólicas, tales como la diabetes, la hiperlipidemia y la obesidad, trastornos hematopoyéticos, enfermedades neurodegenerativas, daño renal, trastornos inflamatorios y cáncer y sus complicaciones y trastornos consecutivos asociados a las mismas.

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

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

20 Los trastornos de los lípidos cubren un grupo de afecciones que causan anomalías en el nivel y en el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas del plasma. Por tanto, las hiperlipidemias tienen una relevancia clínica particular ya que constituyen un factor de riesgo importante para el desarrollo de aterosclerosis y enfermedades vasculares posteriores tales como la cardiopatía coronaria. La diabetes mellitus se define como una hiperglucemia crónica asociada a daños a los órganos y a disfunciones de los procesos metabólicos resultantes. Dependiendo de su etiología, se distingue entre varias formas de diabetes, que son debidas a una falta de insulina ya sea absoluta (falta o disminución de la secreción de insulina) o relativa. La diabetes mellitus de tipo I (DMID, diabetes mellitus insulino dependiente) se produce en general en adolescentes menores de 20 años de edad. Se supone que es de etiología autoinmune, conduciendo a una insulinitis con la posterior destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans que son responsables de la síntesis de insulina. Además, en la diabetes autoinmune latente en adultos (DALA; *Diabetes Care*. 8:1460-1467, 2001), las células beta se destruyen debido a un ataque autoinmune. La cantidad de insulina producida por las células de los islotes pancreáticos restantes es demasiado baja, dando como resultado niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia). La diabetes mellitus de tipo II se produce generalmente a mayor edad. Se asocia sobre todo a una resistencia a la insulina en el hígado y los músculos esqueléticos, pero también a un defecto de los islotes de Langerhans. Los niveles altos de glucosa en sangre (y también los niveles altos de lípidos en sangre) a su vez pueden conducir a un deterioro de la función de las células beta y a un aumento de la apoptosis de las células beta.

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

40 La obesidad se asocia a un mayor riesgo de enfermedades de seguimiento tales como las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, la diabetes, la hiperlipidemia y un aumento de la mortalidad. La diabetes (resistencia a la insulina) y la obesidad son parte del "síndrome metabólico" que se define como la unión entre varias enfermedades (también conocido como síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina o cuarteto mortal). Estas con frecuencia se producen en los mismos pacientes y son los principales factores de riesgo para el desarrollo de diabetes de tipo II y de enfermedades cardiovasculares. Se ha señalado que es necesario el control de los niveles de lípidos y los niveles de glucosa para tratar la diabetes de tipo II, las cardiopatías y otros acontecimientos del síndrome metabólico (véase, por ejemplo, *Diabetes* 48: 1836-1841, 1999; *JAMA* 288: 2209-2716, 2002).

50 En una realización de la presente invención, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades metabólicas del metabolismo de los carbohidratos y sus complicaciones y trastornos consecutivos tales como la tolerancia alterada a la glucosa, la diabetes (preferentemente la diabetes de tipo II), las complicaciones diabéticas tales como la gangrena diabética, la artropatía diabética, la osteopenia diabética, la glomerulosclerosis diabética, la nefropatía diabética, la dermatopatía diabética, la neuropatía diabética, la catarata diabética y la retinopatía diabética, la maculopatía diabética, el síndrome del pie diabético, el coma diabético, con o sin cetoacidosis, el coma diabético hiperosmolar, el coma hipoglucémico, el coma hiperglucémico, la acidosis diabética, la cetoacidosis diabética, la glomerulonefritis intracapilar, el síndrome de Kimmelstiel-Wilson, la amiotrofia diabética, la neuropatía autónoma diabética, la mononeuropatía diabética, la

polineuropatía diabética, las angiopatías diabéticas, la angiopatía periférica diabética, la úlcera diabética, la artropatía diabética o la obesidad en la diabetes.

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

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

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

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

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

Dichas enfermedades son, entre otras, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, alergias u otras afecciones asociadas a citocinas proinflamatorias.

Enfermedades alérgicas e inflamatorias tales como la inflamación aguda o crónica, la artritis inflamatoria crónica, la artritis reumatoide, la psoriasis, la EPOC, la enfermedad inflamatoria intestinal, el asma y el choque séptico y sus complicaciones y trastornos consecutivos asociados a las mismas.

Las enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, las enfermedades inflamatorias pulmonares como la EPOC, la enfermedad inflamatoria intestinal y la psoriasis aquejan a una de cada tres personas en el curso de sus vidas. Esas enfermedades no solo imponen costes sanitarios inmensos, sino que también con frecuencia son paralizantes y debilitantes.

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

Las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades inflamatorias y las complicaciones y los trastornos consecutivos, tales como la inflamación crónica o aguda, la inflamación de las articulaciones tales como la artritis inflamatoria crónica, la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la osteoartritis, la artritis reumatoide juvenil, el síndrome de Reiter, la artritis traumática reumatoide, la artritis por rubéola, la sinovitis aguda y la artritis gotosa; enfermedades inflamatorias de la piel tales como quemaduras solares, la psoriasis, la psoriasis eritrodérmica, la psoriasis pustulosa, el eczema, la dermatitis, la formación de injerto aguda o crónica, la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto, la urticaria y la esclerodermia; la inflamación del tracto gastrointestinal tal como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Crohn y las afecciones relacionadas, la colitis ulcerosa, la colitis y la diverticulitis; la nefritis, la uretritis, la salpingitis, la oovitis, la endometriitis, la espondilitis, el lupus eritematoso sistémico y los trastornos relacionados, la esclerosis múltiple, el

asma, la meningitis, la mielitis, la encefalomiелitis, la encefalitis, la flebitis, la tromboflebitis, las enfermedades respiratorias tales como el asma, la bronquitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad inflamatoria pulmonar y el síndrome de dificultad respiratoria del adulto y la rinitis alérgica; la endocarditis, la osteomielitis, la fiebre reumática, la pericarditis reumática, la endocarditis reumática, la miocarditis reumática, la enfermedad de la válvula mitral reumática, la enfermedad de la válvula aórtica reumática, la prostatitis, la prostatocistitis, las espondiloartropatías, la espondilitis anquilosante, la sinovitis, la tenosinovitis, la miositis, la faringitis, la polimialgia reumática, la tendinitis o la bursitis, la gota, la pseudo gota, la vasculitis, las enfermedades inflamatorias del tiroides seleccionadas entre la tiroiditis granulomatosa, la tiroiditis linfocítica, la tiroiditis fibrosa invasiva, la tiroiditis aguda; la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Kawasaki, el fenómeno de Raynaud, el síndrome de Sjogren, la enfermedad neuroinflamatoria, la sepsis, la conjuntivitis, la queratitis, la iridociclitis, la neuritis óptica, la otitis, la linfadenitis, la nasofaringitis, la sinusitis, la faringitis, la amigdalitis, la laringitis, la epiglotitis, la bronquitis, la neumonitis, la estomatitis, la gingivitis, la esofagitis, la gastritis, la peritonitis, la hepatitis, la coledocistitis, la colecistitis, la glomerulonefritis, la enfermedad de Goodpasture, la glomerulonefritis, la pancreatitis, la endometriometritis, la miometritis, la metritis, la cervicitis, la endocervicitis, la exocervicitis, la parametritis, la tuberculosis, la vaginitis, la vulvitis, la silicosis, la sarcoidosis, la neumoconioсis, la pirexia, las poliartropatías inflamatorias, las artropatías psoriásicas, la fibrosis intestinal, la bronquiectasia y las artropatías enteropáticas.

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

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

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

Adicionalmente, las composiciones de la invención pueden usarse para tratar la inflamación asociada a enfermedades autoinmunes incluyendo, pero no limitadas a, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Addison, la enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), la glomerulonefritis, la artritis reumatoide, la esclerodermia, la tiroiditis crónica, la enfermedad de Graves, la gastritis autoinmune, la diabetes, la anemia hemolítica autoinmune, la glomerulonefritis, la artritis reumatoide, la neutropenia autoinmune, la trombocitopenia, la dermatitis atópica, la hepatitis activa crónica, la miastenia grave, la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la psoriasis y la enfermedad de injerto contra huésped.

En una realización adicional, las composiciones de la presente invención pueden usarse para el tratamiento y la prevención de enfermedades infecciosas tales como la sepsis, el choque séptico, la shigelosis y el *Helicobacter pylori*, y enfermedades virales incluyendo el herpes simple de tipo 1 (VHS-1), el herpes simple de tipo 2 (VHS-2), el citomegalovirus, el Epstein-Barr, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la infección de hepatitis aguda (incluyendo la hepatitis A, la hepatitis B y la hepatitis C), la infección por VIH y la retinitis por CMV, el SIDA o el cáncer, la malaria, la infección micobacteriana y la meningitis. Estas también incluyen infecciones virales, por virus de la gripe, virus de la varicela-zoster (VVZ), virus de Epstein-Barr, herpesvirus humano 6 (HVH-6), herpesvirus humano 7 (HVH-7), herpesvirus humano 8 (HVH-8), Poxvirus, virus de la variolovacuna, virus de la viruela de los simios, pseudorrabia y rinotraqueítis.

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

La enfermedad periodontal también se ha implicado en la producción de citocinas, tanto por vía tópica como sistémica. Por tanto, el uso de composiciones de la presente invención para controlar la inflamación asociada a la producción de citocinas en dichas enfermedades peribucales tales como gingivitis y periodontitis es otro aspecto de la presente invención.

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

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

Las proteínas cinasas son enzimas importantes involucradas en la regulación de muchas funciones celulares. El gen LK6-serina/treonina-cinasa de *Drosophila melanogaster* se describió como una cinasa de corta duración que puede asociarse a los microtúbulos (*J. Cell Sci* 1997, 110(2): 209-219). El análisis genético en el desarrollo del ojo compuesto de *Drosophila* señala un papel en la modulación de la vía de la señal RAS (*Genetics* 2000 156(3): 1219-30). Los homólogos humanos más cercanos de la *Drosophila* LK6-cinasa son la cinasa 2 que interacciona con la MAP-cinasa (Mnk2, por ejemplo, las variantes Mnk2a y Mnk2b) y la cinasa 1 que interacciona con la MAP-cinasa (Mnk1) y variantes de las mismas. Estas cinasas se localizan principalmente en el citoplasma. Las Mnk son fosforilados por la p42 MAP cinasas Erk1 y Erk2 y las p38-MAP cinasas. Esta fosforilación se activa en respuesta a factores de crecimiento, ésteres de forbol y oncogenes tales como Ras y Mos y por moléculas y citocinas de señalización de estrés. La fosforilación de las proteínas Mnk estimula su actividad cinasa hacia el factor de iniciación 4E eucariota (eIF4E) (*EMBO J.* 16: 1909-1920, 1997; *Mol Cell Biol* 19, 1871-1880, 1990; *Mol Cell Biol* 21,743-754, 2001). La alteración simultánea de ambos, el gen de Mnk1 y Mnk2 en ratones disminuye la fosforilación basal y estimulada de eIF4E (*Mol Cell Biol* 24, 6539-6549, 2004). La fosforilación de eIF4E da como resultado una regulación de la traducción de proteínas (*Mol Cell Biol* 22: 5500-5511, 2001).

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

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

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

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

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

El documento WO 2005/00385 y Buxade y col., *Immunity* 23: 177-189, agosto de 2005, desvelan ambos un vínculo entre las Mnk y el control de la biosíntesis de TNF $\alpha$ . El mecanismo propuesto es mediado por un elemento rico en

AU regulador (ERA) en el ARNm del TNF $\alpha$ . Buxade y col. demuestran que la función de ERA de unión a proteínas y control es fosforilada por Mnk1 y Mnk2. En concreto, se ha señalado que la fosforilación mediada por Mnk de la proteína de unión a ERA, hnRNP A1, mejora la traducción del ARNm de TNF $\alpha$ .

5 TNF $\alpha$  no es la única citocina regulada por un ERA. Los ERA funcionales también se encuentran en los transcritos de varias interleucinas, interferones y quimiocinas (Khabar, *J Interf Cytokine Res* 25: 1-10, 2005). La fosforilación mediada por Mnk de proteínas de unión a ERA tiene, por tanto, el potencial de controlar la biosíntesis de citocinas, además de la de TNF $\alpha$ .

10 Las pruebas actuales demuestran que las Mnk son dianas corriente abajo de la señalización inflamatoria, así como mediadores de la respuesta inflamatoria. Su implicación en la producción de TNF $\alpha$ , RANTES y potencialmente citocinas adicionales, señala la inhibición de las Mnk como estrategia para la intervención terapéutica antiinflamatoria.

15 Mnk1 y Mnk2 (incluyendo todas las formas de empalme) fosforilan el factor de traducción eIF4E en la Serina 209. Los ratones con doble gen desactivado Mnk1/2 carecen por completo de la fosforilación en la Serina 209, lo que indica que las cinasas Mnk son las únicas cinasas capaces de fosforilar este sitio in vivo (Ueda y col., *Mol Cell Biol* 2004; 24(15):6539-49). eIF4E se sobreexpresa en una amplia gama de neoplasias malignas humanas y la alta expresión de eIF4E se asocia frecuentemente a una enfermedad más agresiva y a mal pronóstico. Además, eIF4E puede actuar como un oncogén cuando se ensaya en ensayos convencionales para determinar la actividad oncogénica (por ejemplo, Ruggero y col., *Nat Med.* Mayo de 2004; 10(5):484-6). eIF4E ejerce su actividad oncogénica mediante la estimulación de la traducción de oncogenes tales como c-myc y ciclinaD1 (Culjkovic y col., *J Cell Biol* 2006; 175(3):415-26), mediante el aumento de la expresión de factores pro-supervivencia tales como MCP-1 (Wendel y col., *Genes Dev.* 2007; 21(24):3232-7) y mediante la regulación positiva de las vías de resistencia a los medicamentos (Wendel y col., *Nature* 2004; 428(6980):332-7; Graff y col., *Cancer Res* 2008; 68(3):631-4; De Benedetti y Graff, *Oncogene* 2004; 23(18):3189-99; Barnhart y Simon, *J Clin Invest.* 2007; 117(9):2385-8). La supresión de la expresión de eIF4E por oligonucleótidos antisentido ha demostrado ser prometedora en los experimentos preclínicos con células tumorales humanas (Graff y col., *J Clin Invest* 2007; 117(9): 2638-48). Se ha demostrado que la fosforilación de Ser209 es estrictamente necesaria para la actividad oncogénica de eIF4E in vitro e in vivo (Topisirovic y col., *Cancer Res* 2004; 64(23):8639-42; Wendel y col., *Genes Dev.* 2007; 21(24):3232-7). Por tanto, se espera que la inhibición de Mnk1 y Mnk2 tenga efectos beneficiosos en neoplasias malignas humanas.

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

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

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

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

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

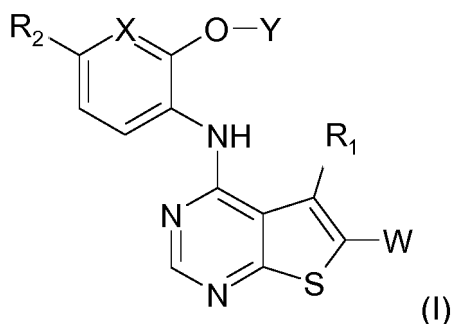
55 Los compuestos de tienopirimidina desvelados en el documento WO 06/136402 y el documento WO 07/115822 muestran una alta actividad en ensayos enzimáticos de Mnk y una selectividad extremadamente alta, sin embargo, muestran una solubilidad muy baja y en la mayoría de los casos son inestables metabólicamente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

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

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

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

La invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)

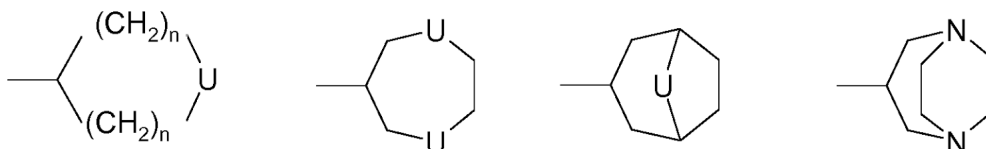


en la que

X se selecciona entre CH o N;

10 R<sub>2</sub> se selecciona entre H, CN, CF<sub>3</sub>, CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; O-alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con R<sub>3</sub>; heterociclilo C<sub>3-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O; heteroarilo C<sub>5-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O; y alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con R<sub>6</sub>; y cuando X es CH, R<sub>2</sub> también puede ser F, Cl, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

15 Y se selecciona entre alquilo C<sub>1-8</sub> de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con uno o más de R<sub>3</sub>; cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más de R<sub>9</sub>; y sistemas de heterociclilo seleccionados entre una cualquiera de las fórmulas:



opcionalmente sustituidos con uno o más de R<sub>9</sub>,

en las que n es independientemente de 1 a 3 y U es independientemente O o NR<sub>5</sub>;

20 R<sub>1</sub> se selecciona entre H; Cl; y alquilo C<sub>1-8</sub>, opcionalmente sustituido con N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub> o F;

R<sub>3</sub> se selecciona entre OH, OR<sub>4</sub> y N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub> desde el segundo átomo de carbono de la cadena alquílica a la que está unida R<sub>3</sub> en adelante; F; CO<sub>2</sub>H; CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; heterociclilo C<sub>3-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, en el que el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y heteroarilo C<sub>5-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O;

25 R<sub>4</sub> se selecciona entre H y alquilo C<sub>1-8</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona entre H; alquilo C<sub>1-8</sub>; alqueno C<sub>2-8</sub>; cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; heterociclilo C<sub>3-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O; heteroarilo C<sub>5-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O; COR<sub>6</sub>; CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>; CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>6</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>6</sub>; CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>6</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>6</sub>; SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>; y SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>6</sub>; en la que m es 1-4;

30 R<sub>6</sub> se selecciona entre H; OH; OR<sub>4</sub>; OC(O)R<sub>4</sub>; N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; F; CO<sub>2</sub>H; CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; heterociclilo C<sub>3-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O; y heteroarilo C<sub>5-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub> o N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

W es -C(O)NH<sub>2</sub> o -C(O)NHR<sub>8</sub>;

35 R<sub>8</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con OH, -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, morfolino, pirrolidinilo o N-metil-pirrolidinilo;

R<sub>9</sub> se selecciona entre OH, OR<sub>4</sub>, N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, N(R<sub>4</sub>)COR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> y N(R<sub>4</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>4</sub> en cualquier átomo de carbono que no sea uno unido a O o N; F; CO<sub>2</sub>H; CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>4</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; heterociclilo C<sub>3-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O; y heteroarilo C<sub>5-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O;

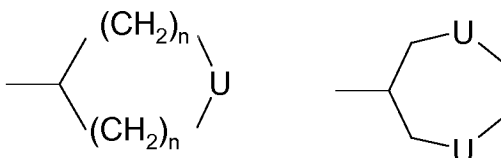
- 5 o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se prefieren los compuestos de fórmula general (I), en la que

X es CH o N;

R<sub>2</sub> es H, CN, CF<sub>3</sub>, CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-3</sub>; o furanilo; y cuando X es CH, R<sub>2</sub> también puede ser F, Cl;

- 10 Y es alquilo C<sub>1-4</sub> de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con R<sub>3</sub>; cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos R<sub>9</sub>; o un sistema de heterociclilo seleccionado entre una cualquiera de las fórmulas:



opcionalmente sustituido con uno o más de R<sub>9</sub>,

en las que n es independientemente de 1 a 3 y U es independientemente O o NR<sub>5</sub>;

- 15 R<sub>1</sub> es H; o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>3</sub> es OH, OR<sub>4</sub> y N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub> desde el segundo átomo de carbono de la cadena de alquilo a la que R<sub>3</sub> está unido en adelante; o heterociclilo C<sub>5-7</sub> que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en el que el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

- 20 R<sub>5</sub> es H; alquilo C<sub>1-4</sub>; COR<sub>6</sub>; CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>; SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>; C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>6</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>6</sub>; o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>6</sub>; en los que m es 1-4;

R<sub>6</sub> es H; OH; OR<sub>4</sub>; OC(O)R<sub>4</sub>; N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; F; CO<sub>2</sub>H; CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; heterociclilo C<sub>3-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O; o heteroarilo C<sub>5-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub> o N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

W es -C(O)NH<sub>2</sub> o -C(O)NHR<sub>8</sub>;

- 25 R<sub>8</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con OH, -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, morfolino, pirrolidinilo o N-metil-pirrolidinilo;

R<sub>9</sub> es OH, OR<sub>4</sub>, N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, N(R<sub>4</sub>)COR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> o N(R<sub>4</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>4</sub> en cualquier átomo de carbono que no sea uno unido a O o N; SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>4</sub>; o heterociclilo C<sub>3-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O;

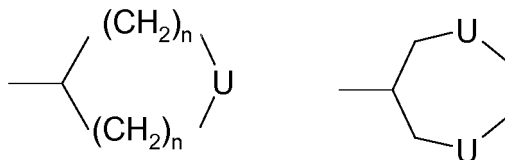
- 30 o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Son más preferidos los compuestos de fórmula general (I), en la que

X es CH o N;

R<sub>2</sub> es H, CN, CF<sub>3</sub>, o CONH<sub>2</sub>; y cuando X es CH, R<sub>2</sub> también puede ser F, Cl;

- 35 Y es cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, opcionalmente sustituido con N(R<sub>4</sub>)COR<sub>4</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>4</sub> o morfolino; o un sistema de heterociclilo seleccionado entre una cualquiera de las fórmulas:



en las que n es independientemente de 1 a 3 y U es independientemente O o NR<sub>5</sub>;

R<sub>1</sub> es H; o alquilo C<sub>1-3</sub>;

- 40 R<sub>3</sub> es OH, OR<sub>4</sub>, N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; o un heterociclo seleccionado entre morfolinilo o pirrolidinilo, en el que el átomo de nitrógeno o el heterociclo pueden estar sustituidos con alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>5</sub> es H; COR<sub>6</sub>; CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>; SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>; -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>6</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>6</sub>; o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>6</sub>; en la que m es de 1 a 4;

R<sub>6</sub> es H; OH; OR<sub>4</sub>; OC(O)R<sub>4</sub>; N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; F; CO<sub>2</sub>H; CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; morfolinilo; o un grupo heteroarilo seleccionado entre pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo y piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo o NH<sub>2</sub>;

- 45 W es -C(O)NH<sub>2</sub> o -C(O)NHR<sub>8</sub>;

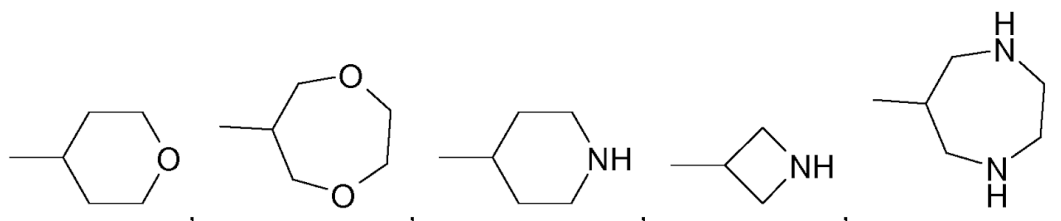
R<sub>8</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con OH, -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, morfolino, pirrolidinilo o N-metil-pirrolidinilo,

o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.



Un aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I), en la que  $R_1$  es metilo, o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I), en la que Y es un sistema de heterociclilo seleccionado entre una cualquiera de las fórmulas:



10 en la que los átomos de nitrógeno están opcionalmente sustituidos independientemente con alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-C(O)O$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-C(O)$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-C(O)-(CH_2)_q-O$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-C(O)-(CH_2)_q-N(CH_3)_2$ ,  $-SO_2$ -alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-(CH_2)_p-NH_2$ ,  $-(CH_2)_p-OH$ ,  $-(CH_2)_p-OC(O)$ -alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-(CH_2)_qC(O)NH_2$ ,  $-(CH_2)_qC(O)N(CH_3)_2$ ;  $-CH_2$ -heteroarilo, que está opcionalmente sustituido en el resto heteroarilo con  $NH_2$  y en el que el resto heteroarilo se selecciona entre pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo y oxadiazolilo piridinilo;  $-C(O)$ -pirrolilo, que está opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-3}$ ; o  $-CH_2-C(O)$ -morfolino, en los que q es de 1 a 3 y p es de 2 o 3, o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I), en la que

X es CH y

15  $R_2$  es F, Cl, CN o  $C(O)NH_2$ ,

o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

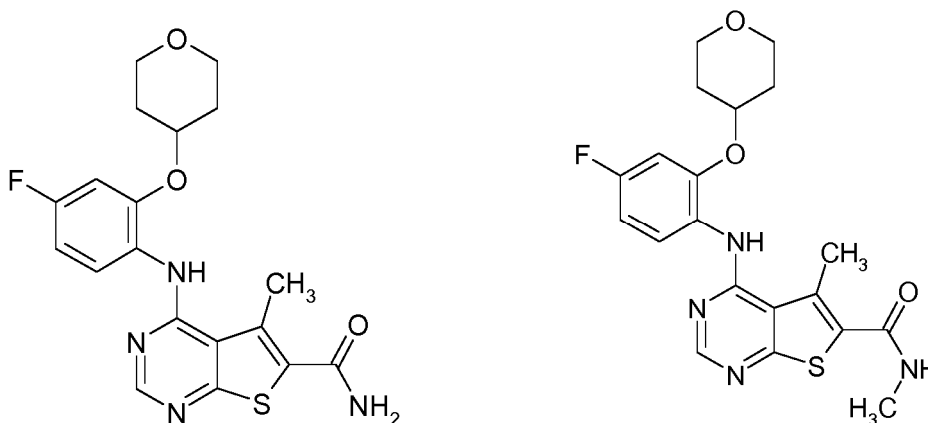
Otro aspecto más de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I), en la que

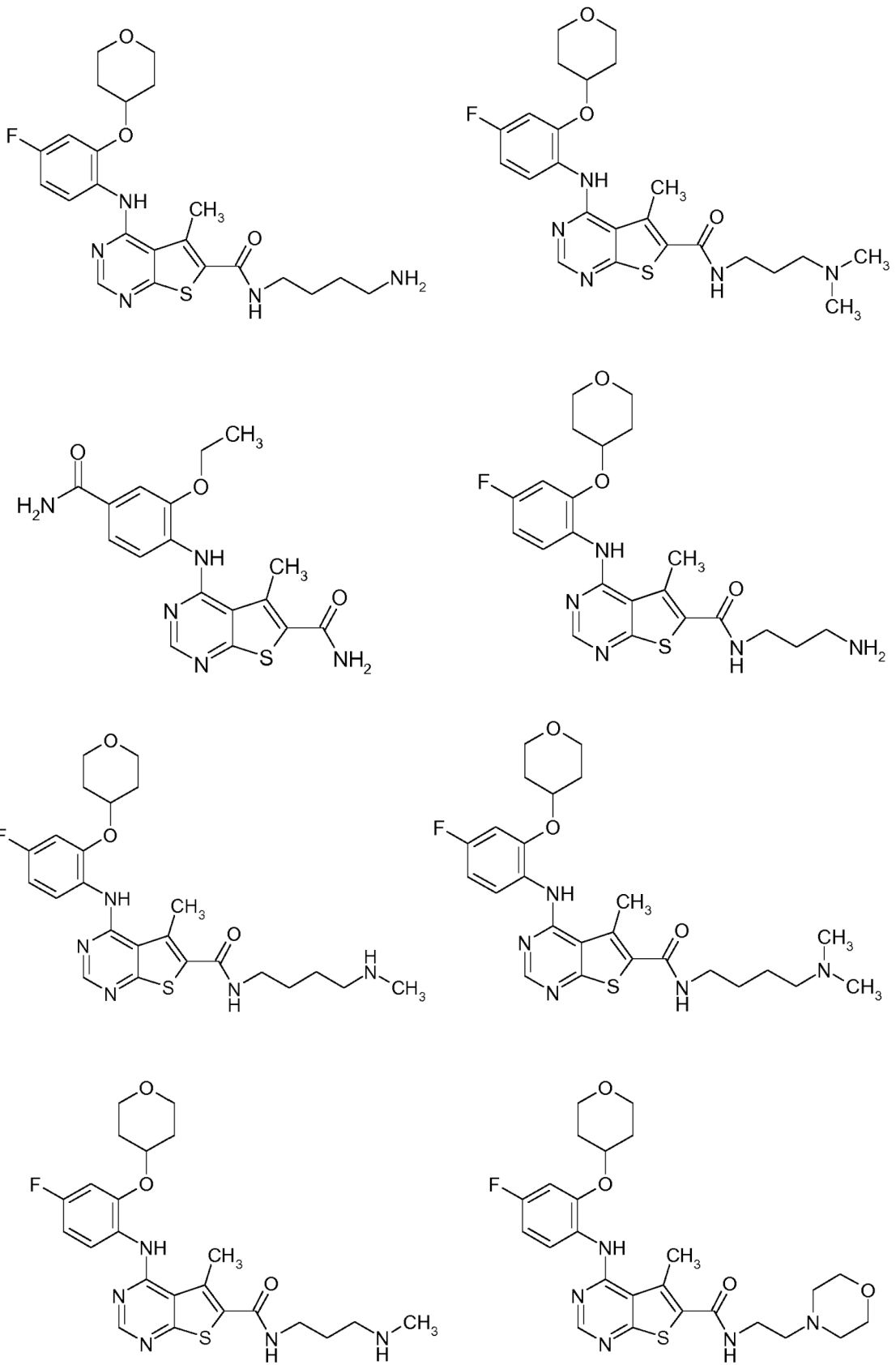
X es N y

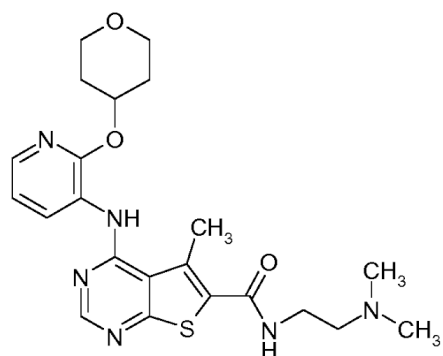
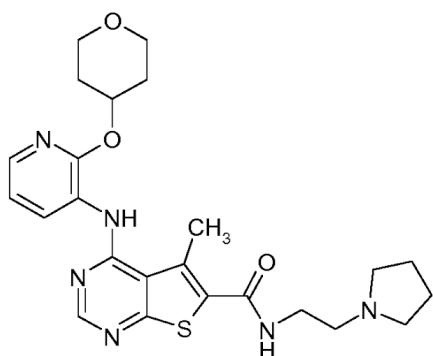
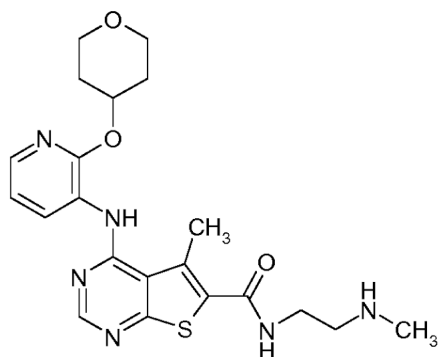
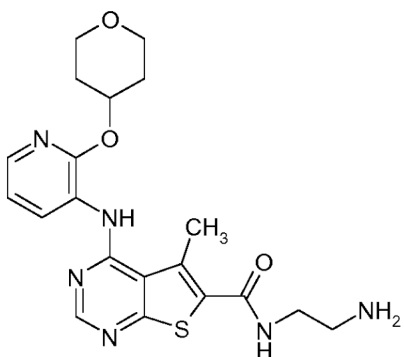
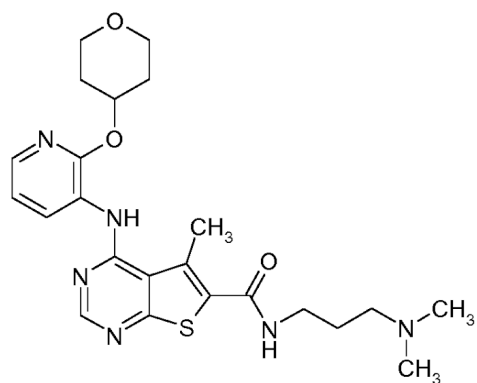
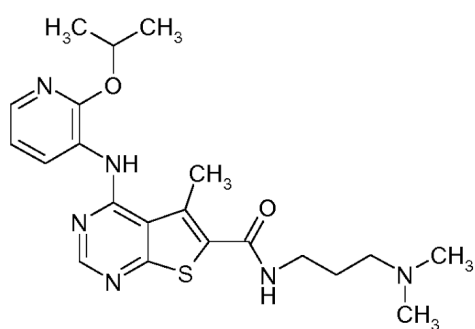
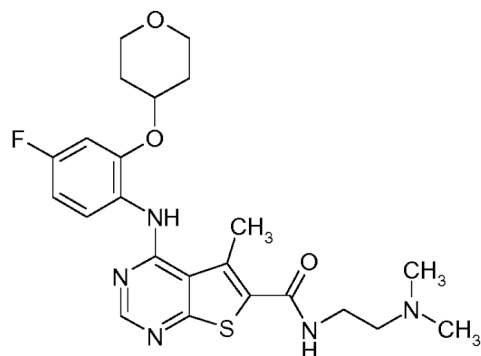
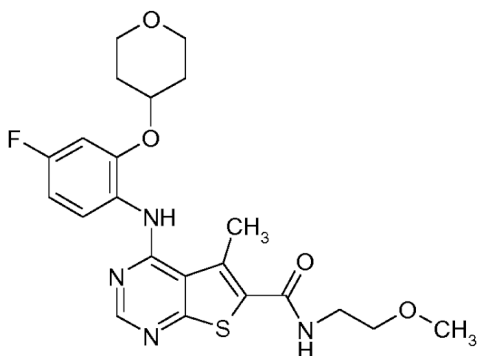
20  $R_2$  es H o CN,

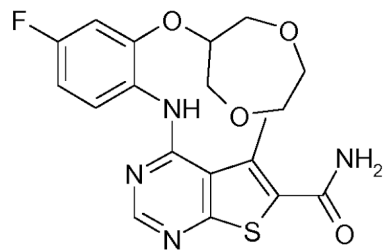
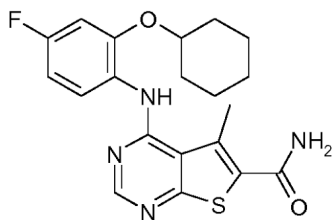
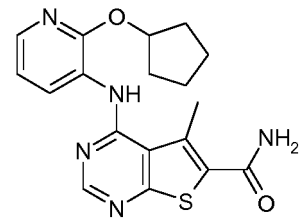
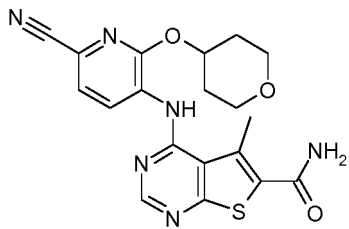
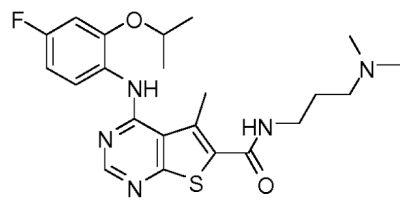
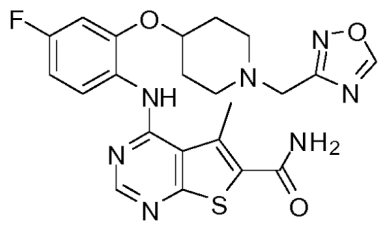
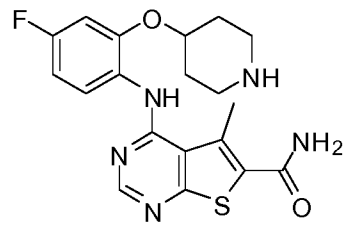
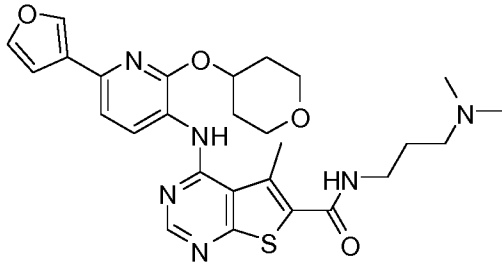
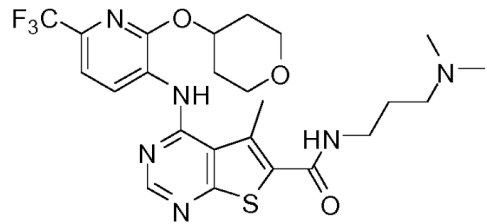
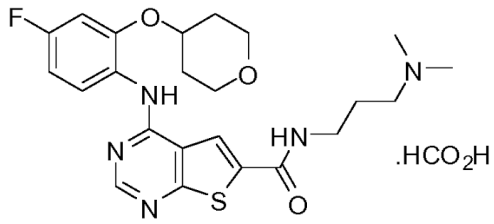
o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

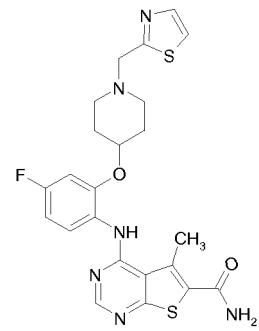
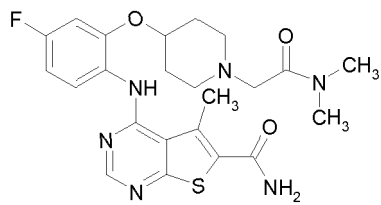
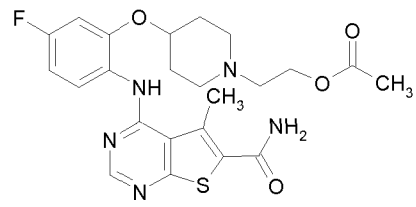
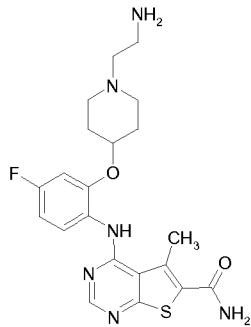
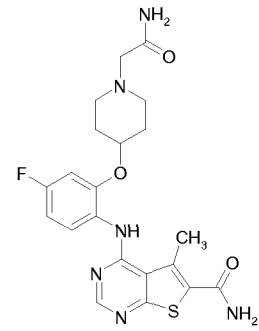
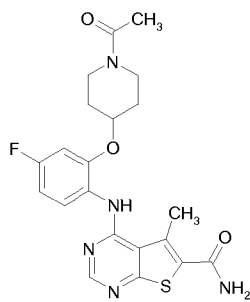
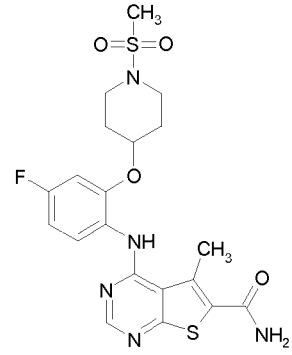
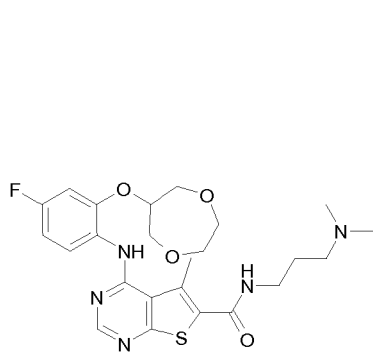
Los compuestos particularmente preferidos se seleccionan entre:

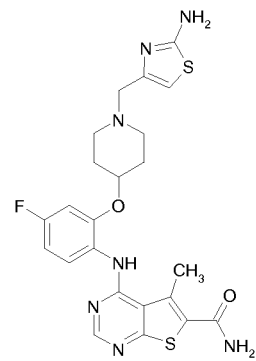
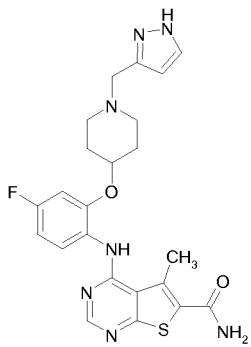
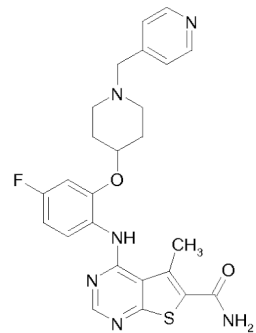
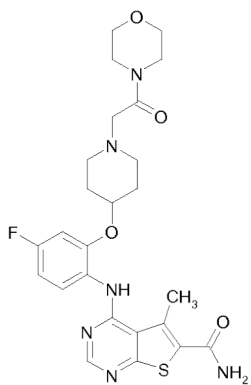
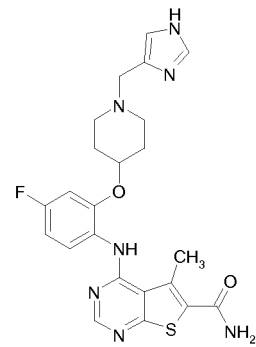
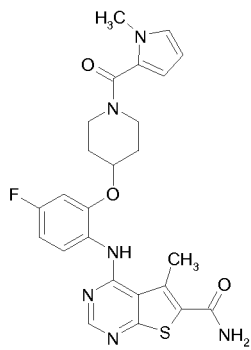
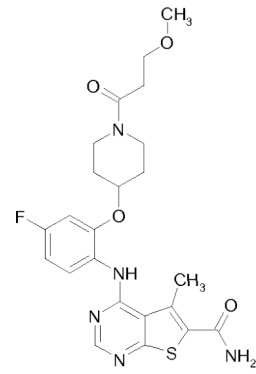




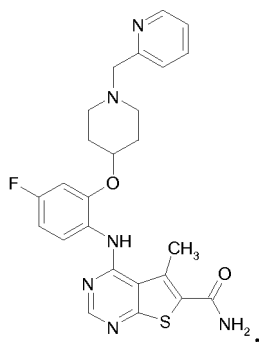








y



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se describen a continuación procedimientos de preparación de los compuestos de la invención en la sección experimental.

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

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

15 Pueden cuaternizarse restos que contienen nitrógeno básico con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tal como cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquil sulfatos como de dimetil, dietil, dibutil y diamil sulfatos, haluros de alquilo de cadena larga tales como cloruro, bromuro y yoduro de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, o haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenitilo, u otros. Se obtienen de ese modo productos solubles o dispersables en agua.

20 Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a cationes a base de los metales alcalinos y alcalinotérreos tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, sales de aluminio y similares, así como cationes de amonio atóxico, de amonio cuaternario y de amina, incluyendo pero no limitados a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Otras aminas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen benzazetina, dicitclohexil amina, hidrabina, N-metil-D-glucamina, N-metil-D-glucamida, t-butil amina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina o similares.

30 Los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes como tautómeros. La presente invención comprende todas las formas tautoméricas. Además, la presente invención comprende también todos los estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención, incluyendo sus enantiómeros y diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presentes sustancialmente puros de otros isómeros, en mezcla de los mismos o como racematos o como estereoisómeros seleccionados.

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

40 La expresión "alquilo C<sub>1-8</sub>" como se usa en el presente documento solo o en combinación con otros términos tales como en alcoxi se refiere a un grupo alquilo/alcoxi C<sub>1-8</sub>, preferentemente C<sub>1-4</sub>, lineal o ramificado tal como metilo, etilo, propilo (iso-, n-), butilo (iso-, n-, sec-, *terc*-), pentilo, hexilo, metoxi, etoxi, propoxi (iso-, n-), butoxi (iso-, n-, sec-, *terc*-), pentoxi, hexoxi; además, la expresión "alquilo C<sub>1-8</sub>" incluye también un grupo alquilo que puede contener oxígeno en la cadena y puede estar sustituido con halógeno para formar un grupo éter o éter halogenado.

45 La expresión "alqueno C<sub>2-8</sub>" por sí misma o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alqueno lineal o ramificado de 2 a 8 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 6 carbonos, en la cadena normal, que incluye uno o más dobles enlaces en la cadena normal, tal como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo.

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

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

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

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

- 35 Son más particularmente preferidos los compuestos tales como la insulina NPH humana, la insulina lenta o ultralenta humana, la insulina Lispro, la insulina Aspart, la insulina Glulisina, la insulina Detemir o la insulina Glargina, metformina, fenformina, acarbosa, miglitol, voglibosa, pioglitazona, rosiglitazona, rivoglitazona, aleglitazar, alogliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, exenatida, liraglutida, albiglutida, pramlintida, carbutamida, clorpropamida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, tolazamida, tolbutamida, atenolol, bisoprolol, metoprolol, esmolol, celiprolol, talinolol, oxprenolol, pindolol, propanolol, bupropanolol, penbutolol, mepindolol, sotalol, certeelol, nadolol, carvedilol, nifedipino, nitrendipino, amlodipino, nicardipino, nisoldipino, diltiazem, enalapril, verapamilo, galopamilo, quinapril, captopril, lisinopril, benazepril, ramipril, perindopril, fosinopril, trandolapril, irbesartán, losartán, valsartán, telmisartán, eprosartán, olmesartán, hidrocortotiazida, piretanida, clortalidona, mefrusida, furosemida, bendroflumetazida, triamtereno, deshidralazina, ácido acetilsalicílico, tirofibán-HCl, dipiridamol, triclopídina, iloprost-trometanol, eptifibatida, clopidogrel, piratecam, abciximab, trapidil, simvastatina, bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, etofilina, clofibrato, etofibrato, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, colestiramina, colestipol-HCl, nicotinato de xantinol, nicotinato de inositol, acipimox, nebivolol, nitrato de glicerol, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritritol, indapamida, cilazepirilo, urapidilo, eprosartán, nilvadipino, metoprolol, doxazosina, molsidormina, moxaverina, acebutolol, prazosina, trapidil, clonidina, alcaloides de la vinca y análogos tales como vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, derivados de podofilotoxina, etopósido, tenipósido, agentes alquilantes, nitroso ureas, análogos N-lost (N-mostaza),
- 40 ciclofosfamida, estamustina, melfalán, ifosfamida, mitoxantrona, idarubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, docetaxel, paclitaxel, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, BBR3464, satraplatino, busulfán, treosulfano, procarbazona, dacarbazina, temozolomida, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, bendamustina, uramustina, tiotepa, camptotecina, topotecán, irinotecán, rubitecán, etopósido, tenipósido, cetuximab, panitumumab, trastuzumab, rituximab, tositumomab, alemtuzumab, bebacizumab, gemtuzumab, ácido aminolevulínico, aminolevulinato de metilo, porfímero de sodio, verteporfina, axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, retinoides (alitretinoína, tretinoína), altretamina, amsacrina, anagrelida, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegaspargasa), bexaroteno, bortezomib, Denileucina difitox, estramustina, ixabepilona, masoprocol, mitotano, testolcatona, tipifarnib, abetimus, deforolimus, everolimus, gusperimus, pimecrolimus, sirolimus, tacrolimus,
- 55 temsirolimus, antimetabolitos tales como citarabina, fluorouracilo, fluoroarabina, Gemcitabina, tioguanina, capecitabina, combinaciones tales como adriamicina/daunorubicina, citosina arabinósido/citarabina, 4-HC, u otras fosfamidas.



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

20 Se apreciará por el experto habitual en la materia que los compuestos de la invención y el agente terapéutico adicional pueden formularse en una sola forma de dosificación o pueden estar presentes en formas de dosificación separadas y pueden administrarse ya sea de forma simultánea (es decir, al mismo tiempo) o secuencialmente.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de tienopirimidina de la presente invención para la producción de una composición farmacéutica para inhibir la actividad de la actividad cinasa de

Mnk1 o Mnk2 (Mnk2a, Mnk2b) o variantes adicionales de las mismas, en particular para la profilaxis o la terapia de enfermedades metabólicas, trastornos hematopoyéticos, cáncer y sus complicaciones y trastornos consecutivos. Por lo cual se prefiere la profilaxis y la terapia de enfermedades metabólicas del metabolismo de los hidratos de carbono y/o de los lípidos.

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

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

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

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

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

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

- 45 Por tanto, en una realización más preferida de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de tienopirimidina para la producción de una composición farmacéutica para la profilaxis o la terapia de enfermedades inflamatorias seleccionadas entre la inflamación crónica o aguda, la artritis inflamatoria crónica, la artritis reumatoide, la psoriasis, la EPOC, la enfermedad inflamatoria intestinal, el choque séptico, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la esclerosis múltiple y el asma.
- 50 En otro aspecto adicional más de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de tienopirimidina de la invención para la producción de una composición farmacéutica para tratar o prevenir el cáncer, enfermedades virales o enfermedades neurodegenerativas.

- 55 Para los fines de la presente invención, una dosificación terapéuticamente eficaz en general será de aproximadamente 1 a 2000 mg/día, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg/día y mucho más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/día, que puede administrarse en una o múltiples dosis.

Se apreciará, sin embargo, que el nivel de dosis específico de los compuestos de la invención para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores tales como la edad, el sexo, el peso corporal, el estado

general de salud, la dieta, la respuesta individual del paciente que se trata, el tiempo de administración, la gravedad de la enfermedad que se trata, la actividad del compuesto determinado aplicado, la forma de dosificación, el modo de aplicación y la medicación simultánea. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada se determinará fácilmente mediante experimentación sistemática y está dentro de las habilidades y el criterio del clínico o médico habitual.

5

**Ejemplos**

**Ejemplo 1: Ejemplos de preparación de los compuestos de la invención**

Los datos de HPLC proporcionados en los ejemplos que se describen a continuación se obtuvieron como se indica a continuación:

10 **Condiciones 10°cm\_iqpa\_fórmico y 10°cm\_IEN\_fórmico:**

Columna de HPLC: Phenomenex Luna 5 µ C18 (2), d.i. de 100°mm × 4,6°mm (más cartucho protector) a un caudal de 2 ml/min.  
 Gradiente de 5,5 minutos desde el 95 % 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H<sub>2</sub>O al 95 % 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN.

15 **Condiciones 10 cm\_eniq\_BICARB:**

Columna de HPLC: Waters Xterra EM 5 µ C18, d.i. de 100°mm × 4,6°mm (más cartucho protector) a un caudal de 2 ml/min.  
 Gradiente de 5,5 minutos del 95 % de bicarbonato de amonio 10°mM en H<sub>2</sub>O al 95 % de MeCN. Detección UV a través de DDS HP o Waters para todas las condiciones:

20 Inicio del intervalo: 210 nm; fin del intervalo: 400 nm; amplitud del intervalo: 4,0 nm;

Los datos de HPLC preparativa de fase inversa proporcionados en los ejemplos que se describen a continuación se obtuvieron como se indica a continuación:

Condiciones convencionales de Trilution

25 Columna de HPLC: Waters Sunfire C18, d.i. de 100°mm × 19°mm (más cartucho protector) a un caudal de 10 ml/min.

Gradiente de 33 minutos desde el 95 % 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H<sub>2</sub>O al 80 % 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H<sub>2</sub>O durante 10 minutos subiendo al 100 % 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN durante 12 minutos. El gradiente se mantiene al 100 % 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN durante 3 minutos antes del re-equilibrado de la columna.

30 **Condiciones de retención polar (15 cm\_iqpa\_Synergy\_Fórmico o 15 cm\_eniq\_Synergy\_Fórmico)**

Preparación de la HPLC

Disolventes: Acetonitrilo (grado de UV lejano) con el 0,1 % (v/v) de ácido fórmico  
 Agua (alta pureza a través de la unidad Purelab Option) con el 0,1 % de ácido fórmico

Columna: - Phenomenex Synergy Hydro 4 µ-RP 80 Å, 150 × 4,6°mm.

35 Caudal: 2 ml/min

Gradiente: - A: agua/fórmico B: MeCN/fórmico

Tiempo	% de A	% de B
0,00	98	2
5,00	98	2
10,0	70	30
12,0	50	50
13,0	10	90
13,1	98	2
15	92	2

Inyecciones típicas de 2-7 µl

Detección de UV a través de DDS HP o Waters

## ES 2 593 495 T3

Inicio del intervalo (nm) 210 Fin del intervalo (nm) 400 Amplitud del intervalo (nm) 4,0

Otros rastros de longitud de onda se extraen de los datos de DDS.

Detección por DLE opcional usando Polymer Labs ELS-1000

Detección por EM: instrumento de CL-EM de cuadrupolo sencillo Micromass ZQ.

- 5 El divisor de flujo proporciona aproximadamente 300 ul/min a la espec de masa

Intervalo de exploración para datos de EM (m/z)

Inicio (m/z) 100

Final (m/z) 650 o 1000 cuando sea necesario

Con conmutación positivo/negativo

- 10 La ionización es ya sea por electronebulización o IQPA dependiendo de los tipos de compuestos (un ZQ tiene una opción ENIQ que puede proporcionar tanto los datos de IEN como de IQPA partir de una sola ejecución).

Los voltajes y temperaturas típicas de IEN son:

Fuente 120 – 150 °C 3,5 KV capilar 25 V cono

### Condiciones de HPLC – 25 cm\_Bicarb\_Xterra25\_HPLC

- 15 **Preparación de HPLC**

Disolventes: - Acetonitrilo (grado de UV lejano)

Agua (alta pureza a través de la unidad Purelab Option) con bicarbonato de amonio 10<sup>0</sup>mM (carbonato ácido de amonio)

Columna: - Waters Xterra 5 µ C18 (2), 250 × 4,6°mm.

- 20 Caudal: - 1 ml/min

Gradiente: - A: agua/fórmico B: MeCN/fórmico

Tiempo	% de A	% de B
0,00	95	5
1,00	95	5
30,0	0	100
40,0	0	100
40,5	95	5
45	95	5

Inyecciones típicas de 2-7 ul

Instrumento: Agilent 1100, bomba binaria, Muestreador Agilent y detector DDS Agilent

### Condiciones de HPLC – 15 cm\_Fórmico\_Lento\_Sunfire\_HPLC

- 25 **Preparación de HPLC**

Disolventes: - Acetonitrilo (grado de UV lejano) con el 0,1 % (v/v) de ácido fórmico

Agua (alta pureza a través de la unidad Purelab Option) con el 0,1 % de ácido fórmico

Columna: - Waters Sunfire 5 µ C18, 150 × 4,6°mm.

Caudal: - 1 ml/min

- 30 Gradiente: - A: agua/fórmico B: MeCN/fórmico

Tiempo	% de A	% de B
0,00	98	2
4,00	98	2
20,0	0	100
22,0	0	100

(continuación)

Tiempo	% de A	% de B
22,5	98	2
24	98	2

Inyecciones típicas de 2-7 ul.

Instrumento: Agilent 1100, bomba binaria, Muestreador Agilent y detector DDS Agilent

Detección de UV a través del detector de longitud de onda dual Gilson

- 5 Los datos de EM proporcionados en los ejemplos que se describen a continuación se obtuvieron como se indica a continuación:

Espectro de masas: instrumento de CL-EM de cuadrupolo sencillo Micromass ZQ (IEN o IQPA).

Los datos de RMN proporcionados en los ejemplos que se describen a continuación se obtuvieron como se indica a continuación:

- 10 RMN-<sup>1</sup>H: Bruker DPX 400 MHz

La química de microondas se realizó en un reactor de microondas de modo único Smith Creator™ de Personal Chemistry

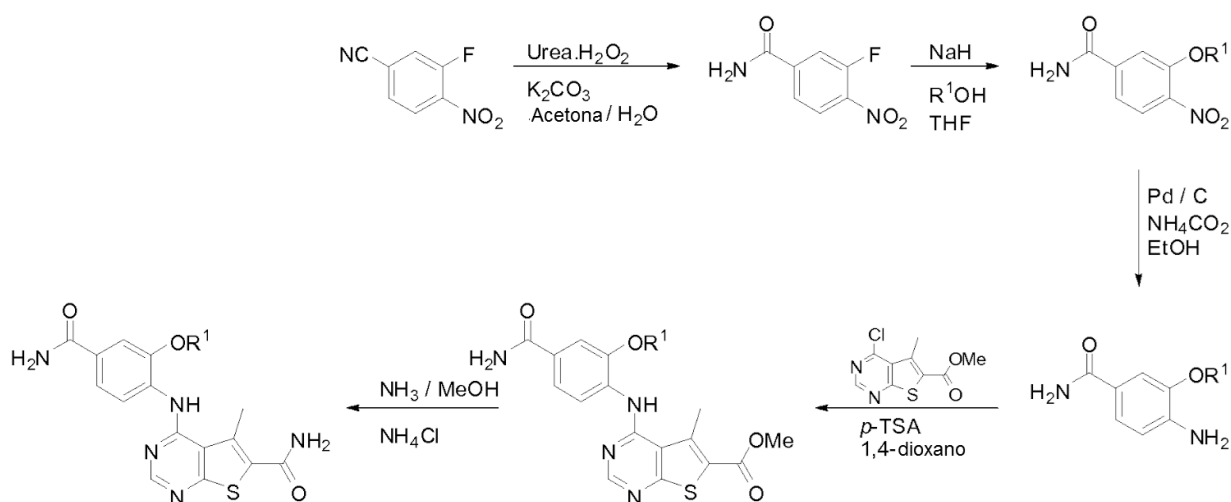
Abreviaturas:

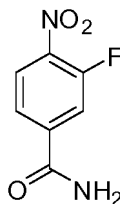
- 15 HATU (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)  
 DCM diclorometano  
 DMF *N,N*-dimetilformamida  
 EtOAc acetato de etilo  
 THF tetrahidrofurano  
 MeOH Metanol  
 20 MeCN acetonitrilo

**Procedimientos de síntesis generales para los compuestos de la invención, sus derivados y precursores**

A continuación se describen varios procedimientos de síntesis generales.

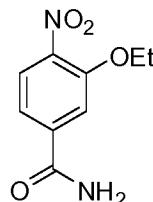
Esquema general 1



**Preparación de 3-fluoro-4-nitro-benzamida**

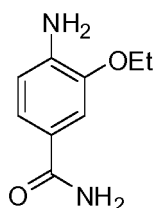
5 A una solución agitada de 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (15 g, 90,3<sup>o</sup>mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25,03 g, 181,1<sup>o</sup>mmol) en 100 ml de acetona/agua (4:1) se le añadió aducto de urea peróxido de hidrógeno (16,99 g, 180,6<sup>o</sup>mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron DCM (100 ml) y agua (500 ml) a la mezcla de reacción, la solución se repartió y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml, 3 veces) y las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se filtraron a través de Celite y se hicieron pasar a través de una frita de separación de PTFE. El disolvente se concentró al vacío y el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (10 g, rendimiento del 60 %) después de la recristalización en EtOAc/éter de petróleo (40-60 °C).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,35 (s a, 1 H), 8,01 (dd, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,89 (s a, 1 H).

**Preparación de 3-etoxi-4-nitro-benzamida**

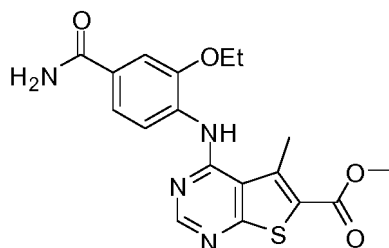
15 Se añadió etanol (0,8 ml, 13,8<sup>o</sup>mmol) gota a gota a una suspensión agitada de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 0,550 g, 13,8<sup>o</sup>mmol) en THF anhidro (15 ml) a 0 °C y la solución resultante se agitó durante 0,5 horas. A esta solución se le añadió 3-fluoro-4-nitrobenzamida (2,11 g, 11,5<sup>o</sup>mmol) gota a gota en THF anhidro (15 ml). Después de la adición completa, la solución se agitó a 0 °C durante 0,5 horas, antes de dejarse calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se interrumpió con agua (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml, 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,694 g, rendimiento del 70 %) después de la recristalización en MeOH.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,25 (s a, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,65 (s a, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 4,31 (c, 2H), 1,39 (t, 3H).

**Preparación de 4-amino-3-etoxi-benzamida**

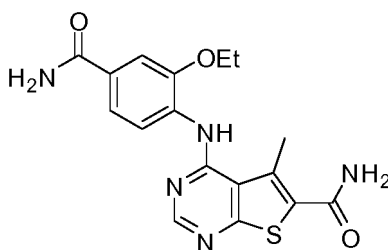
25 Se añadió paladio sobre carbono (al 5 %, 0,510 g) a una solución de 3-etoxi-4-nitro-benzamida (1,694 g, 8,06<sup>o</sup>mmol) y formiato de amonio (2,17 g, 34,4<sup>o</sup>mmol) en MeOH (25 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 1 hora, se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y se trituró a partir de éter dietílico para proporcionar un sólido de color blanco (1,45 g, 100 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): 8,45 (s, 1 H), 7,62 (s a, 1 H), 7,30-7,34 (m, 2H), 6,92 (s a, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 5,24 (s a, 2H), 4,06 (c, 2H), 1,39 (t, 3H).

**Ejemplo 1 (no de acuerdo con la invención)****4-(4-Carbamoil-2-etoxifenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**

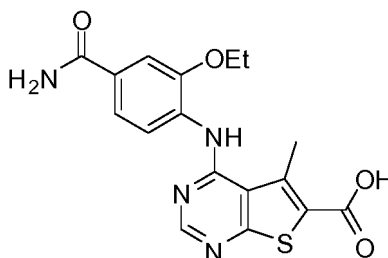
5 Se calentaron a reflujo 4-amino-3-etoxi-benzamida (0,045 g, 0,25°mmol), 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metil (0,061 g, 0,25°mmol, Fluorochem Ltd.) y ácido *para*-tolueno sulfónico (0,005 g, 0,025°mmol) en 1,4-dioxano anhidro (1,5 ml) durante 16 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidróxido de amonio/agua (1:4, 5 ml) y el precipitado se recogió y se lavó sucesivamente con agua y éter dietílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,057 g, 59 %) después de la recristalización en MeOH.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,81 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 7,95 (s a, 1 H), 7,62 (m, 2H), 7,33 (s a, 1 H), 4,25 (c, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,47 (t, 3H). EM (IEN<sup>+</sup>): 418 (M+H). HPLC (10 cm<sub>i</sub>qpa<sub>f</sub>órmico): T<sub>R</sub>. 3,50 min (pureza por HPLC del 97 %),

**Ejemplo 2****4-(4-Carbamoil-2-etoxifenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida**

15 Se calentaron 4-(4-carbamoyl-2-etoxifenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,025 g, 0,06°mmol) y cloruro de amonio (0,250 g, 4,67°mmol) en amoníaco 7 N/MeOH (3,5 ml) a 100 °C en un tubo de sellado durante 14 días. La solución se enfrió y el residuo se filtró. El precipitado se lavó con agua para proporcionar un sólido de color blanco (0,015 g, 63 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,81 (d, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 7,75-8,00 (m, 3H), 7,63 (m, 2H), 7,34 (s a, 1 H), 4,27 (c, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,49 (t, 3H). EM (IEN<sup>+</sup>): 372 (M+H). HPLC (10 cm<sub>i</sub>qpa<sub>f</sub>órmico): T<sub>R</sub>. 2,51 min (pureza por HPLC del 97 %).

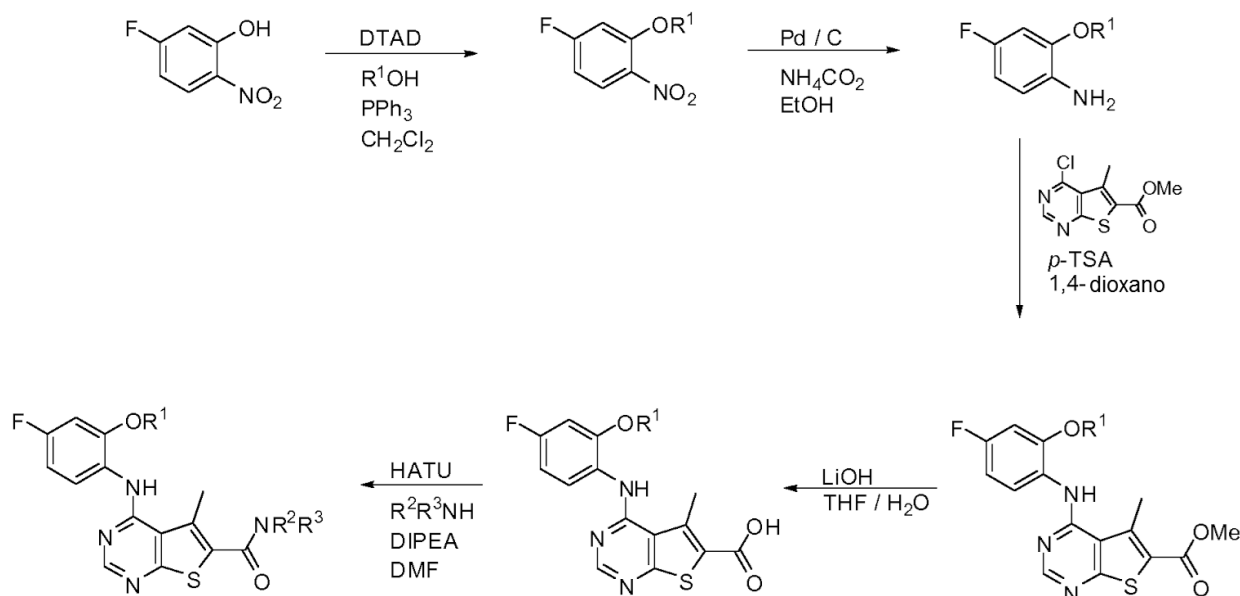
**Ejemplo 3 (no de acuerdo con la invención)****Ácido 4-(4-carbamoyl-2-etoxifenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico**

25 Una suspensión de 4-(4-carbamoyl-2-etoxifenilamino)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,025 g, 0,06°mmol) en hidróxido de amonio (1,5 ml) se calentó a 150 °C en un tubo de sellado durante 16 horas. El hidróxido de amonio se concentró al vacío y el residuo se volvió a disolver en sulfóxido de dimetilo. La muestra se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar un sólido de color blanco (0,007 g, 29 %).

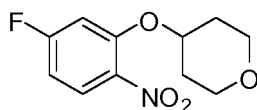
30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 13,70 (s a, 1 H), 8,82 (d, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,70 (s, 1H), 7,98 (s a, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,34 (s a, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,70 (c, 2H), 1,49 (t, 3H). EM (IEN<sup>+</sup>): 373 (M+H). HPLC

(10 cm<sub>i</sub>qpa<sub>f</sub>órmico): T<sub>R</sub>. 2,84 min (pureza por HPLC del 97 %)

### Esquema General 2



### Preparación de 4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)tetrahidro-2H-pirano



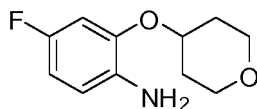
5

Se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (17,6 g, 76,4<sup>o</sup>mmol) a una solución de 5-fluoro-2-nitrofenol (10 g, 63,7<sup>o</sup>mmol), tetrahidro-2H-pirano-4-ol (7,3 ml, 76,4<sup>o</sup>mmol) y trifetilfosfina (20 g, 76,4<sup>o</sup>mmol) en DCM anhidro (120 ml) a 0 °C. Se dejó que la solución se calentara a temperatura ambiente durante la noche, se concentró al vacío y el producto en bruto se trituró con n-pentano/éter dietílico (2 veces) para retirar el subproducto óxido de trifetilfosfina (16,5 g). La muestra se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo (40-60 °C)/EtOAc 5:1) para proporcionar un aceite de color amarillo que se usó en el siguiente etapa directamente.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,03 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 4,90-4,94 (m, 1H), 3,81-3,86 (m, 2H), 3,53-3,58 (m, 2H), 1,98-1,99 (m, 2H), 1,65-1,69 (m, 2H).

10

### Preparación de 4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-pirano-4-iloxi)anilina



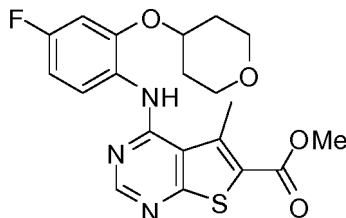
15

Se añadió formiato de amonio (1,11 g, 17,6<sup>o</sup>mmol) a una suspensión de 4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)tetrahidro-2H-pirano (1 g, 4,14<sup>o</sup>mmol) y paladio sobre carbono (al 5 %, 0,250 g) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 0,5 horas, se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y se trituró en éter dietílico para retirar los subproductos de formiato de amonio. La muestra se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo (40-60 °C)/EtOAc 5:1 → éter de petróleo (40-60 °C)/EtOAc 1:1) para producir un aceite de color amarillo (0,666 g, 76 %).

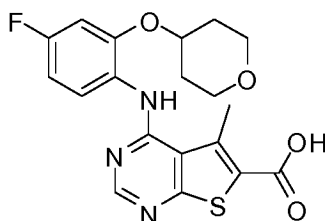
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 6,84 (d, 1H), 6,62-6,60 (m, 1H), 6,54 (t ap, 1H), 4,52-4,57 (m, 3H), 3,86-3,92 (m, 2H), 3,47-3,52 (m, 2H), 1,95-1,98 (m, 2H), 1,60-1,69 (m, 2H).

20

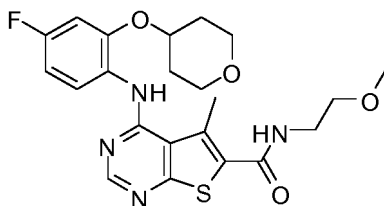


**Ejemplo 4 (no de acuerdo con la invención)****4-(4-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**

5 Se calentaron a reflujo 4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)anilina (3,47 g, 16,4<sup>o</sup>mmol), 4-cloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (3,99 g, 16,4<sup>o</sup>mmol) y ácido para-tolueno sulfónico (0,313 g, 1,64<sup>o</sup>mmol) en 1,4-dioxano anhidro (30 ml) durante 1,5 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió y se lavó con 1,4-dioxano frío para proporcionar el compuesto del título como sólido de color amarillo (6,17 g, 90 %).  
 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,60 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,41 (t, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 6,88 (t, 1 H), 4,79 (m, 1 H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,05 (2H, m), 1,62 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 418 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 4,36 min (pureza por HPLC del 99 %).

**Ejemplo 5 (no de acuerdo con la invención)****Ácido 4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico**

15 Se suspendió 4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (9,0 g, 21,6<sup>o</sup>mmol) en THF/agua (1:1; 200 ml). En esta solución se añadió hidróxido de litio monohidrato (5,31 g, 126,5<sup>o</sup>mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, la solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido clorhídrico concentrado hasta que la solución alcanzó un pH de 4. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar sólido de color blanquecino (8,642 g, 99 %).  
 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 13,70 (s a, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,47-8,51 (m, 2H), 7,23 (d, 1 H), 6,88 (t ap, 1 H), 4,74-4,81 (m, 1 H), 3,84-3,89 (m, 2H), 3,47-3,53 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,06-2,09 (m, 2H), 1,60-1,69 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 404 (M+H) HPLC (10 cm\_iqpa\_fórmico): T<sub>R</sub>. 3,68 min (pureza por HPLC del 95 %).

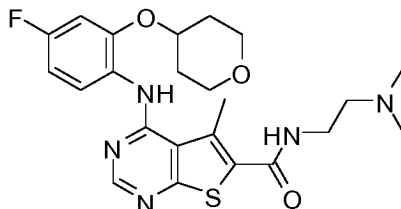
**Ejemplo 6****4-(4-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)-N-(2-metoxietil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida**

25 Se añadió HATU (0,052 g, 0,138<sup>o</sup>mmol) a una mezcla de 4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,050 g, 0,125<sup>o</sup>mmol) y base de Hünig (22 µl, 0,125<sup>o</sup>mmol) en DMF (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Se añadió 2-metoxietilamina (54,3 µl, 0,625<sup>o</sup>mmol) y el refrigerante se retiró. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar un sólido de color blanco (0,029 g, 50 %).  
 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,50 (m, 3H), 8,41 (s, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 6,85 (t, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 3,86 (m,

2H), 3,48 (m, 6H), 3,36 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,65 (2H, m). EM (IEN<sup>+</sup>): 461 (M+H) HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 3,47 min (pureza por HPLC de 99 %).

### Ejemplo 7

#### 5 **N-(2-(Dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)fenil-amino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida**

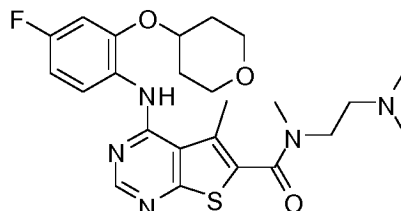


10 Se añadió HATU (0,052 g, 0,138<sup>o</sup>mmol) a una mezcla de 4-(4-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)fenil-amino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,050 g, 0,125<sup>o</sup>mmol) y base de Hünig (22 µl, 0,125<sup>o</sup>mmol) en DMF (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Se añadió *N,N*-dimetiletildiamina (69 µl, 0,625<sup>o</sup>mmol) y el refrigerante se retiró. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar un sólido de color blanco (0,031 g, 51 %) después de que la sal de formiato resultante se convirtiera en la base libre mediante agitación con carbonato de sodio en MeOH soportado en polímero.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,56 (s, 1 H), 8,50 (t, 1 H), 8,39 (m, 2H), 7,22 (d, 1 H), 6,89 (t, 1 H), 4,28 (m, 1 H), 3,85 (m, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,06 (m, 2H), 1,63 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 474 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 2,29 min (pureza por HPLC del 99 %).

### Ejemplo 8 (no de acuerdo con la invención)

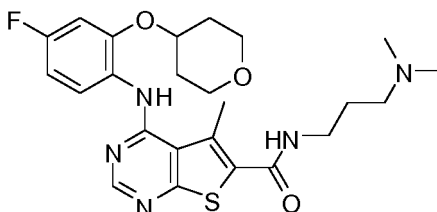
#### **N-(2-(Dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)fenil-amino)-N,5-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida**



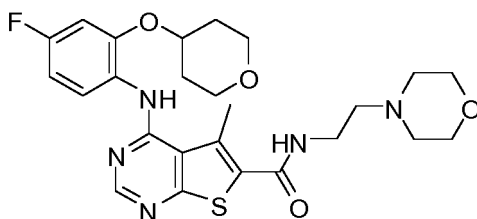
20 Se añadió HATU (0,052 g, 0,138<sup>o</sup>mmol) a una mezcla de 4-(4-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)fenil-amino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,050 g, 0,125<sup>o</sup>mmol) y base de Hünig (22 µl, 0,125<sup>o</sup>mmol) en DMF (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Se añadió *N,N,N'*-trimetiletildiamina (81 µl, 0,625<sup>o</sup>mmol) y el refrigerante se retiró. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar un sólido de color blanco (0,031 g, 51 %) después de que la sal de formiato resultante se convirtiera en la base libre mediante agitación con carbonato de sodio en MeOH soportado en polímero.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,52 (s, 1 H), 8,42 (t, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,82 (t, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 3,86 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,73 (s, 5H), 2,37 (s, 6H), 2,06 (m, 2H), 1,67 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 488 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 2,31 min (pureza por HPLC del 98 %).

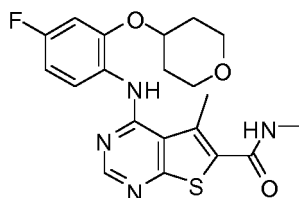
30

**Ejemplo 9*****N*-(3-(Dimetilamino)propil)-4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenil-amino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida**

- 5 Se añadió HATU (0,052 g, 0,138<sup>o</sup>mmol) a una mezcla de 4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,050 g, 0,125<sup>o</sup>mmol) y base de Hünig (22  $\mu$ l, 0,125<sup>o</sup>mmol) en DMF (2,0 ml) a 0  $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se agitó a 0  $^{\circ}$ C durante 0,5 horas. Se añadió 3-dimetilamino-1-propilamina (69  $\mu$ l, 0,625<sup>o</sup>mmol) y el refrigerante se retiró. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se recristalizó en DMSO para obtener un sólido de color blanquecino (0,031 g, 51 %).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25  $^{\circ}$ C):  $\delta$  8,58 (t, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 6,74 (t, 1 H), 4,71 (m, 1 H), 3,93 (m, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,51 (t, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,15 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,73 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 488 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 2,33 min (pureza por HPLC del 95 %).

**Ejemplo 10****4-(4-Fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metil-*N*-(2-morfolinoetil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida**

- 20 Se añadió HATU (0,052 g, 0,138<sup>o</sup>mmol) a una mezcla de 4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,050 g, 0,125<sup>o</sup>mmol) y base de Hünig (22  $\mu$ l, 0,125<sup>o</sup>mmol) en DMF (2,0 ml) a 0  $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se agitó a 0  $^{\circ}$ C durante 0,5 horas. Se añadió 4-(2-aminoetil)morfolina (82  $\mu$ l, 0,625<sup>o</sup>mmol) y el refrigerante se retiró. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se recristalizó en DMSO para proporcionar un sólido de color blanco (0,040 g, 62 %).
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25  $^{\circ}$ C):  $\delta$  8,51 (m, 2H), 8,40 (m, 2H), 7,21 (d, 1 H), 6,85 (t, 1 H), 4,79 (m, 1 H), 3,85 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,50 (m, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,62 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 516 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 2,34 min (pureza por HPLC del 99 %).

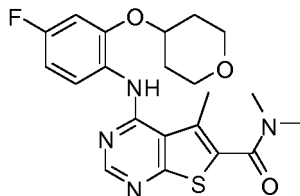
**Ejemplo 11****4-(4-Fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenilamino)-*N*,5-dimetil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida**

- 30 Se añadió HATU (0,052 g, 0,138<sup>o</sup>mmol) en una mezcla de 4-(4-fluoro-2-tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,050 g, 0,125<sup>o</sup>mmol) y base de Hünig (22  $\mu$ l, 0,125<sup>o</sup>mmol) en DMF (2,0 ml) a 0  $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se agitó a 0  $^{\circ}$ C durante 0,5 horas. Se añadió metilamina (2 M en THF, 1,0 ml, 2,0<sup>o</sup>mmol) y el refrigerante se retiró. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se trituró con MeOH para proporcionar un sólido de color blanco (0,024 g, rendimiento del 46 %).
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25  $^{\circ}$ C):  $\delta$  8,56 (s, 1 H), 8,49 (t, 1 H), 8,40 (m, 2H), 7,22 (d, 1 H), 6,86 (t, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 3,85 (m, 2H), 3,50 (t, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,61 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 417 (M+H). HPLC

(10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 3,38 min (pureza por HPLC del 98 %).

### Ejemplo 12 (no de acuerdo con la invención)

**Dimetilamida del ácido 4-[4-fluoro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenilamino]-5-metil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico**



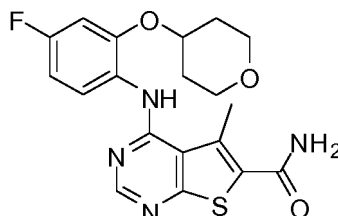
5 Se añadió HATU (0,052 g, 0,138<sup>o</sup>mmol) en una mezcla de 4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,050 g, 0,125<sup>o</sup>mmol) y base de Hünig (22  $\mu$ l, 0,125<sup>o</sup>mmol) en DMF (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Se añadió dimetilamina (2 M en THF, 1,0 ml, 2,0<sup>o</sup>mmol) y el refrigerante se retiró.

10 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró al vacío y el producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar un sólido de color blanco (0,017 g, 30 %).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C):  $\delta$  8,55 (m, 2H), 8,33 (s, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 6,88 (t, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 3,85 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,02 (s a, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,63 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 431 (M+H). HPLC (10 cm\_eniq\_BICARB): T<sub>R</sub>. 3,18 min (pureza por HPLC del 99 %).

### Ejemplo 13

**4-(4-Fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida**

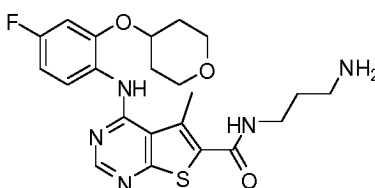


20 A una suspensión agitada de ácido 4-[4-fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenilamino]-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico (0,5 g, 1,24<sup>o</sup>mmol) en THF/DMF (9,0 ml; 8:1) se le añadió cloruro de oxalilo (0,33 ml, 3,7<sup>o</sup>mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. El disolvente se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno. Al residuo se le añadió una solución de amoníaco en dioxano (0,5 M, 20 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH al 10 % en DCM (50 ml) y se absorbió sobre sílice. El producto en bruto se sometió a cromatografía mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 3 % en DCM) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,278 g, 55,7 %).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C):  $\delta$  8,56 (s, 1 H), 8,50 (dd, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,82 (s a, 2H), 7,25 (dd, 1 H), 6,88 (dt, 1 H), 4,78 (sept, 1 H), 3,86 (dt, 2H), 3,50 (dt, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,06 (d, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 403 (M+H). HPLC (10 cm\_eniq\_BICARB): T<sub>R</sub>. 3,02 min (pureza por HPLC del 97 %).

### Ejemplo 14

30 ***N*-(3-Aminopropil)-4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida**



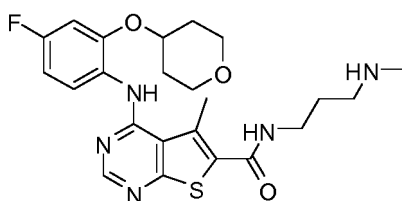
Se añadió HATU (0,073 g, 0,193<sup>o</sup>mmol) a una mezcla de 4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,07 g, 0,175<sup>o</sup>mmol) y base de Hünig (30 µl, 0,175<sup>o</sup>mmol) en DMF (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Se añadió 3-aminopropilcarbamato de *terc*-butilo (0,152 g, 0,875<sup>o</sup>mmol), el refrigerante se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

El producto se recrystalizó en EtOAc para proporcionar un sólido incoloro. El sólido se disolvió en DCM (2,0 ml), se trató con ácido trifluoroacético (0,50 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX y se eluyó con MeOH (30 ml) seguido de amoníaco en MeOH para eluir el producto. La evaporación de las fracciones apropiadas proporcionó el producto en forma de un sólido incoloro (0,049 g, 60 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 8,75 (dd, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 6,78-6,67 (m, 2H), 4,56-4,50 (m, 1 H), 4,02 (dt, 2H), 3,63-3,51 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 2,14 (d, 2H), 1,85-1,74 (m, 4H). EM (EN<sup>-</sup>): 458 (M-H). HPLC (10 cm\_eniq\_BICARB): T<sub>R</sub>. 2,68 (pureza por HPLC del 98 %).

### Ejemplo 15

**4-(4-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metil-N-(3-(metilamino)propil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida**

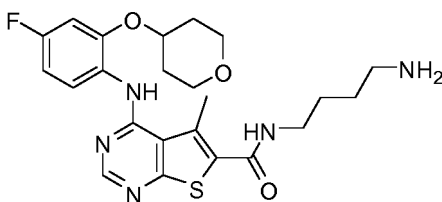


Se añadió HATU (0,073 g, 0,193<sup>o</sup>mmol) a una mezcla de 4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,07 g, 0,175<sup>o</sup>mmol) y base de Hünig (30 µl, 0,175<sup>o</sup>mmol) en DMF (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Se añadió 3-aminopropil(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,164 g, 0,875<sup>o</sup>mmol), el refrigerante se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se recrystalizó en EtOAc para proporcionar un sólido incoloro. El sólido se disolvió en DCM (2,0 ml), se trató con ácido trifluoroacético (0,50 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX y se eluyó con MeOH (30 ml) seguido de amoníaco en MeOH. La evaporación de las fracciones apropiadas proporcionó el producto en forma de un sólido incoloro (0,042 g, 50 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 8,75 (dd, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 6,79-6,68 (m, 2H), 4,57-4,49 (m, 1 H), 4,02 (dt, 2H), 3,60-3,47 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,15 (d, 2H), 1,87-1,73 (m, 4H). EM (EN<sup>-</sup>): 472 (M-H). HPLC (10 cm\_eniq\_BICARB): T<sub>R</sub>. 2,69 (pureza por HPLC del 98 %).

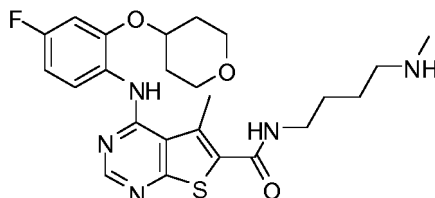
### Ejemplo 16

**N-(4-Aminobutil)-4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida**

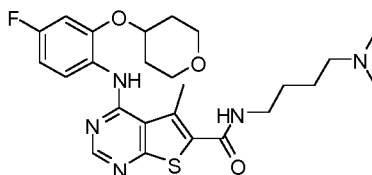


Se añadió HATU (0,073 g, 0,193<sup>o</sup>mmol) en una mezcla de 4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,07 g, 0,175<sup>o</sup>mmol) y base de Hünig (30 µl, 0,175<sup>o</sup>mmol) en DMF (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Se añadió 4-aminobutilcarbamato de *terc*-butilo (0,164 g, 0,875<sup>o</sup>mmol), el refrigerante se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se recrystalizó en EtOAc para proporcionar un sólido incoloro. El sólido se disolvió en DCM (2,0 ml), se trató con ácido trifluoroacético (0,50 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX y se eluyó con MeOH (30 ml) seguido de amoníaco en MeOH. La evaporación de las fracciones apropiadas proporcionó el producto en forma de un sólido incoloro (0,024 g, 29 %).

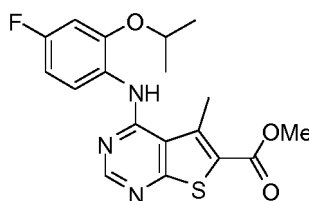
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 8,76 (dd, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 6,78-6,68 (m, 2H), 4,56-4,50 (m, 1 H), 4,06-3,99 (m, 2H), 3,59-3,42 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,81 (t, 2H), 2,15 (d, 2H), 1,85-1,69 (m, 4H), 1,59 (m, 2H). EM (EN<sup>-</sup>): 472 (M-H). HPLC (10 cm\_eniq\_BICARB): T<sub>R</sub>. 2,73 (pureza por HPLC del 98 %).

**Ejemplo 17****4-(4-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metil-N-(4-(metilamino)butil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida**

- 5 Se añadió HATU (0,073 g, 0,193<sup>o</sup>mmol) a una mezcla de 4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,07 g, 0,175<sup>o</sup>mmol) y base de Hünig (30  $\mu$ l, 0,175<sup>o</sup>mmol) en DMF (2,0 ml) a 0  $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se agitó a 0  $^{\circ}$ C durante 0,5 horas. Se añadió 4-aminobutil(metil)carbamato de *tert*-butilo (0,177 g, 0,875<sup>o</sup>mmol), el refrigerante se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se recrystalizó en EtOAc para proporcionar un sólido incoloro. El sólido se disolvió en DCM (2,0 ml), se trató con ácido trifluoroacético (0,50 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX y se eluyó con MeOH (30 ml) seguido de amoniaco en MeOH. La evaporación de las fracciones apropiadas proporcionó el producto en forma de un sólido incoloro (0,042 g, 49 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25  $^{\circ}$ C):  $\delta$  8,76 (dd, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,79-6,68 (m, 2H), 4,57-4,49 (m, 1H), 4,03 (dt, 2H), 3,60-3,42 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,15 (d, 2H), 1,95-1,61 (m, 6H). EM (EN<sup>+</sup>): 486 (MH). HPLC (10 cm<sub>eniq</sub>\_BICARB): T<sub>R</sub>. 2,76 (pureza por HPLC del 99 %).
- 10
- 15

**Ejemplo 18****N-(4-(Dimetilamino)butil)-4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil-amino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida**

- 20 Se añadió HATU (0,073 g, 0,193<sup>o</sup>mmol) a una mezcla de 4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,07 g, 0,175<sup>o</sup>mmol) y base de Hünig (30  $\mu$ l, 0,175<sup>o</sup>mmol) en DMF (2,0 ml) a 0  $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se agitó a 0  $^{\circ}$ C durante 0,5 horas. Se añadió N1,N1-dimetilbutano-1,4-diamina (0,177 g, 0,875<sup>o</sup>mmol), el refrigerante se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción en bruto se aplicó a un cartucho SCX y se eluyó con MeOH (30 ml) seguido de amoniaco en MeOH. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 10 %/DCM  $\rightarrow$  MeOH al 15 %/DCM/NH<sub>4</sub>OH al 0,5 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro ceroso (0,012 g, 37 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25  $^{\circ}$ C):  $\delta$  8,76 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 6,79-6,69 (m, 2H), 4,54 (dd, 1H), 4,03 (dt, 2H), 3,60-3,52 (m, 2H), 3,45 (c, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,38 (t, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,15 (d, 2H), 1,87-1,63 (m, 6H). EM (IEN<sup>+</sup>): 502 (M+H). HPLC (10 cm<sub>IEN</sub>\_fórmico): T<sub>R</sub>. 2,18 (pureza por HPLC del 97 %).
- 25
- 30

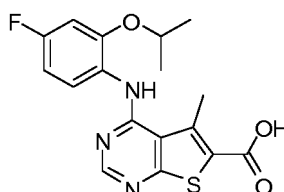
**Ejemplo 19 (no de acuerdo con la invención)****4-(4-Fluoro-2-iso-propoxifenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**

Preparado a partir de 4-fluoro-2-*iso*-propoxianilina y 4-cloro-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo de una forma análoga a la proporcionada en la vía general 1. Rendimiento (0,25 g, 53 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 8,62-8,56 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 4,82 (sept, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,36 (d, 6H). EM (IEN<sup>+</sup>): 376 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 4,49 (pureza por HPLC del 98 %).

#### 5 Ejemplo 20 (no de acuerdo con la invención)

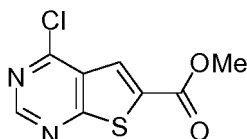
##### Ácido 4-(4-fluoro-2-*iso*-propoxifenilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico



Preparado de una forma análoga a la proporcionada en la vía general 1. Rendimiento (0,14 g, 72 %).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 13,60 (s a, 1H), 8,65-8,53 (m, 3H), 7,15 (dd, 1 H), 6,87 (dt, 1 H), 4,84 (sept, 1 H), 3,14 (s, 3H), 1,36 (d, 6H). EM (IEN<sup>+</sup>): 362 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 3,90 min (pureza por HPLC del 98 %).

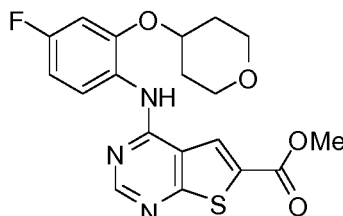
##### Preparación de 4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo



15 Una solución de THF (50 ml) y base de Hünig (2,14 ml, 15,2°mmol) se enfrió a -78 °C y se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 5,7 ml, 14,1°mmol) gota a gota. La solución se calentó a 0 °C durante 10 minutos, se volvió a enfriar a -78 °C y se añadió 4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina (2,0 g, 11,7°mmol). El anión se agitó durante 10 minutos a -78 °C, se añadió cloroformiato de metilo (1,0 ml, 12,9°mmoles) gota a gota y la reacción se mantuvo a -78 °C durante 0,5 horas. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml, 4 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en 20 columna ultrarrápida (DCM al 100 %) para proporcionar un sólido de color amarillo (0,256 g, 10 %).  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 9,13 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 3,99 (s, 3H).

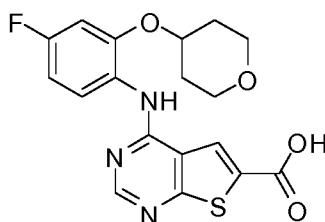
#### Ejemplo 21 (no de acuerdo con la invención)

##### 4-(4-Fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo



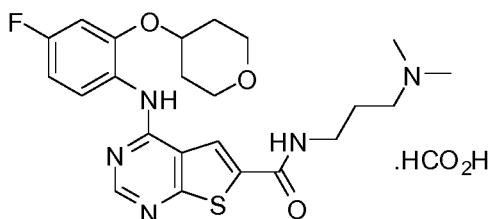
25 Se calentaron a reflujo 4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,256 g, 1,12°mmol), 4-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)anilina (0,236 g, 1,12°mmol) y ácido *para*-tolueno sulfónico (0,021 g, 0,01°mmol) en 1,4-dioxano anhidro (6 ml) durante 4 horas. La solución se enfrió, se concentró al vacío y el producto en bruto se absorbió sobre sílice. La muestra se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (DCM al 100 % → 30 MeOH al 10 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título (0,220 g, 49 %) después de la recristalización en MeOH.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 9,64 (s, 1 H), 8,60 (s a, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 6,87 (t ap, 1 H), 4,63-4,65 (m, 1 H), 3,93 (s, 3H), 3,39-3,44 (m, 2H), 1,85-1,89 (m, 2H), 1,45-1,49 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 404 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 3,42 min (pureza por HPLC del 96 %).

**Ejemplo 22 (no de acuerdo con la invención)****Ácido 4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico**

5 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,062 g, 1,49°mmol) a una suspensión de 4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,25°mmol) en THF/agua (1:1; 1,0 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido clorhídrico 1 N gota a gota hasta que la solución alcanzó un pH de 5. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar un sólido de color blanquecino (0,060 g, 62 %).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 13,70 (s a, 1 H), 9,56 (s a, 1 H), 8,46 (s a, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,17 (dd, 1 H), 6,86 (dd, 1 H), 4,64-4,69 (m, 1 H), 3,61-3,66 (m, 2H), 3,40-3,45 (m, 2H), 1,87-1,90 (m, 2H), 1,45-1,54 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 390 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>, 2,90 min (pureza por HPLC del 95 %).

**Ejemplo 23****Sal de mono formiato de N-(3-(dimetilamino)propil)-4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil-amino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida**

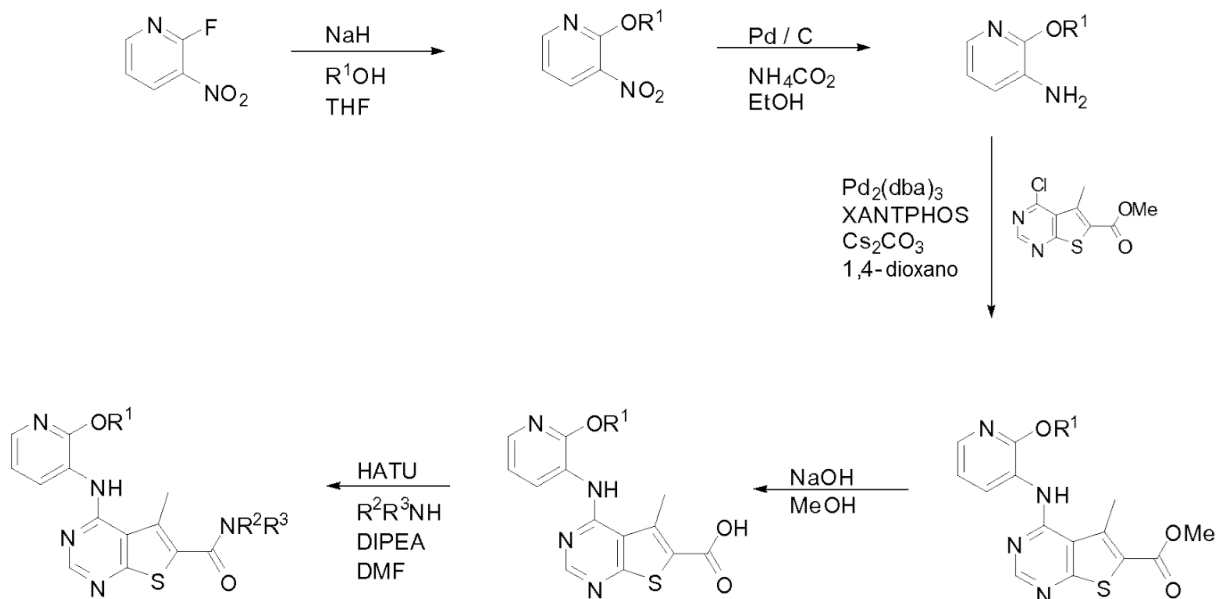
15 Se añadió HATU (0,054 g, 0,14°mmol) a una solución de ácido 4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0,050 g, 0,13°mmol) y base de Hünig (22 µl, 0,13°mmol) en DMF anhidro (1,0 ml) a 0 °C. Después de 0,5 horas, se añadió 3-dimetilamino-1-propilamina (71 µl, 0,64°mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se volvió a disolver en dimetil sulfoxido. La muestra se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar un sólido de color blanquecino (0,007 g, 11 %) en forma de la sal de mono formiato.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 8,86 (s a, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,34 (dd, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 6,71-6,79 (m, 2H), 4,49-4,53 (m, 1 H), 3,92-3,98 (m, 2H), 3,61 (s a, 2H), 3,55 (dt ap, 2H), 3,07 (t ap, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,04-2,11 (m, 2H), 1,84-1,91 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 474 (M+H). HPLC (10 cm\_eniq\_bicarb):

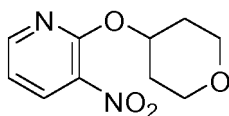
25 T<sub>R</sub>, 2,93 min (pureza por HPLC del 99 %).



## Esquema General 3

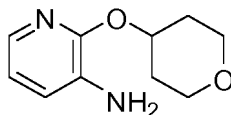


## Preparación de 3-nitro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridina

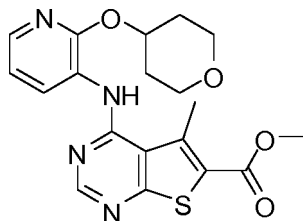


- 5 A una solución agitada de tetrahydro-2H-piran-4-ol (2,5 g, 24,5°mmol) en THF anhidro (20 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 0,938 g, 24,5°mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Una solución de 2-fluoro-3-nitro-piridina (3,3 g, 23,2°mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió gota a gota con agitación y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml, 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (*iso*-hexano al 20 %/DCM → DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,67 g, rendimiento del 48 %).  
 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 8,35 (dd, 1 H), 8,23 (dd, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 5,50 (m, 1 H), 4,00 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

## 15 Preparación de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-amina



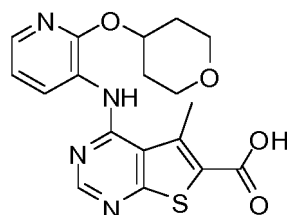
- A una solución de 3-nitro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridina (2,31 g, 10,3°mmol) en MeOH anhidro (20 ml) se le añadió formiato de amonio (1,2 g, 19,1°mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (al 20 %, 0,40 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas cuando se añadió una alícuota adicional de formiato de amonio (1,0 g). La mezcla se calentó a 50 °C durante 4 horas, la solución se ajustó a pH 8 con ácido fórmico antes de un calentamiento adicional a 50 °C durante una hora. La reacción se filtró a través de Celite y el residuo de catalizador se lavó con MeOH. El disolvente se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color morado intenso. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico (SCX-2 eluyendo con ácido clorhídrico/MeOH → amoníaco/MeOH). El producto cristalizó en forma de un sólido de color blanco (1,8 g, 90 %).  
 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 7,53 (dd, 1 H), 6,88 (dd, 1 H), 6,70 (dd, 1 H), 5,28 (m, 1 H), 3,99 (m, 2H), 3,77 (s a, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

**Ejemplo 24 (no de acuerdo con la invención)****Preparación de 5-metil-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**

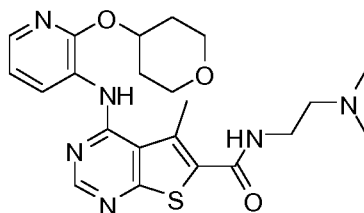
- 5 Se calentaron a reflujo 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-amina (0,99 g, 5,10<sup>o</sup>mmol), 4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (1,237 g, 5,10<sup>o</sup>mmol) y ácido *para*-tolueno sulfónico (0,097 g, 0,51<sup>o</sup>mmol) en 1,4-dioxano anhidro (20 ml) durante 16 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución agitada de hidróxido de amonio/agua (1:4). El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, éter dietílico y se secó. El producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar un sólido de color gris (0,963 g, 47 %).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,83 (d, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,10 (t, 1 H), 5,31 (m, 1 H), 3,90 (m, 5H), 3,55 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 401 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 4,18 min (pureza por HPLC del 96 %).

**Ejemplo 25 (no de acuerdo con la invención)**

- 15 **Preparación de ácido 5-metil-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico**



- 20 Se añadió 5-metil-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,921 g, 2,30<sup>o</sup>mmol) a una solución de MeOH (8 ml) e hidróxido de sodio acuoso 2 M (2,0 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante dos horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Tras la adición de DCM se formó un precipitado que se recogió y se lavó con agua. El producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar un sólido de color blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,89 (d, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 5,30 (m, 1 H), 3,90 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,75 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 387 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 3,39 min (pureza por HPLC del 92 %).

**Ejemplo 26****Preparación de N-(2-(dimetilamino)etil)-5-metil-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida**

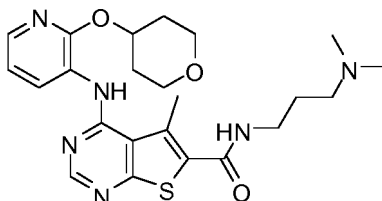
- 30 Se añadió HATU (0,105 g, 0,28<sup>o</sup>mmol) en una mezcla de ácido 5-metil-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (0,097 g, 0,25<sup>o</sup>mmol) y base de Hünig (44 µl, 0,25<sup>o</sup>mmol) en DMF (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Se añadió N,N-dimetiletildiamina (137 µl,

1,25°mmol) y el refrigerante se retiró. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró al vacío y el producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar un sólido de color blanquecino (0,026 g, 22 %).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,88 (d, 1H, d), 8,65 (s, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,50 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 3,90 (m, 2H), 5,32 (m, 1 H), 3,53 (m, 4H), 2,90-3,01 (m, 5H), 2,62 (s, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,71 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 457 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 2,06 min (pureza por HPLC del 97 %).

### Ejemplo 27

#### Preparación de *N*-(3-(dimetilamino)propil)-5-metil-4-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida



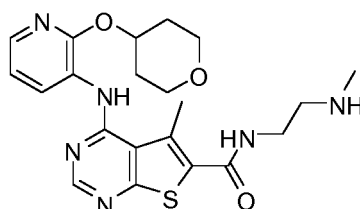
10 Se añadió HATU (0,105 g, 0,28°mmol) en una mezcla de ácido 5-metil-4-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico (0,097 g, 0,25°mmol) y base de Hünig (44 µl, 0,25°mmol) en DMF (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Se añadió 3-dimetilamino-1-propilamina (138 µl, 1,25°mmol) y el refrigerante se retiró. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró al vacío y el producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar un sólido de color blanquecino (0,029 g, 24 %).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,89 (d, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,61 (t, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 5,32 (m, 1 H), 3,90 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,71 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 471 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 2,02 min (pureza por HPLC del 98 %).

20

### Ejemplo 28

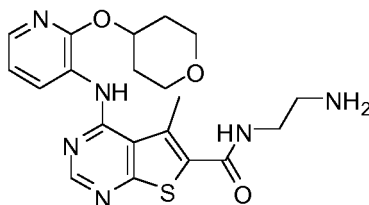
#### Preparación de 5-metil-*N*-(2-(metilamino)etil)-4-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida



25 Se añadió HATU (0,157 g, 0,41°mmol) en una mezcla de ácido 5-metil-4-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico (0,145 g, 0,38°mmol) y base de Hünig (65 µl, 0,38°mmol) en DMF (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Se añadió *N*-Boc-*N*-metiletilendiamina (335 µl, 1,88°mmol), el refrigerante se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró al vacío y el producto en bruto se disolvió en DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se concentró al vacío (10 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (3,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico (SCX-2 eluyendo con ácido clorhídrico/MeOH → amoníaco/MeOH). La purificación adicional mediante cromatografía en columna ultrarrápida (DCM al 100 % → amoníaco al 10 %/MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,043 g, 25 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 9,08 (d, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 6,59 (m, 1 H), 5,34-5,40 (m, 1 H), 4,03 (dt, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,46 (m, 3H), 2,20 (d, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 443 (M+H). HPLC (10 cm\_eniq\_BICARB): T<sub>R</sub>. 2,56 min (pureza por HPLC del 95 %).

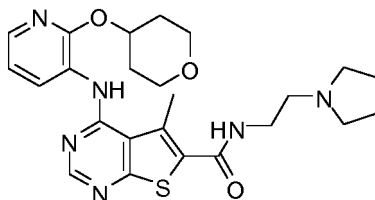
35

**Ejemplo 29****Preparación de *N*-(2-aminoetil)-5-metil-4-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida**

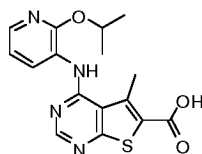
- 5 Se añadió HATU (0,157 g, 0,41<sup>o</sup>mmol) en una mezcla de ácido 5-metil-4-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico (0,145 g, 0,38<sup>o</sup>mmol) y base de Hünig (65  $\mu$ l, 0,38<sup>o</sup>mmol) en DMF (2,0 ml) a 0  $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se agitó a 0  $^{\circ}$ C durante 0,5 horas. Se añadió *N*-(2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo (296 5 $\mu$ l, 1,88<sup>o</sup>mmol) y el refrigerante se retiró. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró al vacío y el producto en bruto se disolvió en DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se concentró al vacío (10 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (3,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico (SCX-2 eluyendo con ácido clorhídrico/MeOH  $\rightarrow$  amoniaco/MeOH). La purificación adicional mediante cromatografía en columna ultrarrápida (DCM al 100 %  $\rightarrow$  amoniaco al 10 %/MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,063 g, 39 %).
- 10
- 15 RMN  $^1$ H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25  $^{\circ}$ C):  $\delta$  9,09 (d, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 6,97 (t, 1 H), 6,56 (t, 1 H), 5,38 (m, 1 H), 4,04 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,51 (c, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,98 (t, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,26 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 427 (M+H). HPLC (10 cm\_eniq\_BICARB): T<sub>R</sub>. 2,47 min (pureza por HPLC del 98 %).

**Ejemplo\_30**

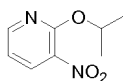
- 20 **Preparación de 5-metil-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida**



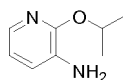
- 25 Se añadió HATU (0,105 g, 0,28<sup>o</sup>mmol) en una mezcla de ácido 5-metil-4-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico (0,097 g, 0,25<sup>o</sup>mmol) y base de Hünig (44  $\mu$ l, 0,25<sup>o</sup>mmol) en DMF (2,0 ml) a 0  $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se agitó a 0  $^{\circ}$ C durante 0,5 horas. Se añadió 1-(2-aminoetil)pirrolidina (157  $\mu$ l, 1,25<sup>o</sup>mmol) y el refrigerante se retiró. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró al vacío, el material en bruto se añadió en agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo en DCM. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (DCM  $\rightarrow$  amoniaco al 10 %/MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,051 g, rendimiento del 42 %).
- 30 RMN  $^1$ H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25  $^{\circ}$ C):  $\delta$  9,08 (d, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 6,96 (t, 1 H), 6,73 (t, 1 H), 5,36 (m, 1 H), 4,00 (m, 2H), 3,52-3,65 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 2,58 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,80 (m, 6H). EM (IEN<sup>+</sup>): 483 (M+H). HPLC (10 cm\_eniq\_BICARB): T<sub>R</sub>. 2,94 min (pureza por HPLC del 98 %).

**Ejemplo 31 (no de acuerdo con la invención)****Protocolo para la preparación de ácido 4-(2-*iso*-propoxipiridm-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico**

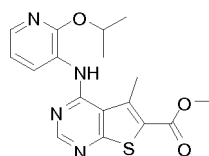
35

**a) Preparación de 2-*iso*-propoxi-3-nitro-piridina**

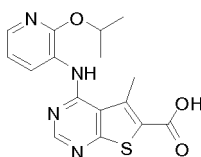
Se añadió *iso*-propanol (1,41 ml, 18,48°mmol) gota a gota en una suspensión agitada de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 0,739 g, 18,48°mmol) en THF anhidro (20 ml) a 0 °C y la solución resultante se agitó durante 0,5 horas. A esta solución se le añadió 2-fluoro-3-nitropiridina (2,50 g, 17,60°mmol) gota a gota en THF anhidro (10 ml). Después de la adición completa, la solución se agitó a 0 °C durante 0,5 horas, antes de dejarse calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se interrumpió con agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (50 ml, 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,975 g, rendimiento del 61 %) después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo (40-60 °C)/DCM).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 8,36 (d, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 6,97 (t, 1 H), 5,51 (m, 1 H), 1,41 (d, 6H). EM (IEN<sup>+</sup>): no se observa masas de iones. HPLC (10 cm\_eniq\_BICARB): T<sub>R</sub>. 3,43 min (pureza por HPLC de 94 %).

**b) Preparación de *iso*-propoxipiridin-3-amina**

Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (al 20 %, 0,076 g, 0,54°mmol) a una solución de 2-*iso*-propoxi-3-nitropiridina (1,97 g, 10,8°mmol) y formiato de amonio (3,40 g, 54,0°mmol) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 2 horas a 90 °C, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y se trituró en éter dietílico para producir un aceite de color marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 7,56 (d, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 6,65 (m, 1 H), 5,33 (m, 1 H), 3,65 (s a, 2H), 1,35 (d, 6H). EM (IEN<sup>+</sup>): 153 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN fórmico): T<sub>R</sub>. 2,24 min (pureza por HPLC del 99 %).

**c) Preparación de 4-(2-*iso*-propoxipiridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo**

Se añadió *iso*-propoxipiridin-3-amina (1,30 g, 8,60°mmol) a una solución de 4-cloro-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo (2,295 g, 9,46°mmol), XANTPHOS (0,995 g, 1,72°mmol) y carbonato de cesio (3,922 g, 12,04°mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (40 ml). La mezcla se desgasificó con ultrasonidos, se añadió tris(dibencilidenaetona)dipaladio (0,394 g, 0,430°mmol) y la mezcla se sometió a ultrasonidos adicionalmente. La reacción se selló, se calentó a 90 °C durante 3,0 horas, se enfrió, se filtró y el sólido se lavó con 1,4-dioxano frío. El filtrado se vertió en una solución de hidróxido de amonio y el precipitado se recogió para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo oscuro (2,05 g, 66 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,89 (d, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,59 (s a, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 5,37 (m, 1 H), 3,92 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,41 (d, 6H). EM (IEN<sup>+</sup>): 359 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN fórmico): T<sub>R</sub>. 4,60 min (pureza por HPLC del 87 %).

**d) Preparación de ácido 4-(2-*iso*-propoxipiridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico**

Se suspendió 4-(2-*iso*-propoxipiridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo (2,04 g, 5,7°mmol) en MeOH (24 ml). En esta solución se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (6,0 ml, 12°mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido clorhídrico

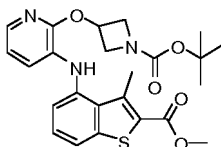
concentrado hasta que la solución alcanzó un pH de 5. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para proporcionar un sólido de color blanquecino (1,50 g, 76 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 13,75 (s a, 1 H), 8,92 (d, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 5,36 (m, 1 H), 3,16 (s, 3H), 1,42 (d, 6H). EM (IEN<sup>+</sup>): 345 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 3,81 min (pureza por HPLC del 98 %).

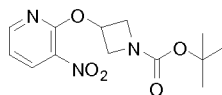
5

### Ejemplo 32 (no de acuerdo con la invención)

#### Protocolo para la preparación de 3-(3-(2-(metoxicarbonil)-3-metilbenzo[b]tiofen-4-ilamino)piridin-2-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo



#### 10 a) Preparación de 3-(3-nitropiridin-2-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo



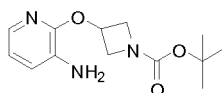
Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 2,30 g, 57,64<sup>o</sup>mmol) en porciones a una solución de 1-Boc-3-(hidroxi)azetidina (9,94 g, 57,64<sup>o</sup>mmol) en THF anhidro (110 ml) a 0 °C y se agitó durante 0,5 horas. Una solución de 2-fluoro-3-nitro-piridina (7,80 g, 54,9<sup>o</sup>mmol) en THF anhidro (15 ml) se añadió gota a gota y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió agua (50 ml). El producto se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El producto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo (40-60 °C)/DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,37 g, 27 %).

15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 8,36 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,45 (m, 1 H), 4,35 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). EM (IEN<sup>+</sup>): 296 (M+H). HPLC (10 cm\_eniq\_BICARB): T<sub>R</sub>. 3,47 min (pureza por HPLC del 93 %).

20

#### b) Preparación de 3-(3-aminopiridin-2-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo



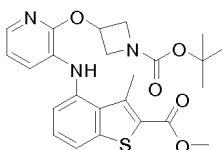
Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (al 20 %, 0,071 g, 0,51<sup>o</sup>mmol) a una solución de 3-(3-nitropiridin-2-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 10,2<sup>o</sup>mmol) y formiato de amonio (3,20 g, 50,8<sup>o</sup>mmol) en etanol (100 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se extrajo con cloroformo (3 veces) y las fracciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color marrón pálido (2,48 g, 92 %).

25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 7,33 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,27 (m, 1 H), 5,07 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). EM (IEN<sup>+</sup>): 266 (M+H). HPLC (10 cm\_eniq\_BICARB): T<sub>R</sub>. 3,09 min (pureza por HPLC del 90 %).

30

#### c) Preparación de 3-(3-(2-(metoxicarbonil)-3-metilbenzo[b]tiofen-4-ilamino)piridin-2-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo



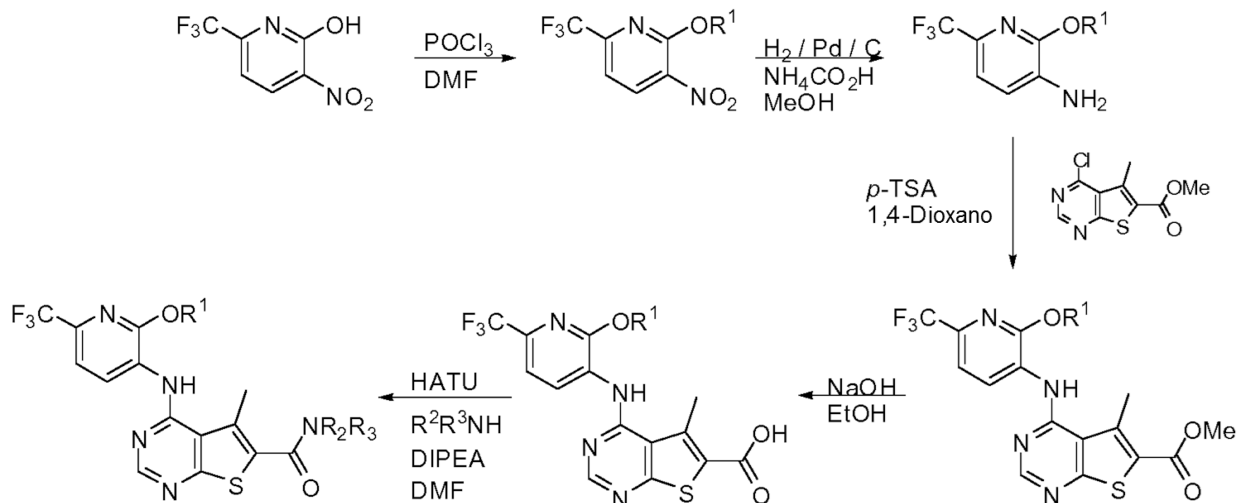
Se añadió 3-(3-aminopiridin-2-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,56 g, 5,90<sup>o</sup>mmol) a una solución de 4-cloro-5-metiltieno[2,3-*c'*]pirimidin-6-carboxilato de metilo (1,57 g, 6,49<sup>o</sup>mmol), XANTPHOS (0,683 g, 1,18<sup>o</sup>mmol) y carbonato de cesio (2,69 g, 8,26<sup>o</sup>mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (50 ml). La mezcla se desgasificó con ultrasonidos, se añadió tris(dibencilidienacetona)dipaladio (0,270 g, 0,30<sup>o</sup>mmol) y la mezcla se sometió a ultrasonidos adicionalmente. La reacción se selló, se calentó a 90 °C durante la noche y se concentró al vacío. El producto se

35

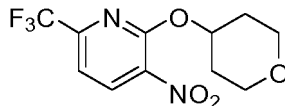
purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo (40-60 °C) → éter de petróleo (40-60 °C)/EtOAc 1:1), trituración en MeCN y HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,73 (d, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 5,42 (m, 1 H), 4,31 (m, 2H), 3,92 (m, 5H), 3,16 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). EM (IEN<sup>+</sup>): 470 (M+H). HPLC (10 cm\_eniq\_BICARB): T<sub>R</sub> 4,33 min (pureza por HPLC del 98 %).

#### Esquema general 4



#### Preparación de 3-nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-6-(trifluorometil)piridina

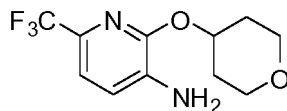


10 A una solución de 3-nitro-6-(trifluorometil)-2(1H)-piridona (preparada de acuerdo con el documento WO2001/96338, 0,208 g, 1,00<sup>o</sup>mmol) y trifenilfosfina (0,314 g, 1,20<sup>o</sup>mmol) en THF anhidro (5,0 ml) se le añadió azodicarbonato de di-*tert*-butilo (0,275 ml, 1,20<sup>o</sup>mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A la suspensión resultante se le añadió tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,114 ml, 1,20<sup>o</sup>mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente

15 durante 17 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (iso-hexano al 100 % → iso-hexano/EtOAc 60:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,266 g, 91 %).

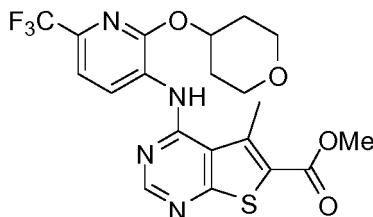
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 8,39 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 5,56-5,50 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,71-3,66 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 2H).

#### 20 Preparación de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-amina

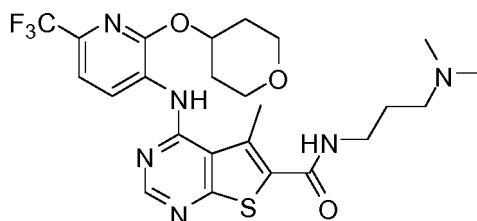


Preparada como se ha descrito para la 2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (0,195 g, 84 %).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 7,10 (d, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 5,36-5,30 (m, 1 H), 4,10 (s a, 2H), 4,01-3,96 (m, 2H), 3,67-3,61 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H).

**Ejemplo 33 (no de acuerdo con la invención)****4-(2-(Tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**

- 5 Preparado como se ha descrito para el 4-(6-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (0,159 g, 48 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 9,27 (d, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,54 (s a, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 5,45-5,40 (m, 1 H),  
 4,08-4,03 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 469  
 10 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 4,64 min (pureza por HPLC del 99 %).

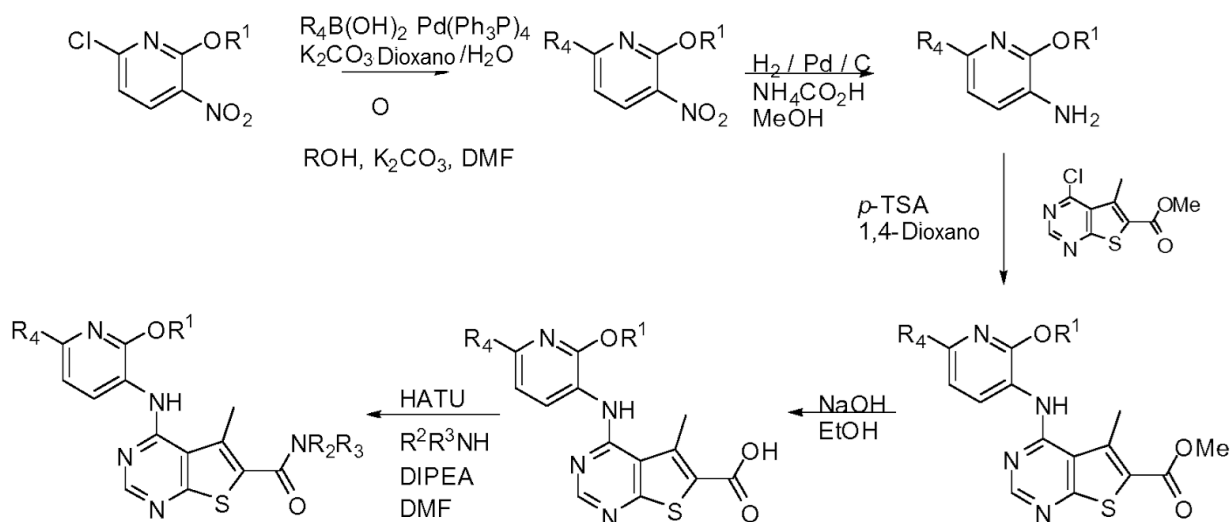
**Ejemplo 34****4-(2-(Tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-N-(3-(dimetilamino)propil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida**

- 15 A una suspensión de 4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,139 g, 0,29°mmol) en EtOH/THF (5 ml; 3:2) se le añadió hidróxido de sodio acuoso (2 M, 0,625 ml, 1,25°mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se diluyó con DCM y KHSO<sub>4</sub> acuoso al 10 % y la mezcla se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con DMF (2,0 ml) y se enfrió en hielo-agua. Se  
 20 añadieron base de Hünig (44 µl, 0,25°mmol) y HATU (0,105 g, 0,28°mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos cuando se añadió 3-(dimetilamino)-propilamina (0,136 ml, 1,24°mmol). El refrigerante se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y con salmuera (2 veces). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (iso-hexano al 100 % → DCM al 100 % →  
 25 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 250:10:1) seguido de trituración del componente principal con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,01 g, 8 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 9,29 (d, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,55 (s a, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 5,43-5,37 (m, 1 H), 4,05-4,01 (m, 2H), 3,67-3,56 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,56-2,54 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,24-2,21 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 4H). EM (IEN<sup>+</sup>): 539 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 2,43 min (pureza por HPLC del 98 %).

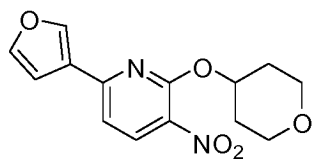
30



## Esquema general 5

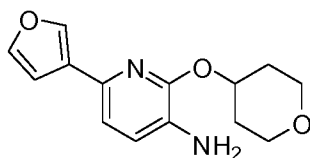


## Preparación de 6-(furan-3-il)-3-nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridina

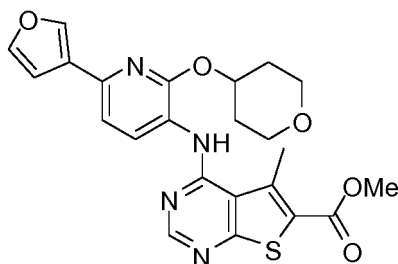


- 5 Una solución de 6-cloro-3-nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridina (0,259 g, 1,00<sup>o</sup>mmol), ácido furan-3-borónico (0,123 g, 1,10<sup>o</sup>mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,058 g, 0,05<sup>o</sup>mmol) y carbonato de potasio (0,276 g, 2,00<sup>o</sup>mmol) en 1,4-dioxano/agua (5 ml, 4:1) se desgasificó con nitrógeno y después se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y el disolvente se retiró al vacío, el residuo se trituroó con *n*-hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,197 g, 66 %).
- 10  $RMN^1H$  (400 Hz;  $CDCl_3$ ; 25 °C):  $\delta$  8,33-8,31 (m, 1 H), 8,06-8,05 (m, 1 H), 7,65 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,85-6,84 (m, 1H), 5,60-5,55 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,73-3,67 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H).

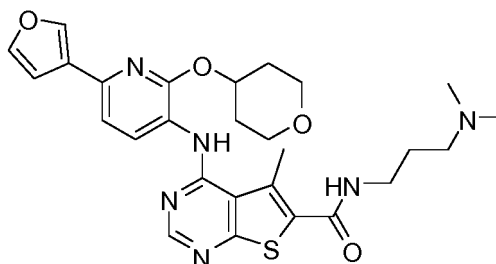
## Preparación de 6-(furan-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-amina



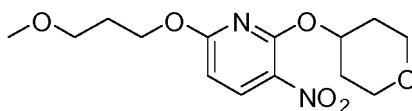
- 15 Preparada como se ha descrito para la 2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (0,162 g, 94 %).
- $RMN^1H$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ; 25 °C):  $\delta$  7,81 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 6,90 (s, 2H), 6,75 (m, 1H), 5,39-5,35 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,78 (s a, 2H), 3,68-3,62 (m, 2H), 2,16-2,12 (m, 2H), 1,89-1,81 (m, 2H).

**Ejemplo 35 (no de acuerdo con la invención)****4-(6-(Furan-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo**

- 5 Preparado como se ha descrito para el 4-(6-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (0,155 g, 56 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 9,08 (d, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 6,82 (m, 1 H), 5,48-5,42 (m, 1 H), 4,09-4,04 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,69-3,63 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,26-2,23 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 467 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 4,63 min (pureza por HPLC del 99 %).

**Ejemplo 36****N-(3-(Dimetilamino)propil)-4-(6-(furan-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida**

- 15 A una suspensión de 4-(6-(furan-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,155 g, 0,33<sup>o</sup>mmol) en EtOH/THF (5 ml, 3:2) se le añadió hidróxido de sodio acuoso (2 M, 0,714 ml, 1,43<sup>o</sup>mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se diluyó con DCM y KHSO<sub>4</sub> acuoso al 10 % y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con DMF (2,0 ml) y se enfrió en hielo-agua. Se añadieron base de Hünig (32 µl, 0,18<sup>o</sup>mmol) y HATU (0,076 g, 0,20<sup>o</sup>mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos cuando se añadió 3-(dimetilamino)propilamina (0,100 ml, 0,91<sup>o</sup>mmol). El refrigerante se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera (2 veces). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico SCX-2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,02 g, 11 %).  
 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 9,08 (d, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,92 (m, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 6,82 (m, 1 H), 5,45-5,38 (m, 1 H), 4,07-4,02 (m, 2H), 3,68-3,49 (m, 4H), 2,59-2,56 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,26-2,21 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 4H). EM (IEN<sup>+</sup>): 537 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 2,39 min (pureza por HPLC del 96 %).

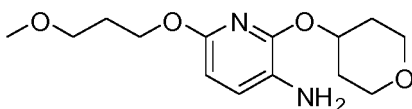
**Preparación de 6-(3-metoxipropoxi)-3-nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridina**

Una mezcla de 6-cloro-3-nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridina (0,259 g, 1,00<sup>o</sup>mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,276 g, 2,00<sup>o</sup>mmol) y 3-metoxi-1-propanol (0,191 ml, 2,00<sup>o</sup>mmol) en DMF (3,0 ml) se calentó a 60 °C durante 6 horas y

después a 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera (2 veces). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (*iso*-hexano al 100 % → *iso*-hexano al 75 %/EtOAc) para proporcionar un aceite (0,17 g, 54 %).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 8,33 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,08-2,05 (m, 4H), 1,94-1,91 (m, 2H).

#### Preparación de 6-(3-metoxipropoxi)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-amina

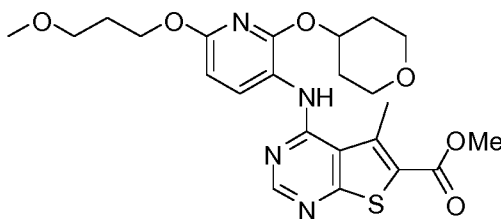


10 Preparada como se ha descrito para la 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (0,135 g, 90 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 6,96 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,65-3,59 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,39 (s a, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,11-1,99 (m, 4H), 1,84-1,79 (m, 2H).

#### Ejemplo 37 (no de acuerdo con la invención)

15 **4-(6-(3-Metoxipropoxi)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo**

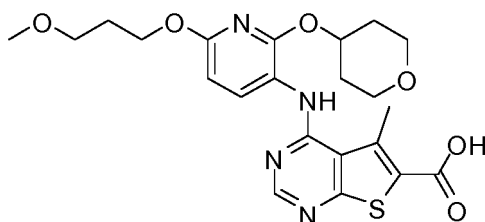


Preparado como se ha descrito para el 4-(6-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,053 g, 25 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 8,91 (d, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,04 (s a, 1 H), 6,42 (d, 1 H), 5,32-5,27 (m, 1 H), 4,32-4,29 (t, 2H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,65-3,59 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,19-2,15 (m, 2H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 489 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 4,40 min (pureza por HPLC del 99 %).

#### Ejemplo 38 (no de acuerdo con la invención)

25 **Ácido 4-(6-(3-metoxipropoxi)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico**

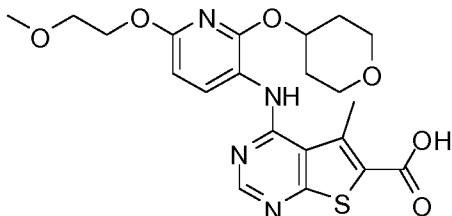


30 Se añadió NaOH acuoso (2 M, 0,175 ml) en una suspensión de 4-(6-(3-metoxipropoxi)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,034 g, 0,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se ajustó a pH 2 usando KHSO<sub>4</sub> acuoso al 10 % y la suspensión resultante se filtró. El sólido se lavó con agua, éter dietílico y se secó al vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar un sólido de color blanquecino (0,024 g, 73 %).

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C) 13,0 (s a, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,32 (s a, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 5,25-5,19 (m, 1 H), 4,32-4,29 (m, 2H), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,57-3,46 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 4H), 1,74-1,66 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 475 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 3,66 min (pureza por HPLC del 99 %).

**Ejemplo 39 (no de acuerdo con la invención)**

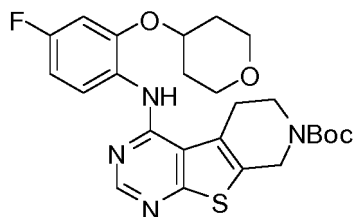
**Ácido** 4-(6-(2-metoxietoxi)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico



- 5 Preparado como se ha descrito para el ácido 4-(6-(3-metoxipropoxi)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-ilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico, excepto porque se usó 2-metoxietanol en lugar de 3-metoxipropan-1-ol en la primera etapa.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): 13,5 (s a, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 8,32 (s a, 1 H), 6,51 (d, 1 H), 5,24-5,19 (m, 1 H), 4,38-4,36 (m, 2H), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,71-3,69 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 461 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_slow\_fórmico): T<sub>R</sub>. 4,61 min (pureza por HPLC del 91,5 %).

**Ejemplo 40 (no de acuerdo con la invención)**

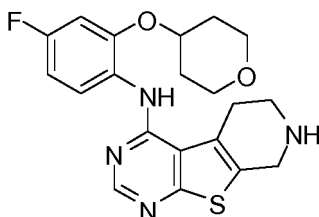
**Éster *terc*-butílico del ácido** 4-[4-fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-fenilamino]-5,8-dihidro-6*H*-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-carboxílico



- 15 Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-cloro-5,8-dihidro-6*H*-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el documento WO2007/109279, 0,141 g, 0,43°mmol), 4-fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)anilina (0,092 g, 0,44°mmol) y ácido *para*-tolueno sulfónico (0,08 g, 0,04°mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con nitrógeno y después se calentó a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10 % y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (*iso*-hexano al 100 % → *iso*-hexano al 66 %/EtOAc → EtOAc al 100 %) seguida de trituración con MeOH proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,042 g, 20 %).  
 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C) 8,74-8,71 (m, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,76 (s a, 1 H), 6,78-6,69 (m, 2H), 4,72 (s a, 2H), 4,54 (m, 1 H), 4,07-4,02 (m, 2H), 3,87-3,84 (m, 2H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,52 (s, 9H). EM (IEN<sup>+</sup>): 501 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_slow\_fórmico): T<sub>R</sub>. 4,42 min (pureza por HPLC del 99 %).

**Ejemplo 41 (no de acuerdo con la invención)**

- 30 **Preparación de** [4-fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-fenil]- (5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-amina

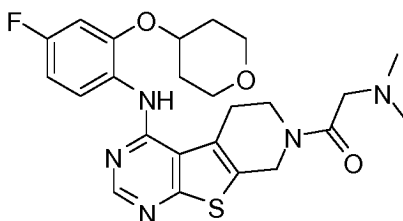


Se añadió ácido trifluoroacético (0,50 ml) a una solución de éster *terc*-butilico del ácido 4-[4-fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-fenilamino]-5,8-dihidro-6*H*-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidina-7-carboxílico (0,031 g, 0,06°mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaOH 2 M. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,016 g, 65 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CHCl<sub>3</sub>; 25 °C) 8,78-8,74 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 6,79-6,68 (m, 2H), 4,57-4,50 (m, 1 H), 4,14-4,13 (m, 2H), 4,07-4,02 (m, 2H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 2H), 3,14-3,11 (m, 2H), 2,19-2,14 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,59 (s a, 1 H). EM (IEN<sup>+</sup>): 401 (M+H). HPLC (10 cm\_ENIQ\_bicarb): T<sub>R</sub>. 3,52 min (pureza por HPLC del 99 %).

#### Ejemplo 42 (no de acuerdo con la invención)

##### Preparación de 2-dimetilamino-1-{4-[4-fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-fenilamino]-5,8-dihidro-6*H*-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-etanona

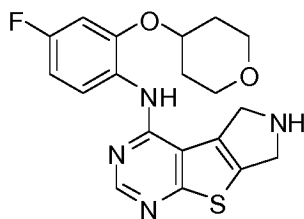


Se añadió HATU (0,285 g, 0,75°mmol) a una solución agitada de base de Hünig (0,13 ml, 0,75°mmol) y *N,N*-dimetilglicina (0,077 g, 0,75°mmol) en DMF (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió [4-fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-fenil]-[5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amina (0,10 g, 0,25°mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (10 ml), éter dietílico (10 ml) y se secó al vacío para proporcionar un sólido incoloro (0,049 g, 40 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 125 °C): δ 8,50 (s, 1H), 8,39 (t, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,09 (dd, 1 H), 6,84 (dt, 1 H), 4,89 (s, 2H), 4,80-4,70 (m, 1 H), 4,30 (s, 2H), 3,99-3,90 (m, 2H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,35-3,30 (2H, m), 2,97 (s, 6H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 486 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 2,15 min (pureza por HPLC del 98 %).

#### Ejemplo 43 (no de acuerdo con la invención)

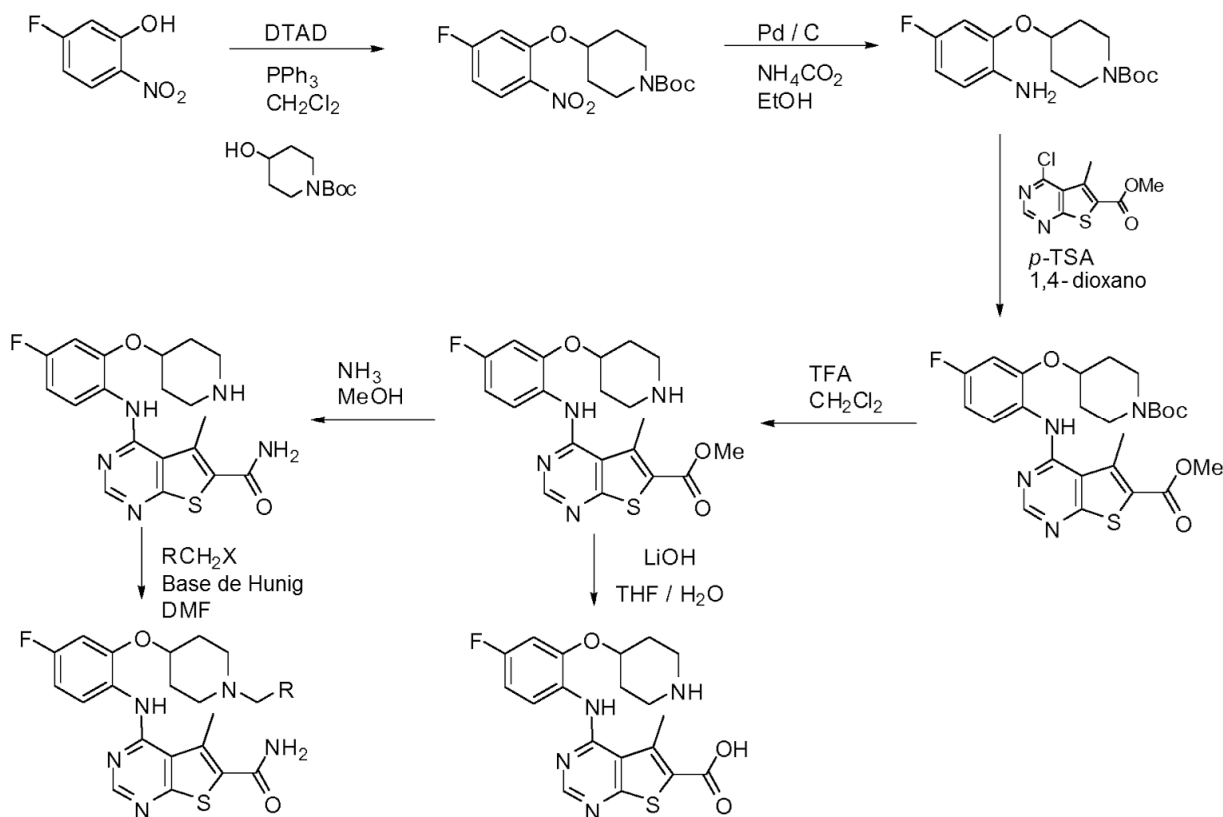
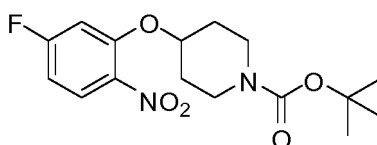
##### Preparación de [4-fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-fenil]-[5,7-dihidro-1*H*-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-amina



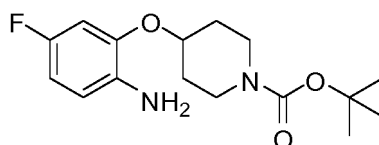
Una solución de éster bencilico del ácido 4-cloro-5,7-dihidro-1*H*-pirrolo[3',4':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico (preparado de una forma análoga al éster *terc*-butilico del ácido 4-cloro-5,8-dihidro-6*H*-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-7-carboxílico, documento WO2007/109279, 0,135 g, 0,39°mmol), 4-fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)anilina (0,090 g, 0,39°mmol) y ácido *para*-tolueno sulfónico (0,08 g, 0,04°mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 120 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10 % y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (*iso*-hexano al 100 % → DCM al 100 % → MeOH al 3 %/DCM → DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 200:10:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,015 g, 10 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CHCl<sub>3</sub>; 25 °C) 8,76-8,72 (m, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 6,79-6,87 (m, 2H), 4,56-4,49 (m, 3H), 4,40-4,38 (m, 2H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,59-3,53 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,84 (s a, 1 H), 1,87-1,78 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 387 (M+H). HPLC (10 cm\_ENIQ\_bicarb): T<sub>R</sub>. 3,13 min (pureza por HPLC del 98,4 %).

## Esquema General 6

Preparación de 4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 Se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (5,27 g, 23,0<sup>o</sup>mmol) en DCM (10 ml) a una solución de 5-fluoro-2-nitrofenol (10 g, 63,7<sup>o</sup>mmol), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,22 g, 21,0<sup>o</sup>mmol) y trifenilfosfina (6,0 g, 23,0<sup>o</sup>mmol) en DCM anhidro (40 ml) a 0 °C. Se dejó que la solución se calentara a temperatura ambiente durante la noche, se concentró al vacío y el producto en bruto se trituró con *n*-pentano/éter dietílico (2 veces) para retirar el subproducto de óxido de trifenilfosfina. La muestra se purificó mediante cromatografía ultrarrápida seca (EtOAc/*iso*-hexano 1:10 → 1:1) para proporcionar un aceite de color amarillo (2,6 g, 40 %).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 7,93 (1 H, dd), 6,78-6,71 (2H, m), 4,67-4,63 (1 H, m), 3,59-3,52 (4H, m), 1,92-1,87 (4H, m), 1,47 (s, 9H).

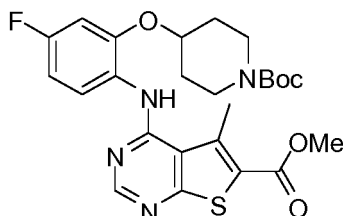
Preparación de 4-(2-amino-5-fluorofenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 15 Se añadió formiato de amonio (1,2 g, 19,1<sup>o</sup>mmol) a una suspensión de 4-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,0 g, 5,8<sup>o</sup>mmol) y paladio sobre carbono (al 5 %, 0,4 g) en MeOH (30 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 0,5 horas, se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y se trituró en éter dietílico para retirar los subproductos de formiato de amonio. La muestra se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/DCM 1:10 → 1:1) para proporcionar un aceite

incolore que cristalizó en éter dietílico/éter de petróleo (40-60 °C) en forma de un sólido incolore (1,6 g, 87 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 6,62-6,55 (m, 3H), 4,43-4,39 (m, 1 H), 3,82-3,75 (m, 2H), 3,34-3,29 (m, 2H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

#### Ejemplo 44 (no de acuerdo con la invención)

#### 5 Preparación de 4-(2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-4-fluorofenil-amino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo

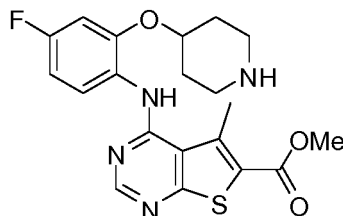


Se calentaron 4-(2-amino-5-fluorofenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,865 g, 2,8<sup>o</sup>mmol), 4-cloro-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,675 g, 2,8<sup>o</sup>mmol) y ácido *para*-tolueno sulfónico (0,026 g, 0,14<sup>o</sup>mmol) a 90 °C en 1,4-dioxano anhidro (8 ml) durante 1,5 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (2 ml) y se ajustó a pH 10 (solución de agua/hidróxido de amonio 4:1). El precipitado se recogió, se lavó con agua y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,95 g, 65 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,58 (s, 1 H), 8,50 (s a, 1 H), 8,37 (dd, 1 H), 7,21 (dd, 1 H), 6,89 (dt, 1 H), 4,75-4,72 (m, 1 H), 3,91 (s, 3H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 5H), 2,10-1,89 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

#### Ejemplo 45 (no de acuerdo con la invención)

#### 4-(4-Fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)fenil-amino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo

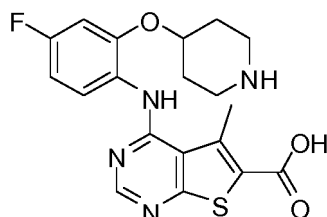


20 A una suspensión de 4-(2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-4-fluorofenil-amino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato (0,8 g, 1,5<sup>o</sup>mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C se le añadió ácido trifluoroacético (4,0 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se volvió a suspender en DCM y la solución se ajustó a pH 9 con solución de carbonato de sodio 2 N. La mezcla se pasó a través de una frita de separación de PTFE y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color beige (0,72 g, 96 %).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,62 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,49 (s a, 2H), 8,29 (dd, 1 H), 7,23 (dd, 1 H), 6,90 (dt, 1 H), 4,82-4,78 (m, 1 H), 3,90 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 417 (M+H). HPLC (10 cm<sub>eniq</sub> bicarb): T<sub>R</sub>. 3,68 min (pureza por HPLC del 93 %).

#### Ejemplo 46 (no de acuerdo con la invención)

#### Acido 4-(4-fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)fenil-amino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico



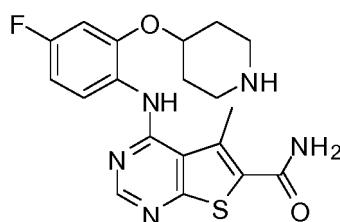
30

Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,05 g, 1,2°mmol) en agua (1,0 ml) a una suspensión agitada de 4-(4-fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,10 g, 0,2°mmol) en THF (3 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido clorhídrico 2 N hasta que la solución alcanzó un pH de 5. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar un sólido incoloro (0,056 g, 58 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,72 (dd, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,39 (s a, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,89 (dt, 1 H), 4,85-4,81 (m, 1 H), 3,60-3,30 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 2,29-2,27 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 404 (M+H). HPLC (10 cm<sub>eniq\_bicarb</sub>): T<sub>R</sub>. 2,40 min (pureza por HPLC del 98 %).

#### Ejemplo 47

#### 10 4-(4-Fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida

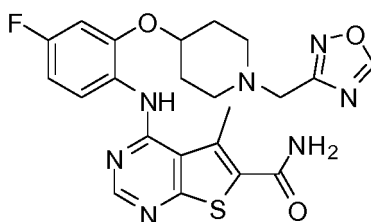


Una suspensión de 4-(4-fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo (0,1 g, 0,2°mmol) en amoníaco 7 N en MeOH (6 ml) se calentó en un tubo sellado a 120 °C durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con MeOH frío y se secó al vacío para proporcionar un sólido beige (0,035 g, 36 %).

RMN <sup>1</sup>H(400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C) δ 8,56 (s, 1 H), 8,53 (dd, 1 H), 8,43 (s ancho, 1 H), 7,91 (s ancho, 1 H), 7,89 (s ancho, 1 H), 7,20 (dd, 1 H), 6,87 (dt, 1 H), 4,85- 4,81 (m, 1 H), 3,60-3,30 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 2,29-2,27 (m, 2H), 2,12 -2,04 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 402 (M+H). HPLC (10 cm<sub>eniq\_bicarb</sub>): T<sub>R</sub>. 2,81 min (pureza por HPLC 94 %)

#### 20 Ejemplo 48

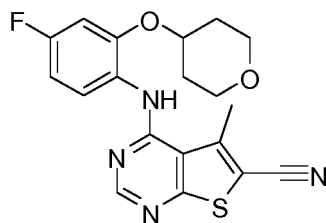
#### 4-(2-(1-(1,2,4-Oxadiazol-3-il)metil)piperidin-4-iloxi)-4-fluorofenilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida



A una suspensión de 4-(4-fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida (0,06 g, 0,15°mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió base de Hünig (0,06 ml, 0,35°mmol) y 3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol (0,035 g, 0,3°mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 18 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente del agua (2 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración y se trituró de ebullición MeCN. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar un sólido de color beige (0,046 g, 63 %).

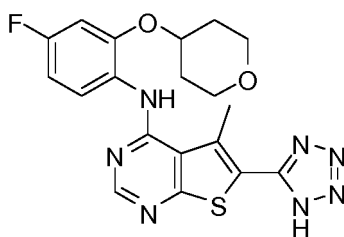
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 9,58 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,48 (t, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,40 (s a, 2H), 7,18 (d, 1 H), 6,86 (t, 1 H), 4,58-4,53 (m, 1 H), 3,75 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 484 (M+H). HPLC (10 cm<sub>eniq\_bicarb</sub>): T<sub>R</sub>. 2,87 min (pureza por HPLC del 95 %).



**Ejemplo 49 (no de acuerdo con la invención)****4-(4-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

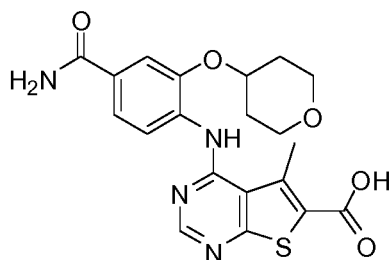
5 A una suspensión agitada de 4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (0,1 g, 0,25<sup>o</sup>mmol) en DCM/piridina (2,5 ml; 4:1) se le añadió anhídrido trifluoroacético (0,138 ml, 1,0<sup>o</sup>mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 4 horas. La reacción se interrumpió con hielo y se ajustó a pH 7 con solución saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se lavó con DCM (10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (DCM → DCM/MeOH 49:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,065 g, 68 %)

10 después de la cristalización en MeOH. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 8,73 (dd, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,13 (s a, 1 H), 6,78-6,70 (m, 2H), 4,62-4,50 (m, 1 H), 4,06 (dt, 2H), 3,56 (dt, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,22-2,15 (d, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 385 (M+H). HPLC (10 cm<sub>eniq</sub>\_BICARB): T<sub>R</sub>. 4,01 min (pureza por HPLC del 99 %).

**15 Ejemplo 50 (no de acuerdo con la invención)****N-(4-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-5-metil-6-(1H-tetrazol-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina**

20 A una solución agitada de 4-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (0,036 g, 0,093<sup>o</sup>mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió azida de sodio (0,012 g, 0,18<sup>o</sup>mmol) y cloruro de amonio (0,01 g, 0,18<sup>o</sup>mmol) y la mezcla se calentó a 125 °C durante 1,5 horas. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se co-evaporó con tolueno. El producto en bruto se disolvió en MeOH al 10 % en DCM y el material insoluble se retiró por filtración. El residuo se trituró en MeCN, el sólido se recogió y se secó al vacío. El sólido se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto en forma de un sólido de color beige después de la liofilización (0,021 g, 54 %).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,61 (dd, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,47 (s a, 1 H), 7,22 (dd, 1H), 4,82-4,79 (m, 1H), 3,91 (dt, 2H), 3,50 (dt, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,10 (d, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 428 (M+H). HPLC (10 cm<sub>eniq</sub>\_BICARB): T<sub>R</sub>. 2,87 min (pureza por HPLC del 98 %).

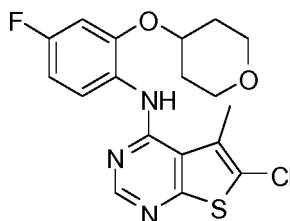
**Ejemplo 51 (no de acuerdo con la invención)****Ácido 4-(4-carbamoil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico**

30

Preparado a partir de 4-(4-carbamoil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo de una manera análoga a la proporcionada en la vía general 2. Rendimiento (0,112 g, 57 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,82-8,79 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,47 (s a, 1 H), 8,04 (s a, 1 H), 7,68 (s a, 1 H), 7,63 (dd, 1 H), 7,41 (s a, 1 H), 4,87-4,82 (m, 1 H), 3,94 (dt, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,17-2,11 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 429 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_Fórmico): T<sub>R</sub>. 2,54 min (pureza por HPLC del 92 %).

### Ejemplo 52 (no de acuerdo con la invención)

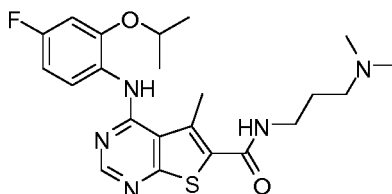
#### 6-Cloro-N-(4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



Se calentaron 4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)anilina (0,057 g, 0,27<sup>o</sup>mmol), 4,6-dicloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina (0,06 g, 0,27<sup>o</sup>mmol, CA56844-14-5) y ácido *para*-tolueno sulfónico (0,005 g, 0,03<sup>o</sup>mmol) a 90 °C en 1,4-dioxano anhidro (1,5 ml) durante 18 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (2 ml) y se ajustó a pH 10 (solución de agua/hidróxido de amonio 4:1). El precipitado se recogió, se lavó con agua y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,012 g, 11 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 8,75-8,70 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 4,57-4,48 (m, 1 H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,59-3,50 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,19-2,10 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 2H). EM (IEN<sup>+</sup>): 394 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_Fórmico): T<sub>R</sub>. 4,55 min (pureza por HPLC del 97 %).

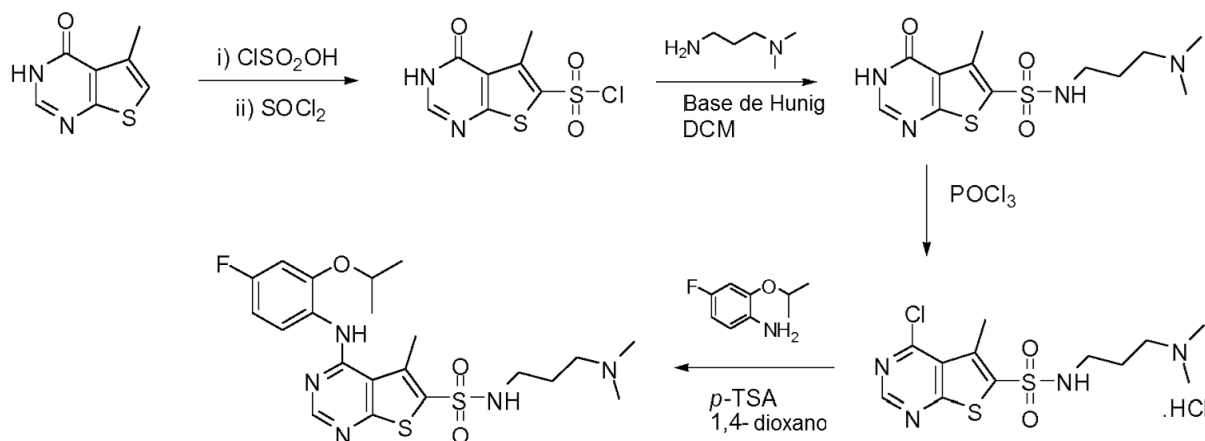
### Ejemplo 53

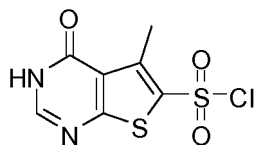
#### N-(3-(Dimetilamino)propil)-4-(4-fluoro-2-iso-propoxifenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



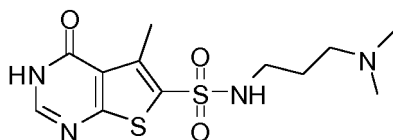
Preparada a partir de ácido 4-(4-fluoro-2-iso-propoxifenilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico de una manera análoga a la proporcionada en la vía general 1. Rendimiento (0,125 g, 65 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,65-8,53 (m, 3H), 8,45 (s a, 1H), 7,14 (dd, 1 H), 6,87 (dt, 1 H), 4,86-4,82 (m, 1 H), 3,35-3,28 (2H, m), 2,96 (s, 3H), 2,32 (t, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,36 (d, 6H). EM (IEN<sup>+</sup>): 446 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_fórmico): T<sub>R</sub>. 2,29 min (pureza por HPLC dl 96 %).

### Esquema general 7

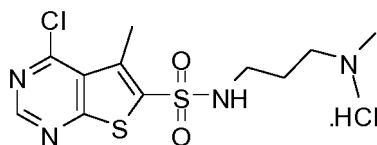


**Preparación de cloruro de 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-sulfonilo**

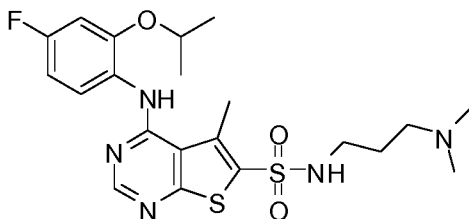
5 Se añadió 5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (2 g, 12°mmol) en porciones a ácido clorosulfónico (8,0 ml, 120°mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de 0 °C. Después de la adición, la reacción se agitó durante 10 minutos, se añadió cloruro de tionilo (4,4 ml, 60°mmol) gota a gota, la mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente y después a reflujo durante 2 horas. La solución se vertió sobre hielo triturado, el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con hielo-agua y se secó al vacío para proporcionar un sólido de color crema. (1,1 g, 34 %).  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 12,40 (s a, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 2,61 (s, 3H).

**10 Preparación de *N*-(3-(dimetilamino)propil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-sulfonamida**

15 A una suspensión agitada de cloruro de 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidina-6-sulfonilo (1,0 g, 12°mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadió de base de Hünig (0,79 ml, 4,5°mmol) seguida de N1,N1-dimetilpropano-1,3-diamina (0,52 ml, 4,2°mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se ajustó a pH 8 con ácido clorhídrico 2 N, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino (1,12 g, 89 %).  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 12,50 (s a, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 3,07-2,95 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,71 (s, 6H), 1,92-1,85 (m, 2H).

**20 Preparación de sal de clorhidrato de 4-cloro-*N*-(3-(dimetilamino)propil)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-sulfonamida**

25 A *N*-(3-(dimetilamino)propil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-sulfonamida (0,6 g, 1,8°mmol ) se le añadió oxiclорuro de fósforo (5,0 ml, 36°mmol) y la suspensión se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de oxiclорuro de fósforo se retiró al vacío. El residuo se co-evaporó varias veces con cloroformo. El secado al vacío proporcionó un sólido de color crema higroscópico que se usó sin purificación adicional (0,65 g, 92 %).  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 9,07 (s, 1 H), 8,70 (t, 1 H), 3,15-3,05 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,76 (s, 6H), 1,93-1,87 (m, 2H).

**Ejemplo 54 (no de acuerdo con la invención)****30 *N*-(3-(Dimetilamino)propil)-4-(4-fluoro-2-*iso*-propoxifenilamino)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-sulfonamida**

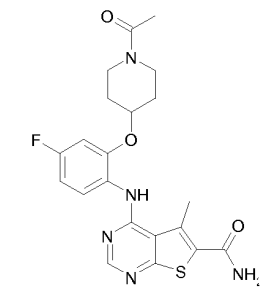
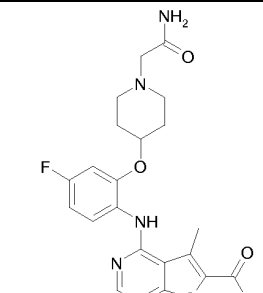
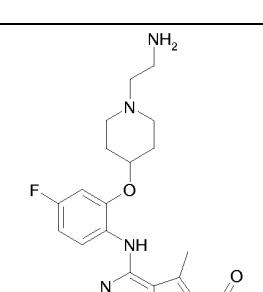
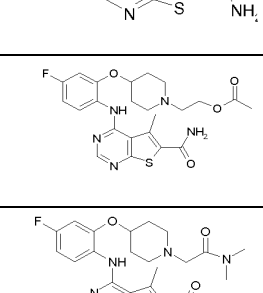

Se calentaron 4-fluoro-2-*iso*-propoxianiline (0,049 g, 0,28<sup>o</sup>mmol) y sal de clorhidrato de 4-cloro-*N*-(3-(dimetilamino)propil)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-sulfonamida (0,1 g, 0,28<sup>o</sup>mmol), a 70 °C en 1,4-dioxano anhidro (1,5 ml) durante 4 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (2,0 ml) y se ajustó a pH 9 (solución de agua/hidróxido de amonio 4:1). El precipitado se recogió, se lavó con agua y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (0,039 g, 28 %).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; 25 °C): δ 8,60 (s, 1 H), 8,55-8,50 (m, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,30 (s a, 1 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,87 (dt, 1 H), 4,85-4,80 (m, 1 H), 3,00 (s, 3H), 2,99-2,93 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,10 (s, 6H), 1,59-1,55 (m, 2H), 1,35 (d, 6H). EM (IEN<sup>+</sup>): 482 (M+H). HPLC (10 cm\_IEN\_Fórmico): T<sub>R</sub>, 2,41 min (pureza por HPLC del 98 %).

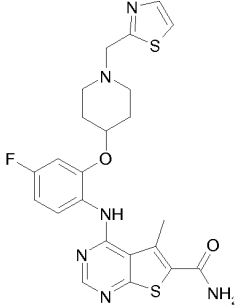
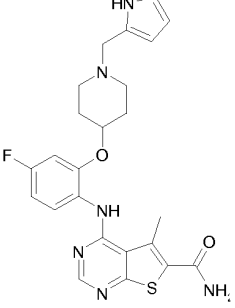
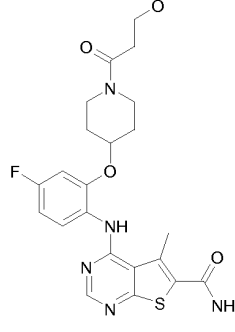
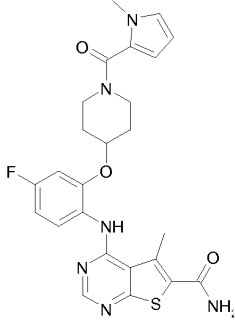
10 Los siguientes ejemplos se han preparado de acuerdo con los procedimientos de síntesis anteriormente mencionados:

Ejemplo	Estructura	Masa	Procedimiento de HPLC	Tiempo de retención [min]
55		487	25 cm_Bicarb_Xterra25_HPLC	15,0
56		482	10 cm_eniq_BICARB	2,6
57		444	10 cm_IEN_fórmico	2,7
58		509	10 cm_IEN_fórmico	3,2
59		488	10 cm_IEN_fórmico	2,8
60		493	10 cm_eniq_BICARB	2,8

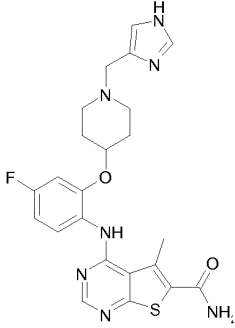
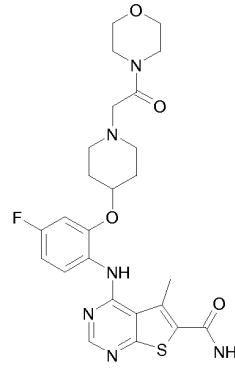
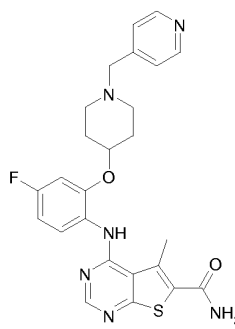
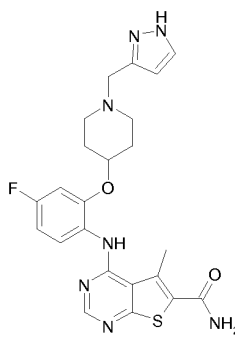
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Masa	Procedimiento de HPLC	Tiempo de retención [min]
61		445	15 cm_Fórmico_Lento_Sunfire_HPLC	10,4
62		419	10 cm_eniq_BICARB	2,7
63		370	10 cm_IEN_fórmico	3,6
64		401	15cm_eniq_Synergy_Fórmico	18,3
65		514	15cm_Fórmico_Lento_Sunfire_HPLC	11,0

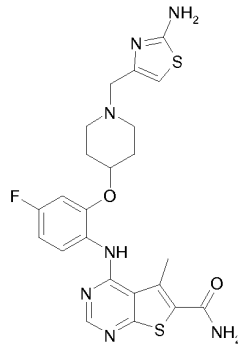
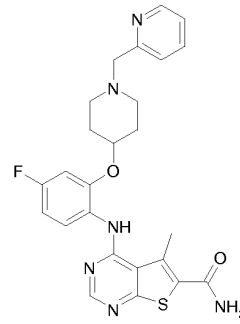
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Masa	Procedimiento de HPLC	Tiempo de retención [min]
66		504	10 cm_IEN_fórmico	2,8
67		459	10 cm_eniq_BICARB	2,5
68		481	25cm_Bicarb_Xterra25_HPLC	17,2
69		499	10 cm_eniq_BICARB	2,9

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Masa	Procedimiento de HPLC	Tiempo de retención [min]
70		529	15cm_Fórmico_Lento_Sunfire_HP LC	11,4
71		480	10 cm_IEN_fórmico	2,9
72		493	15cm_Fórmico_Slow_Sunfire_HP LC	11,8
73		488	15cm_Fórmico_Lento_Sunfire_HPLC	11,4

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Masa	Procedimiento de HPLC	Tiempo de retención [min]
74		482	15cm_Fórmico_Lento_Sunfire_HPLC	10,5
75		411	10 cm_IEN_fórmico	3,1

## Ejemplo 2. Ensayos de polarización de fluorescencia de cinasas

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

### Descripción del ensayo de cinasas homogéneo específico

#### Ejemplo 2a. Ensayos de cinasas *in vitro* Mnk1 y Mnk2a

Como fuente de enzima, la Mnk1 humana y la Mnk2a humana se expresaron como proteínas de fusión GST en *E. coli*, se purificaron a una homogeneidad de > 80 % mediante cromatografía de afinidad a glutatión y se activaron *in vitro* con ERK2 pre-activado. En resumen, los marcos de lectura abiertos de las Mnk1 y Mnk2a humanas se amplificaron a partir de ADNc usando el avance/retroceso de pares de cebadores

SEQ ID NO: 1 5'TTTAGGATCCGTATCTTCTCAAAGTTGG/  
 SEQ ID NO: 2 5' CTGGGTCGACTCAGAGTGCTGTGGCGG y  
 SEQ ID NO: 3 5'ACAGGGATCCGTGCAGAAGAAACCAGCC/  
 SEQ ID NO: 4 5'GATGGTCGACTCAGGCGTGGTCTCCACC

(sitios de restricción utilizados subrayados), respectivamente y se clonaron en los sitios BamHI y Sall del vector pGEX-4T1 (Amersham, Suecia, n.º del catálogo 27-4580-01). Estos constructos permiten la expresión procarionta de Mnk1 o Mnk2a como proteína de fusión con una etiqueta N-terminal de glutatión S-transferasa (GST), denominado GST-Mnk1 o GST-Mnk2a. El siguiente procedimiento de expresión y purificación fue idéntico para GST-Mnk1 y GST-Mnk2a, refiriéndose en general a GST-Mnk, cuando no se distinguía entre las dos isoformas. La expresión de GST-Mnk se produjo en *E. coli* BL21 (Merck Biosciences, Alemania, n.º del catálogo 69449). Las células se cultivaron en LB-Bouillon (Merck, Alemania, n.º del catálogo 1.10285) complementado con 100 µg/ml de ampicilina (Sigma, Alemania, n.º del catálogo A9518) a 37 °C. Cuando el cultivo había alcanzado una densidad correspondiente a un A<sub>600</sub> de 0,8, se añadió un volumen igual de LB/ampicilina enfriada con hielo, el cultivo se transfirió a 25 °C y se indujo durante 4 h con tiogalactósido de isopropilo 1 mM (IPTG, Roth, Alemania, n.º del catálogo 2316,4). Las células



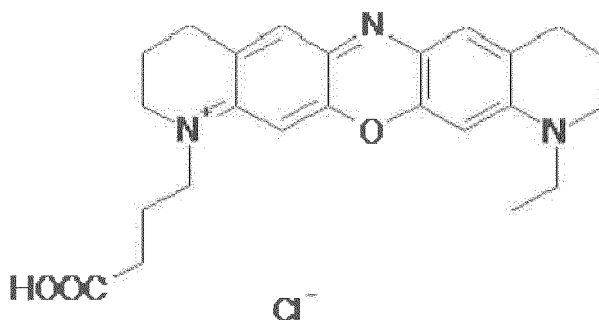
recogidas por centrifugación se volvieron a suspender en 10 ml de tampón de lisis (clorhidrato de tris(hidroximetil)aminometano 50 mM (Tris/HCl, Sigma, Alemania, n.º del catálogo T5941) pH 7,5, cloruro de sodio 300 mM (NaCl, Sigma, Alemania, n.º del catálogo S7653), glicerol al 5 % (p/v) (Sigma, Alemania, n.º del catálogo G5516), DTT ditiotreitól 3 mM (DTT, Sigma, Alemania, n.º del catálogo D9779)) por gramo de peso húmedo de sedimento de células. Los lisados se prepararon mediante la ruptura de las células con un aparato de ultrasonidos y el posterior aclarado por centrifugación a 38000 g durante 45 min a 4 °C.

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

La activación de Mnk1 y Mnk2a se produjo a una concentración de 2,5 µM de cualquiera de las dos GST-Mnk1 o GST-Mnk2a purificadas, mediante la incubación con NHis-ERK2 pre-activado 150 nM (véase ensayo de ERK2 para la preparación) y adenosina trifosfato 50 µM (ATP, Sigma, n.º del catálogo A2699) en un tampón que comprende N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-(ácido 2-etanosulfónico) 20 mM (HEPES, Fluka, Alemania, n.º del catálogo 54459)/hidróxido de potasio (KOH, Roth, Alemania, n.º del catálogo 6751,1) pH 7,4, cloruro de magnesio 10 mM (MgCl<sub>2</sub>, Sigma, Alemania, n.º del catálogo M2670), DTT 0,25 mM, polioxietileno 20 esteariléter 0,05 % (p/v) (Brij 78, Sigma, Alemania, n.º del catálogo P4019) (tampón HMDB) durante 45 minutos a 30 °C. Después de la incubación, la preparación se dividió en alícuotas en muestras de un solo uso, se congelaron rápido en nitrógeno líquido, se almacenaron a -80 °C y se utilizaron para ensayos de cinasas Mnk1 o Mnk2a como se detalla a continuación. Se ha ensayado que la presencia de cinasas que se activan no interfiera con el ensayo de actividad Mnk.

SUSTRATO: Un péptido de 12 monómeros amidado en el carboxi-terminal con la secuencia SEQ ID NO: 5 TATKSGSTTKNR, derivado de la secuencia de aminoácidos de alrededor de la serina 209 del factor de iniciación de la traducción 4E eucariota (eIF4E) se ha sintetizado y purificado mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) a > 95 % (Thermo, Alemania). El residuo de serina fosforilado por cinasas Mnk está subrayado.

LIGANDO: El péptido TATKSG-pS-TTKNR, que contiene un extremo carboxi amidado y está conjugado en el extremo amino con el fluoróforo derivado de oxazina que se representa a continuación se sintetizó y se usó como ligando.



ANTICUERPO: Se han inmunizado conejos blancos de Nueva Zelanda SPF (libres de patógenos específicos, por sus siglas en inglés) de acuerdo con protocolos convencionales con el péptido NH<sub>2</sub>-CTATKSG-pS-TTKNR-CONH<sub>2</sub>, acoplado a hemocianina de lapa californiana (KLH, del inglés *keyhole limpet hemocyanin*). La fracción de inmunoglobulina G (IgG) se purificó a partir de suero de animales estimulados mediante técnicas conocidas en la materia. En resumen, el suero se sometió a cromatografía de afinidad por la proteína A. El material eluido se precipitó en sulfato de amonio frío saturado al 50 %, los sedimentos se disolvieron y se desalaron. El material resultante era apropiado para su uso en el ensayo que se describe a continuación sin purificación de antígeno específico adicional.

PREPARACIÓN DEL ENSAYO: La inhibición de la actividad cinasa de Mnk1 y Mnk2a se evaluó con el mismo sistema de ensayo, usando GST-Mnk1 o GST Mnk2a pre-activadas, respectivamente. La reacción de la cinasa contenía péptido sustrato 30 µM, ATP 20 µM, ligando 60 nM y una de cualquiera de las dos Mnk1 pre-activada 25 nM o Mnk2a pre-activada 2,5 nM. Las condiciones del tampón de reacción eran HEPES 16 mM/KOH pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 8 mM, DTT 0,4 mM, albúmina de suero bovino al 0,08 % (p/v) (BSA, Sigma, Alemania, n.º del catálogo A3059), F127 Pluronic al 0,008 % (p/v) (Sigma, Alemania, n.º del catálogo P2443), DMSO al 3 % (v/v) (Applichem, Alemania, n.º del catálogo A3006). La reacción de la cinasa se produjo a 30 °C durante 40 min. La reacción de la cinasa se finalizó mediante la adición de 0,67 volúmenes de reacción de anticuerpo 1 µM en HEPES 20 mM/KOH

pH 7,4, ácido etilendiaminotetraacético, sal de disodio 50°mM (EDTA, Sigma, Alemania, n.º del catálogo E5134), DTT 0,5 mM, de monolaurato polioxietileno-sorbitano al 0,05 % (p/v) (Tween 20, Sigma, Alemania, n.º del catálogo P7949). Después de 1 h de tiempo de equilibrado a temperatura ambiente, las muestras se sometieron a la medición de la polarización de la fluorescencia. La lectura de la polarización de la fluorescencia se generó en un lector multimodo Analyst AD (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EE.UU.) equipado con un espejo dicróico DLRP650 (Omega Optical, Brattleboro, VT, EE.UU., n.º del catálogo XF2035), un filtro de paso de banda 630AF50 (Omega Optical, Brattleboro, VT, EE.UU., n.º del catálogo XF1069) en el lado de la excitación y un filtro de paso de banda 695AF55 en el lado de la emisión (Omega Optical, Brattleboro, VT, EE.UU., n.º del catálogo XF3076).

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

En un ejemplo, el sustrato de la cinasa puede tener características, diseñadas o endógenas, para facilitar su unión o detección con el fin de generar una señal de que sea adecuada para el análisis del estado de fosforilación de los sustratos. Estas características pueden ser, pero no se limitan a, una molécula de biotina o un derivado de la misma, un resto de glutatión-S-transferasa, un resto de seis o más residuos de histidina consecutivos, una secuencia de aminoácidos o hapteno que funcione como una etiqueta de epítipo, un fluorocromo, una enzima o fragmento de enzima. El sustrato de la cinasa puede estar vinculado a estos u otros elementos distintivos con un brazo espaciador molecular para evitar el impedimento estérico.

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

En otro ejemplo más, se usó ATP gamma radiactivo en la reacción de la cinasa y el efecto del agente de ensayo sobre la incorporación del fosfato radiactivo en el sustrato de ensayo se determinó en relación con las condiciones de control.

Se ha demostrado que los compuestos preferidos particulares de la invención muestran valores de  $CI_{50}$  por debajo de 1 micromolar en ensayos de detección biológicos *in vitro* como se describen en el ejemplo 2a para la inhibición de la actividad cinasa de Mnk 1 y/o Mnk 2. La siguiente tabla contiene los resultados de los ensayos de los compuestos de ejemplo.

Ejemplo	$CI_{50}$ para Mnk1 [ $\mu$ M]	$CI_{50}$ para Mnk2a [ $\mu$ M]
2	0,12	0,028
6	0,18	0,035
9	0,1	0,027
10	0,21	0,034
19*)	0,59	0,06
34	0,68	0,56
41*)	0,21	0,11
48	0,46	0,092
53	0,035	0,006
71	0,4	0,16
*) no de acuerdo con la invención		

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Boehringer Ingelheim International GmbH  
 <120> Tienopirimidinas para composiciones farmacéuticas  
 <130> P2043 EP S3  
 5 <160> 7  
 <170> PatentIn versión 3.5  
 <210> 1  
 <211> 29  
 <212> ADN  
 10 <213> Homo sapiens  
 <400> 1  
 ttaggatcc gtatctctc aaaagttgg 29  
 <210> 2  
 <211> 28  
 15 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 2  
 ctgggtcgac tcagagtgtct gtgggcgg 28  
 <210> 3  
 <211> 28  
 20 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 3  
 acagggatcc gtcagaaga aaccagcc 28  
 25 <210> 4  
 <211> 29  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 4  
 30 gatggtcgac tcaggcgtgg tctcccacc 29  
 <210> 5  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 35 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /note = "Descripción de la secuencia artificial: péptido"  
 <400> 5  
 Thr Ala Thr Lys Ser Gly Ser Thr Thr Lys Asn Arg  
 1 5 10  
 40 <210> 6  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 <220>  
 45 <221> fuente  
 <223> /note = "Descripción de la secuencia artificial: péptido"  
 <220>

ES 2 593 495 T3

<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7) .. (7)  
<223> Ser está fosforilada

<400> 6

5

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

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

10

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

15

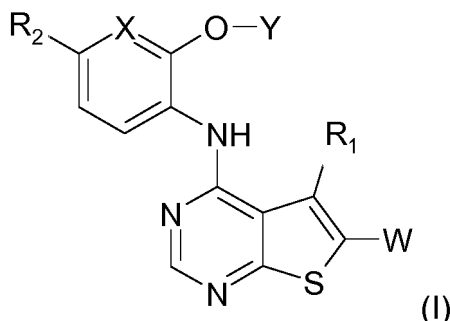
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8) .. (8)  
<223> Ser está fosforilada

<400> 7

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

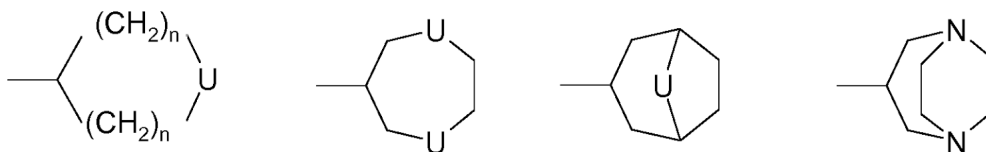
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



en la que

- 5 X se selecciona entre CH o N;  
 R<sub>2</sub> se selecciona entre H, CN, CF<sub>3</sub>, CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; O-alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con R<sub>3</sub>; heterociclilo C<sub>3-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O; heteroarilo C<sub>5-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O; y alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con R<sub>6</sub>; y cuando X es CH, R<sub>2</sub> también puede ser F, Cl, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;
- 10 Y se selecciona entre alquilo C<sub>1-8</sub> de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con uno o más de R<sub>3</sub>; cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más de R<sub>9</sub>; y sistemas de heterociclilo seleccionados entre una cualquiera de las fórmulas:

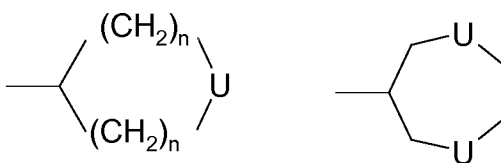


- 15 opcionalmente sustituidos con uno o más de R<sub>9</sub>,  
 en las que n es independientemente de 1 a 3 y U es independientemente O o NR<sub>5</sub>;  
 R<sub>1</sub> se selecciona entre H; Cl; y alquilo C<sub>1-8</sub>, opcionalmente sustituido con N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub> o F;  
 R<sub>3</sub> se selecciona entre OH, OR<sub>4</sub> y N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub> desde el segundo átomo de carbono de la cadena alquílica a la que está unida R<sub>3</sub> en adelante; F; CO<sub>2</sub>H; CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; heterociclilo C<sub>3-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, en el que el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y heteroarilo C<sub>5-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O;
- 20 R<sub>4</sub> se selecciona entre H y alquilo C<sub>1-8</sub>;  
 R<sub>5</sub> se selecciona entre H; alquilo C<sub>1-8</sub>; alqueno C<sub>2-8</sub>; cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; heterociclilo C<sub>3-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O; heteroarilo C<sub>5-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O; COR<sub>6</sub>; CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>; CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>6</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>6</sub>; CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>6</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>6</sub>; SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>; y SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>6</sub>; en las que m es 1-4;
- 25 R<sub>6</sub> se selecciona entre H; OH; OR<sub>4</sub>; OC(O)R<sub>4</sub>; N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; F; CO<sub>2</sub>H; CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; heterociclilo C<sub>3-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O; y heteroarilo C<sub>5-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub> o N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;
- 30 W es -C(O)NH<sub>2</sub> o -C(O)NHR<sub>8</sub>;
- R<sub>8</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con OH, -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, morfolino, pirrolidinilo o N-metil-pirrolidinilo;
- 35 R<sub>9</sub> se selecciona entre OH, OR<sub>4</sub>, N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, N(R<sub>4</sub>)COR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> y N(R<sub>4</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>4</sub> en cualquier átomo de carbono que no sea unido a O o N; F; CO<sub>2</sub>H; CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>4</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; heterociclilo C<sub>3-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O; y heteroarilo C<sub>5-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O;

o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

- X es CH o N;  
 R<sub>2</sub> es H, CN, CF<sub>3</sub>, CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-3</sub>; o furanilo; y cuando X es CH, R<sub>2</sub> también puede ser F, Cl;
- 40 Y es alquilo C<sub>1-4</sub> de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con R<sub>3</sub>; cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos R<sub>9</sub>; o un sistema de heterociclilo seleccionado entre una cualquiera de las fórmulas:



opcionalmente sustituido con uno o más de R<sub>9</sub>,  
en las que n es independientemente de 1 a 3 y U es independientemente O o NR<sub>5</sub>;

R<sub>1</sub> es H; o alquilo C<sub>1-3</sub>;

- 5 R<sub>3</sub> es OH, OR<sub>4</sub> y N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub> desde el segundo átomo de carbono de la cadena de alquilo a la que R<sub>3</sub> está unido en adelante; o heterociclilo C<sub>5-7</sub> que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en el que el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

- 10 R<sub>5</sub> es H; alquilo C<sub>1-4</sub>; COR<sub>6</sub>; CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>; SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>; C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>6</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>6</sub>; o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>6</sub>; en los que m es 1-4;

R<sub>6</sub> es H; OH; OR<sub>4</sub>; OC(O)R<sub>4</sub>; N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; F; CO<sub>2</sub>H; CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; heterociclilo C<sub>3-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O; o heteroarilo C<sub>5-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub> o N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

W es -C(O)NH<sub>2</sub> o -C(O)NHR<sub>8</sub>;

- 15 R<sub>8</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con OH, -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, morfolino, pirrolidinilo o N-metil-pirrolidinilo;

R<sub>9</sub> es OH, OR<sub>4</sub>, N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, N(R<sub>4</sub>)COR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> o N(R<sub>4</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>4</sub> en cualquier átomo de carbono que no sea uno unido a O o N; SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>4</sub>; o heterociclilo C<sub>3-10</sub> que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O;

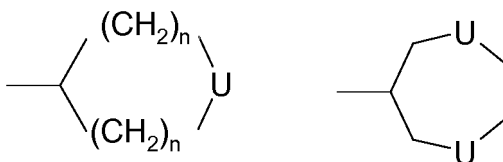
o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 3. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que

X es CH o N;

R<sub>2</sub> es H, CN, CF<sub>3</sub>, o CONH<sub>2</sub>; y cuando X es CH, R<sub>2</sub> también puede ser F, Cl;

Y es cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, opcionalmente sustituido con N(R<sub>4</sub>)COR<sub>4</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>4</sub> o morfolino; o un sistema de heterociclilo seleccionado entre una cualquiera de las fórmulas:



- 25 en las que n es independientemente de 1 a 3 y U es independientemente O o NR<sub>5</sub>;

R<sub>1</sub> es H; o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>3</sub> es OH, OR<sub>4</sub>, N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; o un heterociclo seleccionado entre morfolinilo o pirrolidinilo, en el que el átomo de nitrógeno o el heterociclo pueden estar sustituidos con alquilo C<sub>1-3</sub>;

- 30 R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>5</sub> es H; COR<sub>6</sub>; CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>; SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>; -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>6</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>6</sub>; o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>6</sub>; en las que m es de 1 a 4;

R<sub>6</sub> es H; OH; OR<sub>4</sub>; OC(O)R<sub>4</sub>; N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; F; CO<sub>2</sub>H; CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; morfolinilo; o un grupo heteroarilo seleccionado entre pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo y piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo o NH<sub>2</sub>;

W es -C(O)NH<sub>2</sub> o -C(O)NHR<sub>8</sub>;

- 35 R<sub>8</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con OH, -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, morfolino, pirrolidinilo o N-metil-pirrolidinilo,

o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

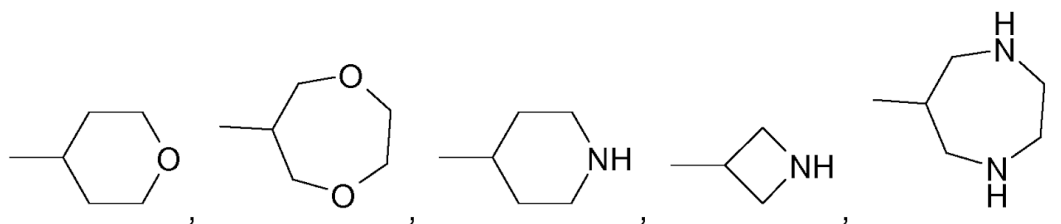
X, Y, W y R<sub>2</sub> son como se definen en las reivindicaciones 1 a 3 y

- 40 R<sub>1</sub> es metilo, o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

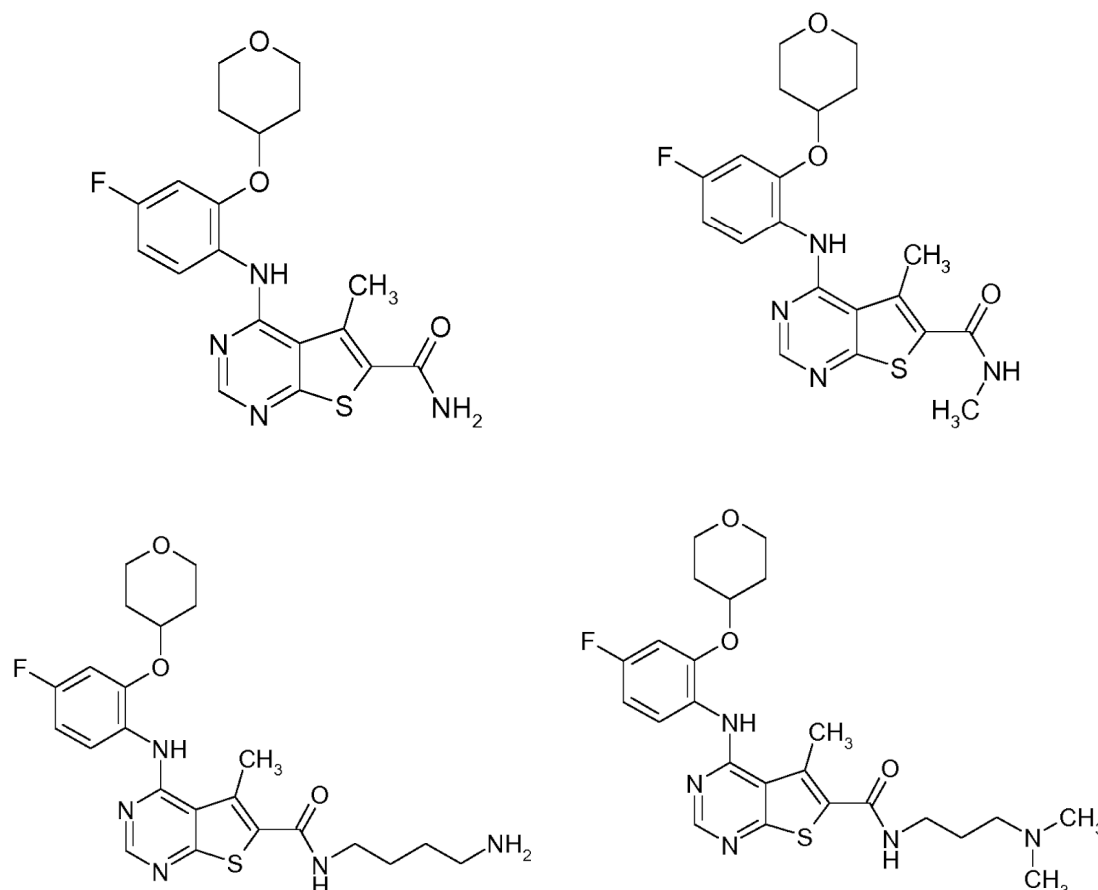
5. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que

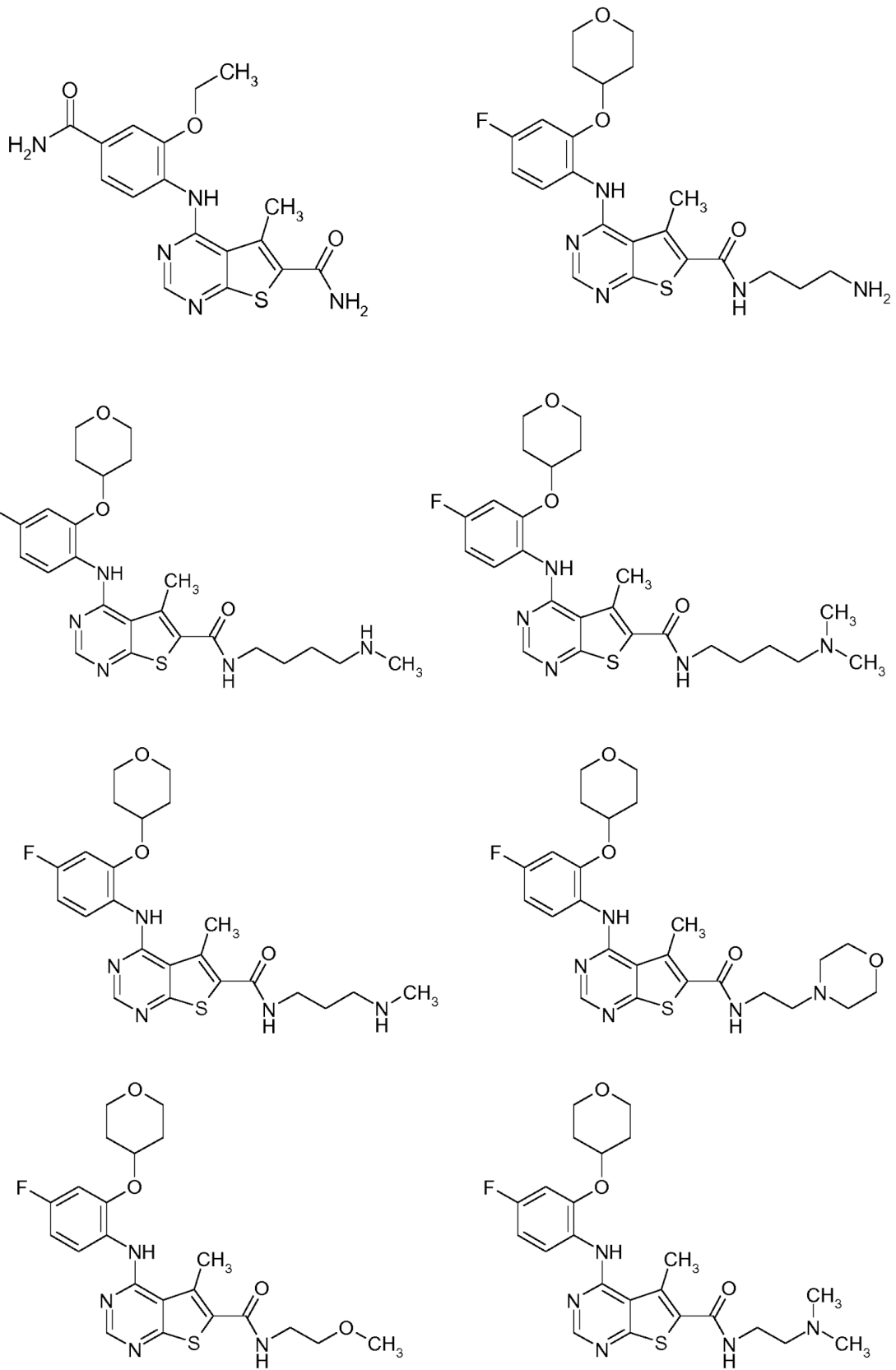
X, W, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen en las reivindicaciones 1 a 4 e

Y es un sistema de heterociclilo seleccionado entre una cualquiera de las fórmulas:

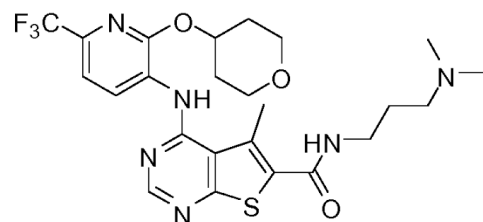
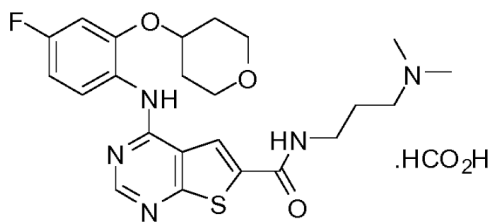
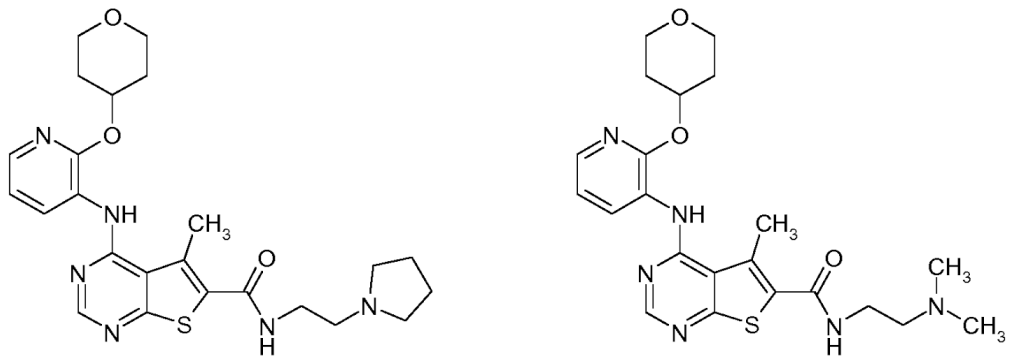
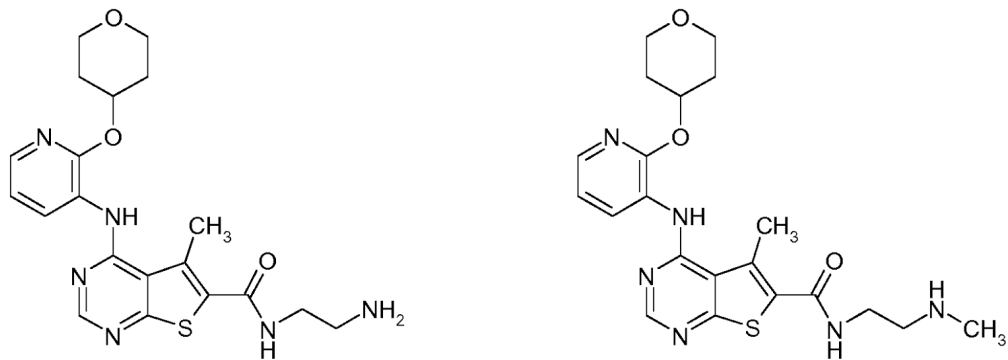
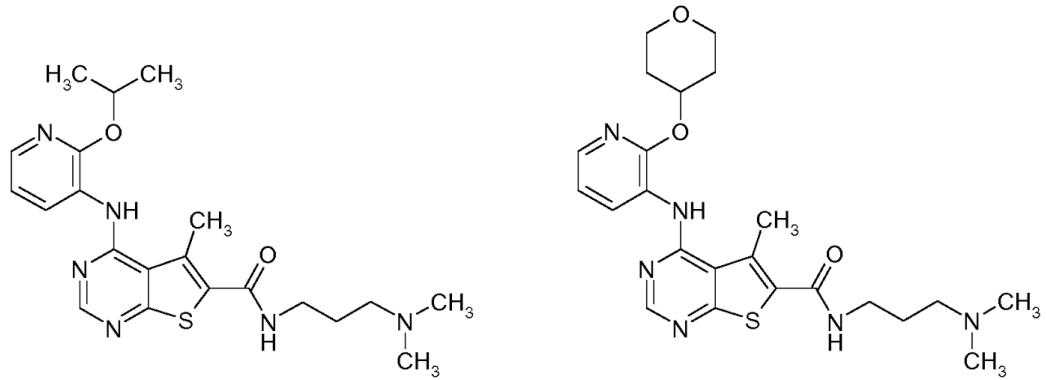


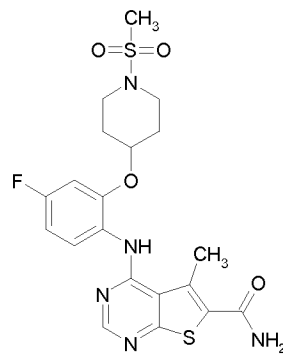
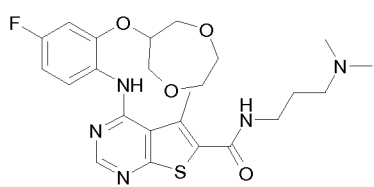
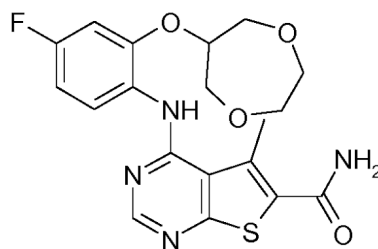
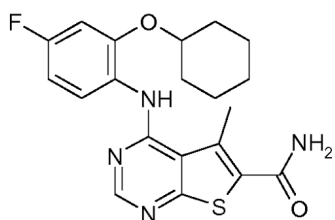
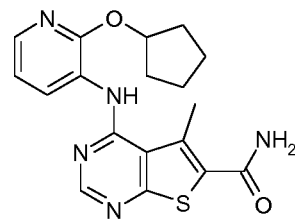
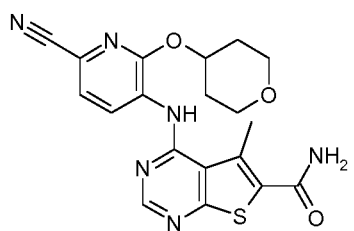
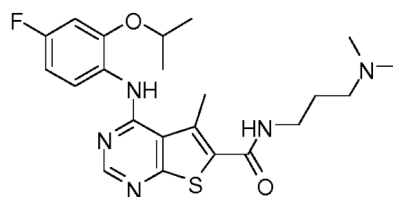
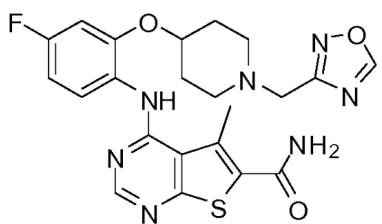
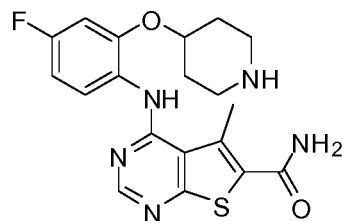
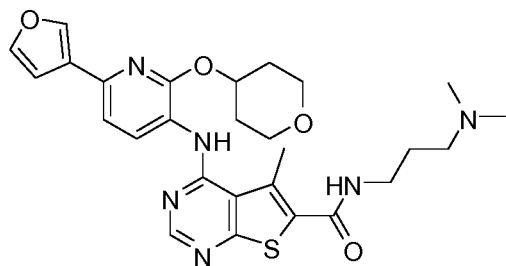
- 5 en las que los átomos de nitrógeno están opcionalmente sustituidos independientemente con alquilo C<sub>1-3</sub>, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OC(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>-heteroarilo, que está opcionalmente sustituido en el resto heteroarilo con NH<sub>2</sub> y en el que el resto heteroarilo se selecciona entre pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo y oxadiazolilo piridinilo; -C(O)-pirrolilo, que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub>; o -CH<sub>2</sub>-C(O)-morfolino, en los que q es de 1 a 3 y p es de 2 o 3, o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 6. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y, W y R son como se definen en las reivindicaciones 1 a 5, X es CH y R<sub>2</sub> es F, Cl, CN o C(O)NH<sub>2</sub>, o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 7. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y, W y R<sub>1</sub> son como se definen en las reivindicaciones 1 a 5, X es N y R<sub>2</sub> es H o CN, o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

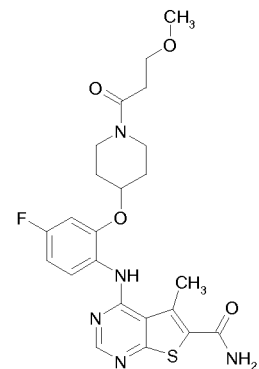
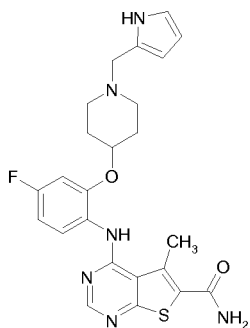
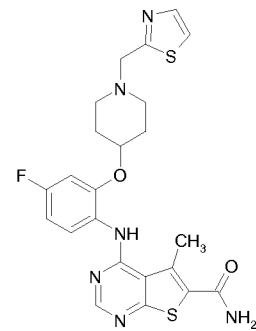
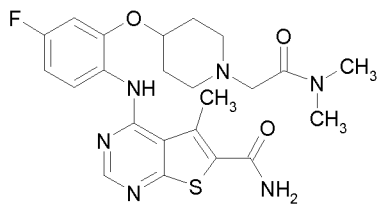
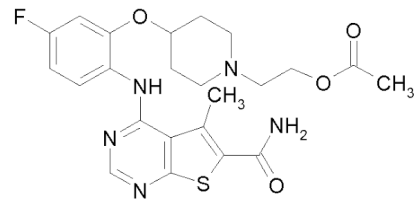
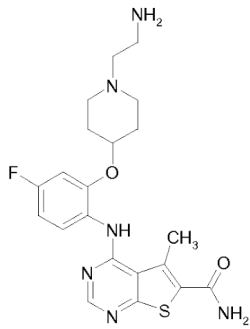
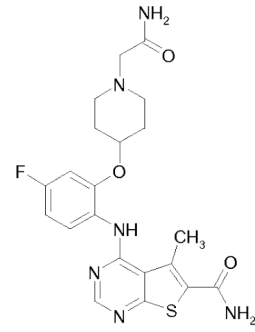
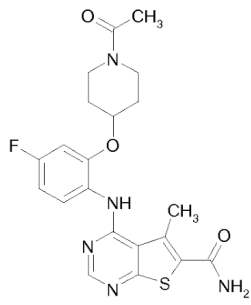


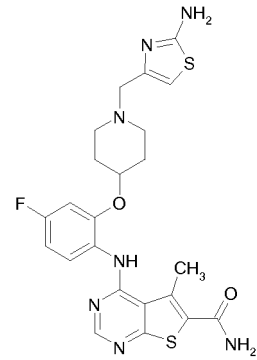
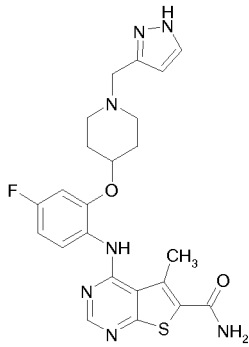
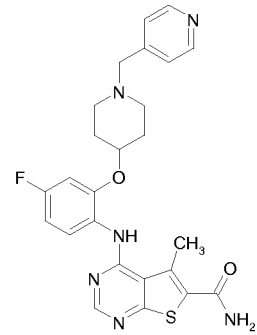
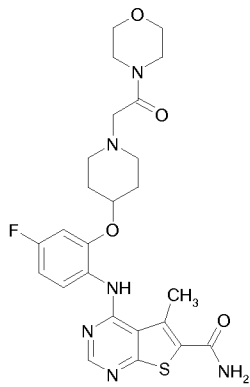
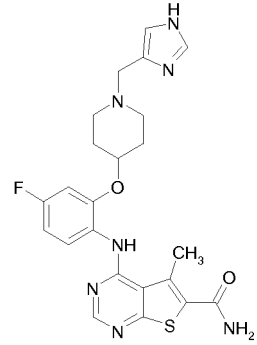
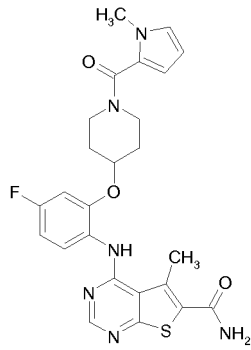




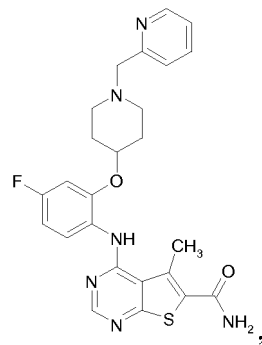








y



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal de acuerdo con la reivindicación 9 y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 11. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 que comprende además un agente terapéutico adicional.
- 10 12. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 en la que el agente terapéutico adicional se selecciona entre un agente antidiabético, un agente hipolipemiante, un agente cardiovascular, un agente antihipertensor, un agente diurético, un inhibidor de la agregación de trombocitos, un agente antineoplásico o un agente antiobesidad.
13. Compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en la inhibición de la actividad de la actividad cinasa de Mnk1 o Mnk2 (Mnk2a, Mnk2b) o variantes de las mismas.
- 15 14. Compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en la profilaxis o la terapia de enfermedades metabólicas, trastornos hematopoyéticos, enfermedades neurodegenerativas, daño renal, trastornos inflamatorios y el cáncer y sus complicaciones y enfermedades consecutivas.
- 20 15. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en la profilaxis o la terapia de enfermedades metabólicas del metabolismo de los hidratos de carbono y/o de los lípidos y sus complicaciones y trastornos consecutivos.
16. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en la profilaxis o la terapia de la diabetes.
- 25 17. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto es para administrar a un paciente simultánea o secuencialmente en combinación con un agente terapéutico adicional.
18. Compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos relacionados con las citocinas.
- 30 19. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 en el que el compuesto es para administrar a un paciente simultánea o secuencialmente en combinación con un agente terapéutico adicional.
- 35 20. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el agente terapéutico adicional se selecciona entre un antagonista de la histamina, un antagonista de la bradicinina, un antagonista de la serotonina, un leucotrieno, un anti-asmático, un AINE, un antipirético, un corticoesteroide, un antibiótico, un analgésico, un agente uricosúrico, un agente quimioterapéutico, un agente antigotoso, un broncodilatador, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un esteroide, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un agente inmunosupresor, un antagonista de leucotrienos, un agente citostático, un agente antineoplásico, un inhibidor de mTOR, un inhibidor de tirosina cinasa, anticuerpos o fragmentos de los mismos contra citocinas y partes solubles (fragmentos) de receptores de citocinas.
21. Composición farmacéutica o compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en los que la composición farmacéutica está adaptada a la aplicación oral, parenteral (por ejemplo broncopulmonar), local o tópica.
- 40 22. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hematopoyéticos y sus complicaciones y trastornos consecutivos seleccionados entre el grupo que consiste en leucemia mieloide aguda (LMA), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin; enfermedades hematopoyéticas, leucemia no linfocítica aguda (LNLA), enfermedades mieloproliferativas, leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia mielomonocítica aguda (LMMA), mieloma múltiple, policitemia vera, linfoma, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), tumor de Wilms y sarcoma de Ewing.
- 45 23. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis del cáncer y las complicaciones y trastornos consecutivos seleccionados entre el grupo que consiste en cáncer del tracto gastrointestinal superior, carcinoma de páncreas, cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma de ovario, carcinoma del cuello uterino, cáncer de endometrio, tumor cerebral, cáncer testicular, carcinoma de laringe, osteocarcinoma, cáncer de próstata, retinoblastoma, carcinoma de hígado, cáncer de pulmón, neuroblastoma, carcinoma renal, carcinoma de tiroides, cáncer de esófago, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de piel, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de vejiga, cáncer metastásico, caquexia y dolor.
- 50

24. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurodegenerativa seleccionada entre el grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, demencia lobular frontotemporal, ataxia espinocerebelosa, demencia con cuerpos de Lewy, isquemia cerebral y enfermedad neurodegenerativa provocada por lesión traumática, neurotoxicidad por glutamato o hipoxia.
- 5